

Bieżąca literatura medyczna szczególną uwagę zwraca ostatnio na wzajemną zależność pomiędzy stanem zdrowia człowieka, a składem **mikrobioty przewodu pokarmowego**. Ta dwukilogramowa masa bakteryjna, kolonizująca jelita dorosłego człowieka, może pełnić funkcję kolejnego, ludzkiego narządu wpływającego na zachowanie szczelności bariery jelitowej, funkcjonowanie układu immunologicznego, czy też regulację wielu procesów życiowych zachodzących w świetle jelita pod wpływem bakteryjnych metabolitów pochodzących. Drobnoustroje kolonizujące jelita człowieka są zaangażowane m.in. w metabolizm węglowodanów, aminokwasów, ksenobiotyków, wytwarzanie izoprenoidów i witamin. Dlatego też jakościowe oraz ilościowe zmiany w prawidłowym składzie mikrobioty jelitowej muszą prowadzić do deregulacji wielu procesów życiowych zachodzących w świetle jelita włączając w to również procesy karcynogenezy. Do substancji wytwarzanych przez mikrobiotę przewodu pokarmowego należą również witaminy głównie z grupy B oraz K2 (menachinon) które mogą być syntetyzowane bezpośrednio w świetle przewodu pokarmowego, lub poza nim w trakcie fermentacji niektórych produktów spożywczych.

Witamina K2 obejmuje kilkanaście homologów, które w swojej budowie zawierają pierścień 2-metylo-1,4-naftochinonu i różnej długości łańcuchy boczne, przy czym bakterie kolonizujące ludzki przewód pokarmowy syntetyzują krótkołańcuchowe homologi tej witaminy ($n \leq 7$). Doustna suplementacja witaminą K2 odpowiada za zdrowe kości, zapobiega zwapnieniu naczyń krwionośnych i rozwojowi chorób układu krążenia. Przewiduje się też, że ze względu na obecność w budowie chemicznej tej witaminy pierścienia chinonu (czyli grupy funkcjonalnej występującej również w wielu chemioterapeutykach) może być stosowana w prewencji, a nawet w leczeniu wybranych **chorób nowotworowych**. Wydaje się to wręcz niemożliwe, a jednak w oparciu o wstępne badania *in vitro* przeprowadzone przez zespół japońskich naukowców na ludzkich liniach nowotworowych żołądka i wątroby wykazano pro-apoptotyczne działanie syntetycznego homologa K2-MK4, przy czym to działanie było silnie dawko-zależne.

Stosunkowo mało poznanym jest homolog **K2-MK7**, który w największej ilości syntetyzowany jest naturalnie przez tlenowe laski Gram dodatnie, na drodze fermentacji różnych produktów spożywczych. W oparciu o nasze wstępne badania przeprowadzone na ludzkiej linii nowotworowej (Caco-2) syntetyczna forma homologa K2-MK7 również wykazywała wyjątkowo silne pro-apoptotyczne działanie na komórki nabłonka jelitowego, przy czym było to działanie powolne, nasilające się wraz z upływem czasu.

W naszym projekcie planujemy zatem sprawdzić jakie **gatunki bakterii** kolonizujące przewód pokarmowy zdrowego człowieka będą zdolne do produkcji największych ilości witaminy K2-MK7 na drodze **fermentacji** wybranych produktów (do tego badania wykorzystane zostanie metoda voltamperometrii strippingowej oraz wysokosprawna chromatografia cieczowa HPLC). Ponadto w oparciu o linie nowotworowe ludzkiego nabłonka jelitowego, oraz linie makrofagowe zostaną przeprowadzone badania, których celem będzie poszukiwanie odpowiedzi na pytanie: czy **naturalna** forma witaminy K2-MK7 (pochodzenia bakteryjnego) będzie w porównywalny sposób jak jej syntetyczny homolog oddziaływała na zjawiska apoptozy, nekrozy, sekrecji prostaglandyn oraz cytokin odczynu zapalnego (TNF- α , IL-6, IL-8, INF- γ , IL-12).

Następnie w oparciu o **mysi model raka jelita grubego** porównamy przeciwzapalne i antynowotworowe działanie syntetycznej formy K2-MK7 podanej drogą doustną, w stosunku do pofermentacyjnego ekstraktu zawierającego największe ilości naturalnej formy K2-MK7 wraz z probiotycznymi bakteriami przeprowadzającymi ten proces fermentacji. Zaobserwowane zmiany w obrazie histopatologicznym jelita grubego oraz w stanie zdrowia zwierząt pozwolą odpowiedzieć na pytanie: czy w warunkach *in vivo* zaobserwujemy **antynowotworowe** działanie witaminy K2-MK7, oraz czy będą istniały biologiczne różnice pomiędzy **syntetyczną, a naturalną** formą K2-MK7. Odpowiedz na te pytania są w chwili obecnej bardzo istotne, gdyż obserwujemy lawinowy wzrost ilości spożywanej syntetycznej formy witaminy K2-MK7.