

Wpływ wybranych elagotanoidów na funkcje ludzkich neutrofilów w kontekście prewencji i leczenia chorób jamy ustnej - badania struktura a aktywność

Kierownik projektu: dr Sebastian Granica

Opiekun projektu: dr hab. Anna K. Kiss

Projekt nr: 2012/07/N/NZ7/01136

Środki lecznicze bogate w elagotanoidy są powszechnie stosowane zewnętrznie w leczeniu i profilaktyce chorób jamy ustnej będących narastającym problemem wśród pacjentów. Mimo, iż w dotychczasowych badaniach wykazano przeciwwzapalne i immunostymulujące działanie elagotanoidów ich mechanizm działania nadal pozostaje nie w pełni wyjaśniony. Wiele z surowców bogatych w garbniki jest tradycyjnie stosowanych w prewencji i leczeniu chorób jamy ustnej i przyzębia. Dlatego też celem niniejszego projektu było ustalenie czy elagotanoidy zawarte w powszechnie dostępnych lekach mogą modulować produkcję i sekrecję czynników prozapalnych przez stymulowane ludzkie neutrofile, które odgrywają kluczową rolę w inicjacji i progresji stanu zapalnego w obrębie błon śluzowych i dziąseł.

W trakcie badań oceniono wpływ 13 elagotanoidów wyizolowanych z krajowych surowców leczniczych oraz ich prekursora pentagalooilglukozy na funkcje prozapalne neutrofilów ludzkich izolowanych z krwi obwodowej zdrowych ochotników. Przeprowadzone badania dowiodły, że testowane związki w stężeniach 1, 5 oraz 20 μM wykazują zdolność do modulowania funkcji prozapalnych stymulowanych neutrofilów. Wszystkie elagotanoidy hamowały produkcję reaktywnych form tlenu zależnie od stężenia. Wykazano, że pentagalooilglukozy oraz monomeryczne garbniki zmniejszały produkcję interleukiny 8. Dimeryczne związki były aktywne jako inhibitory wydzielania enzymów proteolitycznych takich jak elastaza oraz metaloproteinaza 9. Pentagalooilglukoza jako jedyna hamowała produkcję czynnika martwicy nowotworów alfa natomiast elagotanoidy stosowane w najwyższym testowanym stężeniu powodowały zwiększenie produkcji tej cytokiny. Efekt był szczególnie widoczny w przypadku dimerycznych tanin. Obserwowana aktywność w stosunku do $\text{TNF-}\alpha$ silnie korelowała z ilością komórek w chodzących na drogę apoptozy. Wykazano również, że wszystkie testowane substancje zmniejszały ekspresję powierzchniową receptora TLR-4, który jest głównym celem molekularnym dla bakteryjnego lipopolisacharydu.

Drugim aspektem prowadzonych badań skupiał się na analizie składu chemicznego korzeni i kłącza kuklika pospolitego oraz analizie aktywności przeciwwzapalnej tej rośliny. Wyizolowano i zidentyfikowano 22 związki polifenolowe w tym garbniki, pochodne falwan-3-olu oraz kwasy fenolowe. Przedyskutowano rolę chemotaksonomiczną wyizolowanych substancji. W trakcie badań biologicznych wykazano, że gemina A będąca elagotanoidem charakterystycznym dla roślin z rodzaju kuklik jest odpowiedzialna za obserwowane działanie przeciwwzapalnej polarnych wyciągów z kuklika pospolitego.

Otrzymane rezultaty po raz pierwszy w sposób jednoznaczny potwierdzają zasadność stosowania surowców bogatych w elagotanoidy w leczeniu i prewencji chorób jamy ustnej i przyzębia. Dodatkowo wyniki otrzymane w niniejszym projekcie poszerzyły wiedzę na temat składu chemicznego oraz aktywności biologicznej korzenia i kłącza kuklika pospolitego.