

*„Ocena skuteczności przeciwnowotworowej dendrymerów, jako nośników różu bengalskiego w terapii fotodynamicznej”*, **NIETECHNICZNE STRESZCZENIE**  
**DOŚWIADCZENIA**

1. Tytuł projektu „Ocena przyswajalności flawonoidów: ksantohumolu,  $\alpha,\beta$ -dihydroksantohumolu, chryzyny, diosmetyny, bajkaleiny i ich  $\beta$ -D-glukozydów oraz ocena biodostępności ksantohumolu i  $\beta$ -D-glukozydu ksantohumolu przy długoterminowym podaniu na modelu zwierzęcym”

2. Czas trwania projektu: 05.11.2018 - 1.05.2019

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) farmakokinetyka, biodostępność, flawonoidy, glukozydy flawonoidów, BALB/c

4. Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych) A. Badania Podstawowe

A. Badania podstawowe

B. Badania translacyjne lub stosowane

C. Badania mające na celu zachowanie gatunku

D. Badania z zakresu medycyny sądowej

E. Badania zapewniające poprawę dobrostanu zwierząt lub warunków chowu lub hodowli zwierząt gospodarskich

F. Badania w celu opracowania i produkcji produktów leczniczych, środków spożywczych, pasz lub innych substancji lub produktów, lub badań ich jakości, skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania

G. Badania w celu ochrony środowiska naturalnego

H. Badania w celu kształcenia na poziomie szkolnictwa wyższego lub szkolenia w celu nabycia lub doskonalenia kompetencji zawodowych

**5. OPIS PLANOWANEGO DOŚWIADCZENIA**

Należy określić cel naukowy lub edukacyjny doświadczenia, w tym przewidywane szkody, jakie może ono spowodować u wykorzystywanych zwierząt, i korzyści, jakie przyniesie ono dla rozwoju nauki i dydaktyki. Maksymalnie 250 słów, tekst musi być zrozumiały dla niespecjalisty.

Obecność reszty cukrowej w cząsteczce flawonoidów wpływa na jego lepszą rozpuszczalność, a jej rodzaj decyduje o miejscu wchłaniania z przewodu pokarmowego. Dotychczasowe badania nad przyswajalnością flawonoidów wskazują na znacznie wyższą absorpcję glukozydów, które są pobierane z jelita cienkiego, a nie z grubego. Niewielka ilość doniesień dotyczących oceny przyswajalności bioaktywnych flawonoidów: ksantohumolu,  $\alpha,\beta$ -dihydroksantohumolu, bajkaleiny, chryzyny, diosmetyny oraz biodostępności tych związków w formie glukozydów skłaniają do prowadzenia badań na modelu zwierzęcym. Celem niniejszego projektu jest określenie wpływu obecności  $\beta$ -D-glukozy w cząsteczce wybranych flawonoidów na ich przyswajalność oraz biodostępność. W badaniach użyte zostaną 6-8 tygodniowe myszy, samce, szczepu BALB/c. W pierwszym etapie badania zwierzęta (350 myszy szczepu

BALB/c) podzielone zostaną na 10 grup, którym podawany będzie doustnie, określony flawonoid w postaci aglikonu lub glukozydu, w dawce bezpiecznej dla zdrowia. Badania prowadzone będą dla par związków (aglikon i glukozyd) w siedmiu punktach czasowych (po 5 myszy na punkt czasowy). Krew pobrana od myszy w każdym punkcie czasowym zostanie poddana dalszej analizie.

W drugim etapie doświadczenia ksantohumol oraz jego glukozyd badane będą pod kątem zdolności wchłaniania przy długoterminowym podawaniu. Zwierzęta (40 myszy szczepu BALB/c) podzielone zostaną na dwie grupy po 20 zwierząt każda. Doświadczenie będzie trwać osiem dni, każdego dnia doustnie podawany będzie ksantohumol lub jego glukozyd. W drugim, czwartym, szóstym i ósmym dniu pobierana będzie krew od 5 myszy z każdej grupy i następnie poddana dalszej analizie.

Planowane badania dostarczą cennych informacji dotyczących wpływu obecności reszty glukozy na biodostępność flawonoidów, pożądanych ze względu na swoją wysoką aktywność biologiczną.

## 6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

390 myszy szczepu BALB/c, 6-8 tygodniowe samce pochodzące z Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, Centrum Medycyny Doświadczalnej (numer w rejestrze hodowców/dostawców - 043).

