



Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu

Wydział Nauk o Żywności i Żywieniu

Joanna Maria Zielińska-Wasielica

**Potencjał biologiczny ekstraktów z owoców czarnego bzu
(*Sambucus nigra* L.) i czarnej porzeczki (*Ribes nigrum* L.)
w odniesieniu do otyłości i związanych z nią zaburzeń
metabolicznych - badania *in vitro***

The biological potential of elderberry (*Sambucus nigra* L.)
and black currant (*Ribes nigrum* L.) fruit extracts in relation to obesity
and associated metabolic disorders - *in vitro* studies

Rozprawa doktorska w dziedzinie nauk rolniczych
w dyscyplinie technologia żywności i żywienia

Promotor:

prof. UPP dr hab. Anna Olejnik

Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu

Katedra Biotechnologii i Mikrobiologii Żywności

Poznań, 2024

Streszczenie

Otyłość jest jednym z największych globalnych problemów zdrowotnych, związanym z rozwojem zaburzeń metabolicznych, takich jak insulinooporność, cukrzyca typu 2 i choroby układu sercowo-naczyniowego. Nadmierna akumulacja tkanki tłuszczowej prowadzi do przewlekłego stanu zapalnego oraz dysfunkcji metabolicznych, w szczególności do zaburzeń w metabolizmie glukozy. W świetle stale rosnącej liczby osób z nadwagą i otyłością, która według prognoz ma jeszcze wzrosnąć w nadchodzących latach, istnieje pilna potrzeba poszukiwania skutecznych metod profilaktyki i terapii tego schorzenia. Bezpieczną strategią terapeutyczną może być zastosowanie naturalnych związków bioaktywnych, które wykazują zdolności do ingerowania w hiperplastyczny i hipertroficzny rozrost tkanki tłuszczowej poprzez modulowanie szlaków sygnałowych związanych z procesem adipogenezy, lipogenezy i lipolizy, produkcją adipokin, czynników i mediatorów stanu zapalnego, czy wrażliwością komórek na insulinę.

Celem niniejszej pracy była ocena bioaktywności ekstraktów z owoców czarnego bzu (*Sambucus nigra* L.) oraz czarnej porzeczki (*Ribes nigrum* L.) w aspekcie prewencji i terapii otyłości i powiązanych z nią zaburzeń metabolicznych. Badania przeprowadzono na poziomie *in vitro*, wykorzystując modele komórkowe, w tym preadipocyty różnicujące w komórki tłuszczowe, dojrzałe adipocyty wrażliwe na insulinę oraz adipocyty hipertroficzne z indukowaną insulinoopornością oraz stanem zapalnym. Ponadto, w eksperymentach dotyczących analizy właściwości przeciwzapalnych zastosowano model makrofagów aktywowanych do odpowiedzi zapalnej.

Wyniki badań wykazały, że ekstrakty z czarnego bzu i czarnej porzeczki hamują różnicowanie preadipocytów w dojrzałe adipocyty poprzez obniżenie poziomu ekspresji czynników transkrypcyjnych *Pparγ*, *C/ebpa* i *Srebp1* kontrolujących adipogenezę. Supresja regulatorów adipogenezy skutkowała ograniczeniem ekspresji genów *Fabp4/aP2*, *Lpl* i *Fas* zaangażowanych w proces lipogenezy, prowadząc w efekcie do istotnego zmniejszenia akumulacji lipidów w komórkach tłuszczowych. Ekstrakt z owoców czarnego bzu obniżał również ekspresję genów *Hsl* i *Plin1*, związanych z procesem lipolizy. Ważną obserwacją poczynioną w pracy było obniżenie poziomu reaktywnych form tlenu w adipocytach po ekspozycji na ekstrakty. Ekstrakty działały poprzez hamowanie ekspresji mRNA oksydazy NADPH (NOX4). Ponadto stwierdzono, że ekstrakt z owoców czarnego bzu wzmacnia ekspresję dysmutazy ponadtlenkowej (*SOD2*) i peroksydazy glutationowej (*GPx*).

Jednym z kluczowych aspektów badań była ocena wpływu ekstraktów z czarnego bzu i czarnej porzeczki na wychwyt glukozy w adipocytach wrażliwych i opornych na insulinę. Wyniki doświadczeń wykazały, że niezależnie od wrażliwości komórek na insulinę, analizowane ekstrakty

poprawiają wychwyt glukozy w adipocytach. Zwiększenie pobierania glukozy przez komórki insulinooporne w przypadku ekstraktu z czarnego bzu było związane ze wzmocnieniem ekspresji mRNA genu transportera glukozy *Glut-4*. Natomiast ekstrakt z owoców czarnej porzeczki wykazał zdolność do modulowania ekspresji genu apeliny oraz białek SFRP5 i SOCS3, co sugeruje jego potencjalny wpływ na poprawę sygnalizacji insulinowej i wrażliwości komórek na insulinę. W ramach pracy dowiedziono również, że ekstrakty mogą zmniejszać absorpcję węglowodanów i tłuszczów poprzez inhibicję aktywności enzymów trawiennych, w tym α -amylazy, α -glukozydazy i lipazy trzustkowej.

Praca obejmowała także badania nad zdolnością ekstraktów z owoców czarnego bzu i czarnej porzeczki do ograniczania procesu zapalnego, który prowadzi do rozwoju insulinooporności oraz innych zaburzeń metabolicznych związanych z otyłością. Rezultaty badań wskazują, że analizowane ekstrakty mogą modulować odpowiedź zapalną poprzez obniżanie ekspresji lub/i sekrecji cytokin i mediatorów prozapalnych (IL-6, TNF- α , *Ptgs2*, *iNos*) w aktywowanych makrofagach RAW 264.7. Efektem hamowania ekspresji *Ptgs2* i *iNos* było ograniczenie produkcji prostaglandyny PGE2 i tlenu azotu w komórkach. Ponadto, wykazano, że ekstrakt z czarnej porzeczki efektywnie obniża ekspresję cytokin IL-1 β i MCP-1 oraz czynnika transkrypcyjnego NF κ B. Hamowanie ekspresji NF κ B przez ten ekstrakt prowadziło do ograniczania aktywacji prozapalnych szlaków sygnalizacyjnych w makrofagach. Ekstrakt z owoców czarnej porzeczki wykazywał także wysoki potencjał przeciwzapalny w modelu zapalenia w hipertroficznym adipocycie 3T3-L1 indukowanego za pomocą TNF- α . Ekstrakt hamował ekspresję mRNA kluczowych cytokin prozapalnych, takich jak IL-1 β , TNF- α , IL-6, MCP-1, oraz czynnika transkrypcyjnego NF κ B.

Rezultaty przeprowadzonych eksperymentów dostarczyły istotnych danych na temat biologicznego potencjału ekstraktów z owoców czarnego bzu i czarnej porzeczki wskazując, że ekstrakty mogą stanowić wartościowy element diety stosowanej w celu zapobiegania i leczenia otyłości i związanych z nią zaburzeń metabolicznych. Jednak należy podkreślić, że potrzebne są dalsze szczegółowe badania *in vitro*, badania na modelach *in vivo* oraz badania kliniczne, aby w pełni zrozumieć mechanizmy działania ekstraktów, potwierdzić skuteczność terapeutyczną oraz ustalić odpowiednie dawki do potencjalnego zastosowania u ludzi.

Praca doktorska została wykonana w ramach projektu nr 2015/19/B/NZ9/01054 w konkursie OPUS 10 finansowanym przez Narodowe Centrum Nauki w latach 2016 - 2020.

21.10.2024

Joanna Milewska-Wanclik