

Ocena molekularnych podstaw działania kwasu β -hydroksy- β -metylomasłowego we wspomaganiu leczenia dystrofii mięśniowych- badania *in vivo* i *in vitro*

Dystrofie mięśniowe stanowią grupę chorób uwarunkowanych genetycznie, które zarówno u ludzi jak i zwierząt prowadzą do postępującego osłabienia mięśni, znacznego upośledzenia zdolności lokomocyjnych, a w wielu przypadkach nawet do śmierci. Choroba spowodowana jest brakiem dystrofiny- białka odpowiedzialnego za stabilność błony komórkowej we włóknach mięśni szkieletowych. Nasz zespół od wczesnych lat 90-ych zajmuje się badaniem kwasu β -hydroksy- β -metylomasłowego (HMB), ketokwasowej pochodnej leucyny. W dotychczasowych badaniach zaobserwowano, że HMB zmniejsza rozpad białka mięśniowego u różnych gatunków ludzi i zwierząt. Dzieje się tak między innymi dzięki ochronnemu oddziaływaniu na mięśnie, ponieważ końcowy produkt przemian HMB, cholesterol, zostaje wbudowany w błonę komórkową miocytu czyniąc ją bardziej odporną na ewentualne uszkodzenie. Celem obecnego projektu będzie ocena wpływu HMB podawanego w formie dodatku do karmy szczurom z dystrofią mięśniową oraz przeanalizowanie molekularnych mechanizmów oddziaływania kwasu β -hydroksy- β -metylomasłowego na organizm szczura w oparciu o badania metabolomiczne krwi. Oddzielną grupę badań będą stanowiły badania *in vitro* na izolowanych komórkach pochodzących od zwierząt chorych na dystrofię (szczury, psy) oraz od pacjenta z genetycznie potwierdzoną dystrofią mięśniową Duchenne'a (DMD). Przewidujemy realizację następujących zadań badawczych: wpływ HMB na metabolizm białka włączając w to zmiany w ekspresji określonych genów, wpływ HMB na autofagię, apoptozę i regulację tzw. szlaków śmierci, wpływ HMB biogenezę mitochondrialną i kondycję mięśni szkieletowych, rola HMB w proliferacji komórek, wpływ HMB na syntezę cholesterolu, stabilność błony komórkowej i aktywność kinazy fosfokreatynowej, porównanie dystrofii mięśniowej szczura i psa (Golden Retriever; GRMD) z dystrofią Duchenna występującą u człowieka. Proponowane badania mają charakter podstawowy i przyczynią się do lepszego zrozumienia działania czynników mogących stanowić istotne uzupełnienie obecnie stosowanego leczenia, polegającego głównie na podawaniu sterydów, których zadaniem jest ograniczenie wzmożonej degradacji białka towarzyszącej dystrofiom. Silną inspiracją do podjęcia tych badań są nasze obserwacje dzieci chorych na dystrofię mięśniową Duchenne'a którym od końca lat 90-tych (to jest od czasu dopuszczenia do stosowania w Polsce) podawane jest HMB. Rodzice małych pacjentów zgodnie podkreślają korzyści wynikające z podawania HMB wyrażone ogólną poprawą kondycji, wzmocnieniem chodzenia, zwiększoną siłą mięśniową i istotnym obniżeniem aktywności kinazy kreatynowej (CK) we krwi. Opisane obserwacje kliniczne nie zostały opublikowane, a w dostępnej literaturze brak jest informacji na temat stosowania HMB u dzieci z DMD. Proponowany model badawczy byłby pierwszą tak szeroko zakrojoną próbą poznania mechanizmów oddziaływania HMB u dystroficznych organizmów na poziomie molekularnym w badaniach *in vivo* i *in vitro*.