

Serce jest pierwszym narządem powstającym w procesie embriogenezy, który jest niezbędny do zaopatrzenia rozwijającego się płodu w substancje odżywcze. Ostatni etap różnicowania się kardiomiocytów ma miejsce od późnego okresu prenatalnego do wieku młodzieńczego. Podczas tego etapu, zwanego dojrzewaniem, kardiomiocyty przechodzą szereg wysoce regulowanych zmian, od metabolicznych po elektrofizjologiczne, które nadają sercu fenotyp dorosłego człowieka, zapewniając sprawne krążenie krwi w organizmie. Stosunkowo niewiele wiadomo na temat czynników regulujących dojrzewanie i mechanizmów ich działania. Do znanych czynników promujących dojrzewanie kardiomiocytów należą glikokortykoidy i hormony tarczycy. Ponadto, w modelach *in vitro*, czynniki biofizyczne: stymulacja elektryczna i wzrost w kardiosferach; biochemiczne: limitacja glukozy i suplementacja kwasów tłuszczowych; farmakologiczne: hamowanie HIF-1 i aktywacja PPARs sprzyjają indukowanemu dojrzewaniu kardiomiocytów. Nadal jednak nie znamy ścieżek sygnałowych, które napędzają dojrzewanie kardiomiocytów *in vivo*.

W celu utrzymania efektywnego zaopatrzenia w energię niezbędną do skurczu serca metabolizm zmienia się z beztlenowego z preferowanym wykorzystaniem mleczanu i glukozy u noworodków na oksydacyjny, z kwasami tłuszczowymi jako głównym substratem, w dojrzałych kardiomiocytach. Aktywacja wychwytu i utleniania glukozy lub hamowanie utleniania kwasów tłuszczowych sprzyja proliferacji kardiomiocytów i spowalnia tempo ich dojrzewania. Aktywacja utylizacji kwasów tłuszczowych daje efekt odwrotny - przyspiesza dojrzewanie. Co ważne, traktowanie kwasami tłuszczowymi indukowanych kardiomiocytów prowadzi do zahamowania lipogenezy *de novo*, przy czym desaturaza stearoilo-CoA (SCD) jest najbardziej regulowanym genem. SCD jest enzymem odpowiedzialnym za biosyntezę jednonienasyconych kwasów tłuszczowych, głównie oleinianu i palmitooleinianu, które są wykorzystywane jako substraty do syntezy triacylogliceroli, estrów woskowych, estrów cholesterolu i fosfolipidów. W sercu zahamowanie ekspresji SCD1 zwiększa transport i metabolizm glukozy kosztem wychwytu i utleniania kwasów tłuszczowych. Nokaut genu SCD1 poprawia czynność serca w otyłości, korygując dysfunkcję skurczową i rozkurczową. Jednak rola szlaków sygnałowych zależnych od SCD w regulacji dojrzewania kardiomiocytów nie jest znana. Na podstawie naszych wstępnych danych oraz faktu, że lipogeneza *de novo* jest hamowana podczas dojrzewania serca, a SCD jest kluczowym czynnikiem regulującym lipogenezę w kardiomiocytach, wysunęliśmy hipotezę, że SCD i szlaki sygnalizacji lipidowej kontrolowane przez ten enzym są zaangażowane w przejście kardiomiocytów z fenotypu noworodka do stanu dorosłego. Dlatego głównym celem proponowanego projektu jest określenie roli SCD w strukturalnym i funkcjonalnym dojrzewaniu serca, ze szczególnym uwzględnieniem przeprogramowania metabolicznego pod wpływem AMPK i analiza roli nowozidentyfikowanych szlaków sygnałowych w nabywaniu fenotypu dorosłego serca. Drugim celem jest zbadanie, w jakim stopniu SCD wpływa na zmianę metabolizmu energetycznego kardiomiocytów w dojrzewającym sercu.

Tematyka badawcza, której dotyczy projekt, jest jedną z najważniejszych na świecie. Przedwczesny poród występuje u ludzi z częstością 1/10 ciąż, a u dorosłych urodzonych przedwcześnie występuje zwiększone ryzyko choroby niedokrwiennej i niewydolności serca z powodu zbyt wczesnego dojrzewania kardiomiocytów. Dlatego zrozumienie mechanizmów dojrzewania serca *in vivo* dostarczy nowych danych dotyczących leczenia takich pacjentów i być może poprawi wyniki ich leczenia. Ponadto, inhibitory SCD są obecnie uważane za obiecujące środki w terapii zespołu metabolicznego oraz nowotworów i znajdują się w fazie badań klinicznych, a wyniki uzyskane w trakcie realizacji projektu rozszerzą dostępną wiedzę na temat ich użycia w terapii dysfunkcji kardiomiocytów.