

CardioBDP: Mecanismos de Cardioprotecção por Polifenóis de Pequenos Frutos (FCT-ANR/BEX-BCM/0001/2013)

01.02.2014 to 31.01.2017

As doenças cardiovasculares (DCV) constituem um grupo de doenças que afectam o coração e os vasos sanguíneos. Foi estabelecido que as DCV constituem um importante problema de saúde, uma vez que, globalmente cerca de 30 % das mortes estão relacionados com DCV e a sua incidência aumenta dramaticamente com o envelhecimento da população. Além disso, a dieta, um dos factores de risco mais importantes de estilo de vida, podem fortemente influenciar a progressão das DCV e pode constituir uma profilaxia promissora. Recentemente, uma ligação entre a dieta, o metabolismo, a mitocôndria e as DCV tem sido evidenciada. Esta ligação pode envolver um “crosstalk” entre as funções da mitocôndria (por exemplo, biogénese bioenergética, a transição de permeabilidade), autofagia e morte celular e iria ser regulada ao nível celular por várias classes de sensores, tais como proteínas, bem como segundos mensageiros, tais como o óxido nítrico (ON) ou de nucleótidos cíclicos.

Assim, a mitocôndria surge com um papel essencial na promoção da citoprotecção induzida pela dieta, embora sejam necessárias mais investigações para entender como estes organelos controlam o metabolismo celular, o estado redução/oxidação e a morte celular no coração.

Parceiros académicos Franceses e Portugueses irão conjugar a sua experiência multidisciplinar nas áreas de nutrição, biologia celular, bioquímica e fisiopatologia cardíaca para identificar novos agentes cardioprotetores provenientes de preparações originais de amoras, ou seja, polifenóis derivados de amoras (PDA). Os mecanismos celulares e subcelulares de protecção dos PDA serão caracterizados *in vitro* utilizando culturas primárias de células, linhas celulares e mitocôndrias isoladas, e *in vivo* utilizando modelos pré-clínicos de DCV.

Esta proposta vai abordar três grandes áreas de investigação descritas nos seguintes objetivos (1) o estudo dos efeitos citoprotectores do PDA na preservação das funções mitocondriais, estimulando a autofagia e inibindo a morte celular em cardiomiócitos primários e linhas celulares, (2) o papel da fosforilação e nucleotídeos cíclicos sobre a regulamentação das funções mitocondriais pelos PDA, e (3) a avaliação do potencial cardioprotector dos PDA em dois modelos de roedores validados para a hipertensão e para a cardiotoxicidade induzida por catecolaminas.

Esta proposta irá oferecer conhecimento científico facilmente transferível para Humanos sobre a bioeficácia de polifenóis derivados de amoras na protecção cardiovascular e, adicionalmente irá promover o uso de frutas frescas como um produto nutracêutico valioso, com efeitos benéficos para a saúde do consumidor. Finalmente, além de contribuir para a excelência científica e um progresso significativo para o estado da arte da citoprotecção, prevemos a possibilidade de patentear preparações inovadoras e seu uso potencial na protecção cardiovascular, nomeadamente no actual contexto de envelhecimento da população Europeia.

Financiamento: 180 000€

INSTITUIÇÃO PROPONENTE:

- Instituto de Biologia Experimental e Tecnológica (iBET)

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES:

- INSERM U769 Faculdade de Chatenay-Malabry (INSERM U769)
Paris, France
- Centro de Estudos de Doenças Crónicas (CEDOC) da
Faculdade de Ciências Médicas (FCM-UNL)

COLABORAÇÕES: Dr. Derek Stewart, do James Hutton Institute (JHI)

CardioBDP: Mechanisms of Cardioprotection by Berries-driven Polyphenols (FCT-ANR/BEX-BCM/0001/2013)

01.02.2014 to 31.01.2017

Cardiovascular diseases (CVD) are a group of disorders affecting the heart and blood vessels. It has been established that CVD constitute a major health problem since globally, about 30% of deaths are related to CVD and since their incidence increase dramatically with the ageing of population. Moreover, diet, one of the most important lifestyle risk factors, can strongly influence the progression of CVD and may constitute a promising prophylaxis. Recently, a link between CVD, metabolism, mitochondria and diet has been evidenced. This link might involve a crosstalk between mitochondria functions (e.g. biogenesis, bioenergetics, permeability transition), autophagy and cell death and would be regulated at the cellular level by various classes of sensors such as proteins as well as second messengers such as nitric oxide (NO) or cyclic nucleotides. Thus, mitochondria appear as essential players in promoting diet-induced cytoprotection although more investigations are needed to understand how these organelles control cell metabolism, redox steady-state and cell death in the heart. Academic French and Portuguese partners will conjugate their multidisciplinary expertise in the fields of Nutrition, Cell Biology, Biochemistry and Cardiac Pathophysiology to identify novel cardioprotective agents from original blackberries preparations, namely blackberries-derived polyphenols (BDP). BDP cellular and subcellular mechanisms of protection will be characterized in vitro by using primary cell cultures, cell lines and isolated mitochondria and in vivo by using preclinical models of CVD.

This proposal will address three major areas of investigation outlined in the following objectives (1) the study the cytoprotective effects of BDP on preserving mitochondrial functions, stimulating autophagy and

inhibiting cell death in primary cardiomyocytes and cell lines; (2) the role of phosphorylation and cyclic nucleotides on the regulation of mitochondrial functions by BDP, and (3) the evaluation of the cardioprotective potential of BDP in two validated rodent models of hypertension and catecholamine-induced cardiotoxicity.

This proposal will offer scientific knowledge easily transferable to humans concerning the bioefficacy of berry polyphenols in cardioprotection and will additionally envisage the support of fresh berries as a valuable nutraceutical product with beneficial effects for consumer's health. Finally, in addition to contribute to scientific excellence and significant progress towards the state of the art of cytoprotection, we anticipate the possibility to patent innovative preparations and their potential use in cardioprotection, notably in the current context of ageing population in Europe.

The ultimate outcome of CardioBDP is the development of a novel polyphenol-based long-term care strategy against CVD, which are often associated with oxidative stress and ageing. Our hypothesis is groundbreaking and will disclose the mode of action by which berries polyphenols can be cardioprotective and indirectly anti-oxidant via modulation of mitochondrial functions and cell metabolism. A cost effective therapeutic strategy, such as a nutraceutical contributing to increasing the number of healthy life years by delaying the cardiovascular health problems and therefore increasing the quality of life for the citizens, will represent a significant social and economic impact. This is a very important issue in our ageing European population with increased incidence of CV-related diseases and the proposal is aligned with the main goal of European Innovation Partnership to foster "active and healthy ageing".

BUDGET: €180 000

PRINCIPAL CONTRACTOR:

- Instituto de Biología Experimental e Tecnológica (iBET)

PARTICIPATING INSTITUTIONS:

- INSERM U769 Faculdade de Chatenay-Malabry (INSERM U769)
Paris, France
- Centro de Estudos de Doenças Crónicas (CEDOC) da
Faculdade de Ciências Médicas (FCM-UNL)

COLLABORATIONS: Dr. Derek Stewart, from James Hutton Institute
(JHI)