

# Projekt „OPRACOWANIE METODY IZOLACJI POSTBIOTYCZNYCH METABOLITÓW ZWIĄZKÓW WYSTĘPUJĄCYCH W EKSTRAKTACH Z SZYSZEK CHMIELU (LUPULI FLOS) Z UŻYCIEM MIKROBIOTY JELITOWEJ CZŁOWIEKA”

Mgr farm. Maciej Korczak – Microbiota Lab, Wydział Farmaceutyczny, kierownik projektu

**W** ostatnich latach naukowcy z całego świata podkreślają fundamentalną rolę ludzkiej mikrobioty jelitowej w utrzymaniu homeostazy, zwracając również przy tym uwagę na postrzeganie ludzkiego organizmu jako holobiontu składającego się z komórek gospodarza oraz bytujących w nim mikroorganizmów. Zaburzenia subtelnej równowagi panującej w strukturze jelitowego mikrobiomu łączone są z występowaniem szeregu chorób o różnicowanej etiologii, np. stanów zapalnych jelit, otyłości, chorób autoimmunologicznych, a nawet depresji. Dodat-

kowo, bakterie jelitowe stanowią potężny układ o znaczącym działaniu metabolicznym, potrafiąc w diametralny sposób zmienić właściwości farmakokinetyczne oraz farmakodynamiczne podanych do ustnie substancji, zanim te w rzeczywistości zostaną wchłonięte przez ścianę jelita. To właśnie ta aktywność złożonej maszyny enzymów będących częścią ludzkiej mikrobioty jelitowej pomaga nam również na nowo interpretować i rozumieć aktywność tradycyjnie stosowanych substancji leczniczych pochodzenia naturalnego, dla których w wielu przypadkach molekularny mechanizm dzia-

łania pozostawał niewyjaśniony. Badania nad metabolitami postbiotycznymi, związkami produkowanymi przez bakterie jelitowe przez biotransformacje cząsteczek naturalnie występujących w substancjach roślinnych pomogły rozwikłać zagadki związane z mechanizmem działania stosowanych w lecznictwie roślin bogatych w elagotanoidy (z których *in vivo* otrzymywane są bioaktywne i biodostępne urolityny) czy też szyszek chmielu, zawierających pozbawiony działania estrogennego ksantohumol, który w jelicie przekształcany jest do silnego fitoestrogenu-8-prenylaryngeny.

## NOWE PROJEKTY NAUKOWE

To właśnie to drugie odkrycie stoi u podstaw otrzymanego niedawno finansowania w ramach ministerialnego programu „Studenckie koła naukowe tworzą innowacje” projektu „Opracowanie metody izolacji postbiotycznych metabolitów związków występujących w ekstraktach z szyszek chmielu (*Lupuli flos*) z użyciem mikrobioty jelitowej człowieka”, którego kierownikiem i pomysłodawcą jest doktorant mgr farm. Maciej Korczak z laboratorium środowiskowego Microbiota Lab. Przedstawiony projekt realizowany będzie przez studentów koła naukowego Herbarium działającego przy Katedrze i Zakładzie Biologii Farmaceutycznej. Co warto podkreślić, jest to już drugi rok z rzędu, w którym to Studenckie Koło Naukowe otrzymało finansowanie w ramach wspomnianego wyżej programu.

Dużą przeszkodą w badaniu aktywności metabolitów postbiotycznych wywodzących się z szyszek chmielu jest wysoka cena związków lub ich skomplikowana, wieloetapowa synteza. Przedstawiony projekt ma na celu wprowadzenie innowacyjnego, korzystnego ekonomicznie sposobu ich izolacji z wykorzystaniem mikrobioty jelitowej pozyskanej od zdrowych, nieprzyjmujących antybiotyków dawców, inkubowanej w warunkach beztlenowych z ekstraktem zawierającym podwyższoną zawartość ksantohumolu. Aktywność kataboliczna bakterii pozwoli znacząco obniżyć koszty otrzymania metabolitów, a opracowana już w laboratorium środowiskowym Microbiota Lab nowatorska metoda izolacji oraz oczyszczania związków powstałych w czasie fermentacji *ex vivo* pozwoli zminimalizować wymagany nakład pracy oraz czasu. Zatem oprócz ogromnego znaczenia poznawczego realizowanego projektu, warty podkreślenia jest jego potencjał wdrożeniowy.

Obserwowane działanie sedacyjne oraz przeciwłękowe preparatów zawierających ekstrakty z szyszek chmielu sugeruje zdolność do penetracji bariery krew-mózg przez związki w nich zawarte i/lub powstałe z nich metabolity postbiotyczne. Eksperymenty z udziałem szczurów wykazały, że doustne podanie 8-prenylaryngeny wykazuje działanie anksjolityczne, a badania *in silico*



Mgr farm. Maciej Korczak – kierownik projektu

sugerują, że 8-prenylaryngenia jest obiecującą substancją w kontekście jej wykorzystania w leczeniu chorób Parkinsona i Alzheimerza. Obie te choroby łączone są z występowaniem stanu neurozapalnego, wynikającego z aktywacji mikrogleju i stanowią coraz większe wyzwanie dla systemu ochrony zdrowia. Właśnie z tego powodu, w przedstawionym projekcie, wyizolowane metabolity postbiotyczne zostaną zbadane pod kątem ich aktywności przeciwzapalnej z wykorzystaniem linii komórkowej mikrogleju ludzkiego. Otrzymane wyniki posłużą lepszemu zrozumieniu działania stosowanych w medycynie tradycyjnej od setek lat szyszek chmielu, a być może otworzą też drogę do nowej klasy związków aktywnych, wywodzących się z zmodyfikowanych cząsteczek metabolitów postbiotycznych.

Ze względu na fakt, że struktura ludzkiej mikrobioty jelitowej cechuje się dużą zmiennością osobniczą, a co za tym idzie również dużą zmiennością dotyczącą ich metabolizmu, konieczne w ramach projektu było też uwzględnienie możliwości niewystarczającej produkcji metabolitów przez bakterie pobrane od dawców. W takim przypadku, możliwe jest wykonanie zaplanowanych doświadczeń z wykorzystaniem izolowanych, komercyjnie dostępnych bakterii o znanej aktywności biologicznej.

Równie istotne, jak część *stricte* naukowa projektu, jest zaangażowanie studentów SKN Herbarium w badania przedkliniczne, wspieranie ich samodzielności naukowej oraz budowanie partnerskiej relacji między studentami a pracownikami naukowymi katedry. Kluczowym elementem projektu, na który przeznaczona jest znaczna część budżetu, jest udział studentów prowadzących badania w kursach rozwijających ich umiejętności istotne w przyszłej karierze naukowej np. prezentacji wyników badań naukowych oraz pisanie prac naukowych. Jako że celem projektu jest umożliwienie studentom postawienia pierwszych kroków w karierze naukowej, planowany jest również ich udział w konferencjach o zasięgu międzynarodowym, gdzie oprócz prezentacji wyników swoich badań będą mogli oni wymienić się opiniami z ekspertami z całego świata, nawiązać nowe znajomości oraz przede wszystkim czerpać inspiracje do dalszych badań. Podsumowując, zwiększenie atrakcyjności pracy naukowej nie może jedynie ograniczać się do udziału studentów w ciekawych i pionierskich projektach naukowych, a wymaga również ich zaangażowania, już na wczesnych etapach, w gratyfikacje związane z wymiernymi efektami samorozwoju oraz udziałem w prestiżowych wydarzeniach naukowych. ■