## 7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA<sup>1</sup>

Myszy wykorzystywane do zaplanowanego doświadczenia utrzymywane będą w warunkach zapewniających dobrostan zwierząt. Utrzymywane będą w pomieszczeniach klimatyzowanych ze stałym dostępem do wody i standardowej paszy dla gryzoni, ze wzbogaceniem takim jak materiał gniazdowy czy domki. Ponadto, zwierzęta będą miały zapewniony stały nadzór weterynaryjny, a ich stan zdrowia będzie codziennie monitorowany. W razie gdyby dobrostan zwierząt został naruszony, zwierzę będzie poddawane wcześniejszej eutanazji.

Zaplanowane procedury zaprojektowano tak, by możliwie maksymalnie ograniczyć liczbę zwierząt w badaniu oraz by zminimalizować ból, cierpienie i dystres wykorzystywanych zwierząt. Wszystkie procedury przeprowadzane będą przez wykwalifikowany personel, także z wykorzystaniem nowoczesnej aparatury, np. umożliwiającej kontrolowane dozowanie izofluranu.

Istniejący stan wiedzy w zakresie objętym wnioskiem został zbadany w następujących bazach danych:

\_\_EBSCO; \_\_PUBMED; \_\_Google Scholar; \_\_AGRICOLA; \_\_ScienceDirect; \_\_Web of Science (JCR)

<sup>1</sup> Przy wypełnianiu wzorować się na instrukcji wypełniania wniosku W1 punkt. 8

Słowa kluczowe: /xanthohumol / xanthohumol glucoside / xanthohumol glucopyranoside /  $\alpha,\beta$ -dihydroxanthohumol /  $\alpha,\beta$ -dihydroxanthohumol glucoside /  $\alpha,\beta$ -dihydroxanthohumol glucopyranoside / baicalein / baicalein glucoside / baicalein glucopyranoside / chrysin / chrysin glucoside / chrysin glucopyranoside / diosmetin / diosmetin glucoside / diosmetin glucopyranoside / in vivo / pharmacokinetics / absorption / BALB/c

Na podstawie przeszukania istniejącej literatury stwierdzono, że:

Uwzględnione w badaniach flawonoidy wykazują silną aktywność biologiczną, dominują artykuły dotyczące wysokiej aktywności przeciwnowotworowej, przeciwzapalnej, przeciwutleniającej i antydrobnoustrojowej. Przy czym większość artykułów dotyczy aktywności aglikonów. Najwięcej artykułów naukowych dotyczy aktywności biologicznej ksantohumolu.

A. Nagromadzony materiał badawczy pozwala na stwierdzenie, że:

Ilość doniesień literaturowych związana z badaniem biodostępności i przyswajalności uwzględnionych w badaniach flawonoidów, jest niewielka i ogranicza się do kilku artykułów [1-9], i dotyczy form aglikonów.

B. Brak jest danych, lub też dane są mało wiarygodne lub nie są sprawdzone w zakresie:

Badania biodostępności i wchłaniania glukozydów flawonoidów uwzględnionych w badaniu. Jak dotąd nie przeprowadzono badań przyswajalności wybranych flawonoidów w układzie aglikon i jego glukozyd. Ponadto brak jakichkolwiek badań farmakokinetycznych  $\alpha,\beta$ -dihydroxanthohumolu, związku, który naturalnie występuje w chmielu i wykazuje silne działanie przeciwproliferacyjne wobec estrogenozależnego ludzkiego MCF-7 [10] oraz mysiego 16/C raka sutka [badania własne, nieopublikowane, zgłoszenie patentowe nr. P.425356] oraz silne działanie przeciwbakteryjne [badania własne, nieopublikowane, zgłoszenie patentowe nr. P.425328].

Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli na:

Określenie wpływu obecności cząsteczki glukozy sprzężonej z bioaktywnymi flawonoidami na ich biodostępność i przyswajalność z układu pokarmowego.

A/ Rozwinięcie teoretyczne/poznawcze lub ugruntowanie istniejącej wiedzy w kierunku:

Wpływu budowy bioaktywnych flawonoidów na ich biodostępność oraz szybkość wchłaniania z przewodu pokarmowego, co ma fundamentalne znaczenie w zastosowaniu tych związków jako potencjalnych leków.

