

Aminokwasy rozgałęzione (branch chain amino acids; BCAAs) należą do grupy związków niezbędnych w codziennej diecie, zważywszy na ich kluczową rolę w syntezie białek oraz metabolizmie energetycznym całego organizmu. Badania naukowe wykazały, że stanowią one również ważne cząsteczki sygnalizacyjne, regulujące metabolizm kardiomiocytów. Co ciekawe, zaburzenia przemian BCAAs są coraz częściej odnotowywane w chorobach układu sercowo-naczyniowego, a ich zwiększony poziom we krwi może prowadzić do podwyższonego ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych, w tym zawału serca. Jednakże jak do tej pory istnieje wiele sprzecznych danych dotyczących terapeutycznej roli BCAAs w zapobieganiu chorobom serca, wynikających z nieefektywnego śledzenia ich metabolicznych przemian czy też indukowanych przez nie ścieżek sygnalizacyjnych.

Najnowsze badania naszego zespołu wykazały, że myszy model dyslipidemii (pozbawiony funkcjonalnych genów kodujących apolipoproteinę E oraz receptor dla LDL) charakteryzował się zwiększoną podatnością na uszkodzenie mięśnia sercowego w warunkach niedotlenienia, co obserwowane jest również u ludzi. Co więcej, u myszy tych zaobserwowaliśmy zwiększone utlenianie leucyny w sercu oraz obniżone stężenie BCAAs w surowicy. Co ciekawe, obniżenie poziomu BCAAs odnotowaliśmy również u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną. Ponadto z naszych wstępnych badań wynika, że dieta o zwiększonej ilości BCAAs zmniejsza uraz niedokrwienny serca, co potwierdzone zostało zmniejszonym stężeniem troponiny T w surowicy 24 godziny po incydencie hipoksyjnym oraz brakiem zmian w obrazie EKG w odniesieniu do zwierząt z grupy kontrolnej. Z drugiej strony, myszy z dyslipidemią traktowane dietą o ograniczonej zawartości BCAAs charakteryzowały się zwiększonym uszkodzeniem komórek serca po incydencie niedotlenienia. Dlatego też główny cel naukowy projektu stanowi wyjaśnienie kardioprotekcyjnego wpływu BCAAs w dysfunkcji serca związanej z dyslipidemią. Ponadto projekt ten ma na celu zbadanie, czy kardioprotekcyjny charakter BCAAs ujawni się również w innym modelu niewydolności serca (Tgaq\*44) niezwiązanym z dyslipidemią, w którym to dochodzi do znacznych zaburzeń w funkcji skurczowej i rozkurczowej mięśnia sercowego. Na podstawie zebranych danych chcemy zidentyfikować kierunek przemian BCAAs oraz indukowane przez nie ścieżki sygnalizacyjne, mogące świadczyć o podwyższonym lub obniżonym ryzyku progresji niewydolności serca oraz wrażliwości na hipoksję w zwierzęcych modelach eksperymentalnych, a następnie przeanalizować je u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną.

Projekt ten obejmuje badania na dwóch modelach niewydolności serca: pochodzenia naczyniowego (myszy ApoE/LDLR KO) oraz mięśniowego (myszy Tgaq\*44), na wczesnym etapie oraz w momencie schyłkowej dysfunkcji serca. Zwierzęta będą otrzymywać przez okres 4 tygodni dietę o dwukrotnie zwiększonej zawartości BCAAs, dwukrotnie obniżonej zawartości BCAAs lub standardową, zbilansowaną dietę (grupa kontrolna). Dodatkowo, zastosowana zostanie farmakoterapia stymulująca metabolizm BCAAs. Planowane badania obejmują procedury *in vivo*, a także zaawansowane analizy metabolomiczne, proteomiczne i transkryptomyczne. Ponadto nasze badania rozszerzone zostaną o wnikliwą analizę przemian BCAAs u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną. W próbkach surowicy oznaczone zostaną poziomy BCAAs, ich metabolitów oraz białek zaangażowanych w metabolizm i sygnalizację. Na podstawie zebranych danych będziemy w stanie zidentyfikować kardioprotekcyjny wzorzec przemian BCAAs lub też zaproponować suplementację BCAAs w wyselekcjonowanej grupie pacjentów, charakteryzujących się zwiększonym potencjałem katabolizmu BCAAs.

Według naszej wiedzy, niniejszy projekt stanowi pierwszą próbę kompleksowego zbadania wpływu stymulacji metabolizmu BCAAs w modelach niewydolności serca różnego pochodzenia. Ponadto pomoże on zidentyfikować unikalny profil metaboliczny i proteomiczny w surowicy pacjentów narażonych na wystąpienie incydentów niedokrwiennych lub sugerujących zwiększone ryzyko progresji niewydolności serca. Uzyskane wyniki mogą posłużyć także jako podstawa do wprowadzenia łatwych zmian profilaktycznych w diecie pacjentów z dyslipidemią, mających na celu zniwelowanie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych.