

Lek. wet. Klaudia Maksymiuk

Wpływ trimetyloaminy na funkcje układu krążenia i nerek.

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Marcin Ufnal

Zakład Fizjologii i Patofizjologii Eksperymentalnej Warszawskiego Uniwersytetu
Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2024

Streszczenie w języku polskim

Wpływ trimetyloaminy na funkcje układu krążenia i nerek.

W ostatnich latach duże zainteresowanie wzbudza wpływ związków wytwarzanych przez mikrobiotę jelitową na zdrowie człowieka. Wiele badań dotyczy tlenku trimetyloaminy (TMAO), który powstaje w wyniku utleniania trimetyloaminy (TMA) przez flawinowe monooksygenazy (FMOs) w wątrobie. Mikrobiota jelitowa wytwarza TMA ze źródeł pokarmowych takich jak: cholina i karnityna. Ponadto TMA i TMAO znajdują się w rybach i owocach morza. Wydalanie TMA i TMAO odbywa się głównie wraz z moczem.

Szereg badań klinicznych wykazało pozytywną korelację między podwyższonym poziomem TMAO we krwi i moczu, a ryzykiem sercowo-naczyniowym. Jednak mechanizmy leżące u podstaw tej zależności są mało poznane. Chociaż większość badań wskazuje na szkodliwy wpływ TMAO na zdrowie człowieka, istnieją również badania sugerujące korzystne działanie TMAO.

Pomimo dużego zainteresowania rolą TMAO, rola TMA (prekursora TMAO) w patogenezie chorób sercowo-naczyniowych i nerek nie została szerzej zbadana.

Celem mojej pracy doktorskiej było ustalenie fizjologicznych stężeń TMA, TMAO i ich prekursorów w tkankach zwierząt laboratoryjnych, które są najczęściej przedmiotem badań przedklinicznych w zakresie chorób układu krążenia i nerek (mysz domowa, szczur wędrowny, kawia domowa). Praca miała na celu również poszerzenie wiedzy dotyczącej FMOs i metabolizmu TMA/TMAO (Publikacja nr 1). Kolejnym etapem było zbadanie wpływu TMA na funkcje nerek i układu sercowo-naczyniowego (Publikacja nr 2).

Niniejsze badania są pierwszymi, które porównują stężenia TMA i TMAO w tkankach zwierząt laboratoryjnych, ponieważ poprzednie badania koncentrowały się wyłącznie na oznaczeniu stężeń we krwi lub moczu. Badania wykazały znaczące różnice w stężeniach karnityny, choliny, TMA i TMAO we krwi, moczu oraz sercu, płucach, wątrobie i nerkach pomiędzy badanymi gatunkami zwierząt. Warto podkreślić, że pomimo istotnych różnic międzygatunkowych w stężeniach tkankowych, stężenia samego TMAO we krwi były podobne pomiędzy badanymi gatunkami zwierząt i zbliżone do stężeń obserwowanych u ludzi. Najwyższe stężenie TMAO zaobserwowano w rdzeniu nerkowym szczurów, a najniższe w wątrobie myszy. Z kolei najwyższe stężenia TMA stwierdzono w rdzeniu nerkowym myszy,

a najniższe w płucach szczurów. Badania wykazały także wyraźne różnice międzygatunkowe w ekspresji FMOs w sercu, płucach, wątrobie i nerkach.

Kolejnym celem pracy było zbadanie wpływu przewlekłego podawania TMA z wodą pitną na funkcje nerek i układu sercowo-naczyniowego u szczurów. Szczury otrzymujące TMA miały wyższe ciśnienie skurczowe, podwyższony poziom glukozy, białka oraz markera cewkowego uszkodzenia nerek-1 (KIM-1) w moczu. Ponadto, zaobserwowano wyższy stosunek białka do kreatyniny w moczu oraz zmiany histologiczne w nerkach, wskazujące na przewlekłą progresywną nefropatię. Otrzymane wyniki badań dowodzą, że przewlekła ekspozycja na TMA negatywnie wpływa na nerki i układ sercowo-naczyniowy.

Ponadto, szczury pojone TMA wykazywały 7-30-krotny wzrost stężenia TMAO w tkankach, podczas gdy poziomy TMA wzrosły tylko nieznacznie. Obserwowano także istotny wzrost wydalania TMA i TMAO, co wskazuje na efektywną konwersję TMA do TMAO.

Niniejsza praca doktorska wnosi nową wiedzę dotyczącą stężeń TMA, TMAO i ich prekursorów, jak również aktywności FMO u najczęściej badanych zwierząt laboratoryjnych. Badania umożliwiają lepsze zrozumienie metabolizmu TMA i TMAO oraz ich roli w chorobach sercowo-naczyniowych i nerek. Wyniki tej pracy dostarczają ważnych danych dla wyboru odpowiedniego modelu zwierzęcego do badań przedklinicznych. Ponadto, praca wykazała negatywny wpływ przewlekłego podawania TMA na funkcje układu sercowo-naczyniowego i nerek u szczurów, co sugeruje konieczność dalszego poszerzenia badań nad rolą TMA w patologii układu krążenia i nerek.