B/ Zastosowanie uzyskanej wiedzy polegające na:

Badaniu przyswajalności aglikonów oraz glukozydów bioaktywnych flawonoidów, pożądanym ze względu na wysoki potencjał terapeutyczny, umożliwi również określenie wpływu obecności cząsteczki cukrowej na ich biodostępność. Dodatkowo badania umożliwią ocenę użyteczności i stosowania glukozyzowanych flawonoidów jako suplementów diety i ewentualnych potencjalnych leków.

Otrzymane wyniki mogą być podstawą do późniejszych badań klinicznych, mających na celu produkcję bardziej przyswajalnych flawonoidów.

#### PIŚMIENNICTWO:

1. Legette, L.; Ma, L.; Reed, R. L.; Miranda, C. L.; Christensen, J. M.; Rodriguez-Proteau, R.; Stevens, J. F., Pharmacokinetics of xanthohumol and metabolites in rats after oral and intravenous administration. *Molecular nutrition & food research* 2012, 56, (3), 466-474.
2. Legette, L.; Karnpracha, C.; Reed, R. L.; Choi, J.; Bobe, G.; Christensen, J. M.; Rodriguez-Proteau, R.; Purnell, J. Q.; Stevens, J. F., Human pharmacokinetics of xanthohumol, an antihyperglycemic flavonoid from hops. *Molecular nutrition & food research* 2014, 58, (2), 248-255.
3. van Breemen, R. B.; Yuan, Y.; Banuvar, S.; Shulman, L. P.; Qiu, X.; Alvarenga, R. F. R.; Chen, S. N.; Dietz, B. M.; Bolton, J. L.; Pauli, G. F., Pharmacokinetics of prenylated hop phenols in women following oral administration of a standardized extract of hops. *Molecular nutrition & food research* 2014, 58, (10), 1962-1969.
4. Fong, S. Y. K.; Li, C.; Ho, Y. C.; Li, R.; Wang, Q.; Wong, Y. C.; Xue, H.; Zuo, Z., Brain uptake of bioactive flavones in *Scutellariae Radix* and its relationship to anxiolytic effect in mice. *Molecular pharmaceutics* 2017, 14, (9), 2908-2916.
5. Cai, Y.; Li, S.; Li, T.; Zhou, R.; Wai, A. T.-S.; Yan, R., Oral pharmacokinetics of baicalin, wogonoside, oroxylin A 7-O- $\beta$ -d-glucuronide and their aglycones from an aqueous extract of *Scutellariae Radix* in the rat. *Journal of Chromatography B* 2016, 1026, 124-133.
6. Tong, L.; Wan, M.; Zhang, L.; Zhu, Y.; Sun, H.; Bi, K., Simultaneous determination of baicalin, wogonoside, baicalein, wogonin, oroxylin A and chrysin of *Radix scutellariae* extract in rat plasma by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 2012, 70, 6-12.
7. Rehman, S. U.; Kim, I. S.; Kang, K. S.; Yoo, H. H., HPLC determination of esculin and esculetin in rat plasma for pharmacokinetic studies. *Journal of chromatographic science* 2015, 53, (8), 1322-1327.
8. Hu, C.-Q.; Li, F.; Yang, X.-W., Simultaneous determination and pharmacokinetic analysis of seven alkaloids and two flavonoids from rat plasma by HPLC-DAD after oral administration of Wuzhuyu decoction. *Journal of Asian natural products research* 2012, 14, (4), 370-381.
9. Cheng, T.; Zhang, Y.; Zhang, T.; Lu, L.; Ding, Y.; Zhao, Y., Comparative pharmacokinetics study of icariin and icariside II in rats. *Molecules* 2015, 20, (12), 21274-21286.
10. Tronina T; Bartmańska A; Filip-Psurska B; Wietrzyk J; Popłoński J; E., H., Fungal metabolites of xanthohumol with potent antiproliferative activity on human cancer cell lines in vitro. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2013, 21, (7), 2001-2006.

#### 8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną<sup>2</sup>

- ☐ TAK - na podstawie art. 53 ust. 1 ustawy
- ☐ TAK - na podstawie art. 53 ust. 3 ustawy
- ☒ NIE

---

<sup>2</sup> Wypełnia właściwa lokalna komisja etyczna ds. doświadczeń na zwierzętach. Należy zaznaczyć właściwe pole.