

Wpływ diety na rozwój chorób autoimmunologicznych - nowe inhibitory interleukiny 15 w grupie pokarmowych polifenoli oraz ich metabolitów jelitowych

W ostatnich latach obserwuje się znaczne nasilenie częstości występowania chorób o podłożu zapalnym i autoimmunologicznym, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów, stwardnienie rozsiane, nieswoiste zapalenie jelit, cukrzyca typu I, białaczki limfoblastyczne i wiele innych. Wspólną cechą tych schorzeń jest nadmierna aktywacja białka, interleukiny 15 (IL-15). Odpowiada ona za prawidłową odpowiedź odpornościową organizmu, natomiast przy zaburzonej jej aktywności może przyczyniać się do rozwoju tych właśnie chorób.

W naszych wcześniejszych badaniach odkryliśmy 12 małowcząsteczkowych związków hamujących działanie IL-15. Siedem z nich posiada ten sam element strukturalny – kwas benzoesowy. W dalszych badaniach zidentyfikowaliśmy kolejnych 15 pochodnych kwasu benzoesowego hamujących aktywność IL-15.

Wiele pochodnych kwasu benzoesowego występuje naturalnie w tkankach roślinnych i zwierzęcych, a także może być wytwarzanych przez mikroorganizmy. Wśród nich znajdziemy szeroką grupę polifenoli pokarmowych oraz ich metabolitów jelitowych. Polifenole należą do związków syntetyzowanych w komórkach roślinnych i są ważnym składnikiem codziennej diety, wysokie ich stężenia znajdują się między innymi w ciemnych owocach i winie. Zmniejszają one ryzyko powstawania szeregu chorób, m.in. chorób sercowo-naczyniowych, nowotworów, cukrzycy, nadciśnienia tętniczego oraz chorób neurodegeneracyjnych. Polifenole mogą być wchłaniane i metabolizowane w różnych odcinkach przewodu pokarmowego. Jeśli nie zostaną wchłonięte wcześniej i dostaną się do jelit, mogą tam być rozkładane przez mikroflorę jelitową do licznych pochodnych kwasów karboksylowych i fenolowych, w tym pochodnych kwasu benzoesowego.

Polifenole, oprócz najbardziej rozpowszechnionego działania antyoksydacyjnego, wykazują też działanie przeciwzapalne. Niemniej wciąż niewiele wiadomo na temat ich wpływu na aktywność IL-15, która odgrywa kluczową rolę w rozwoju chorób o podłożu autoimmunologicznym.

Celem niniejszego projektu jest dostarczenie dowodów naukowych na hamujące działanie polifenoli pokarmowych i ich metabolitów jelitowych wobec IL-15. Nasze badania wstępne pozwoliły wskazać dwa metabolity polifenoli wykazujące właściwości hamujące wobec aktywności IL-15. Podstawą wyboru związków do proponowanych badań będzie zastosowanie metod wspomaganých komputerowo. Pozwolą one wybrać spośród ogromnej grupy polifenoli pokarmowych i ich metabolitów jelitowych związki o strukturze, która z dużym prawdopodobieństwem umożliwi wiązanie do receptora dla IL-15. Wskazane w ten sposób związki zostaną przetestowane na modelach komórkowych oraz zwierzęcych pod kątem ich aktywności biologicznej. Dzięki temu będziemy w stanie wyselekcjonować związki, które skutecznie hamują nadmierną aktywność IL-15.

Proponowany projekt poszerzy wiedzę i dostarczy nowych informacji na temat prawdopodobnych mechanizmów działania przeciwzapalnego, w szczególności możliwości hamowania aktywności IL-15 przez polifenole pokarmowe oraz ich metabolity jelitowe. Poszukiwanie inhibitorów IL-15 wśród polifenoli pokarmowych i ich metabolitów jelitowych jest innowacyjnym podejściem prowadzącym do ustalenia bardziej sprecyzowanych wytycznych dietetycznych dla pacjentów cierpiących z powodu chorób autoimmunologicznych. Co więcej, uzyskane wyniki mogą posłużyć w przyszłości podczas projektowania małowcząsteczkowych inhibitorów IL-15, jako potencjalnych leków przeznaczonych do leczenia chorób o podłożu zapalnym i autoimmunologicznym.