

**Univerzita Karlova v Praze**

**1. lékařská fakulta**

Doktorský studijní program

Studijní obor: Experimentální chirurgie



**MUDr. Filip Thieme**

**Název závěrečné práce**

Chirurgické modely studia proinflamačního vlivu tukové tkáně v rozvoji aterosklerózy

**Title**

Surgical models of the study of the pro-inflammatory effect of adipose tissue in the development of atherosclerosis

Typ závěrečné práce

**Disertační**

Školitel:

doc. MUDr. Jiří Froněk, Ph.D., FRSC

Konzultant

doc. MUDr. Libor Janoušek, Ph.D.

Klinika transplantační chirurgie, IKEM

Praha, 2021

## **Abstrakt**

### **Úvod:**

Ateroskleróza je závažné systémové onemocnění. Chirurgie jako obor řeší především komplikace aterosklerózy. Chirurgický výkon může být i důvodem akcelerovaného rozvoje aterosklerózy. Příkladem je žijící dárce ledviny, zejména dárce splňující mezinárodně uznaná kritéria dárcovství, a současně trpící metabolickým syndromem. Snaha o zpřesnění některých vyšetření žijících dárců ledvin ve smyslu rizika rozvoje aterosklerózy je dlouhodobý projekt. Technika odběru tukové tkáně od žijícího dárce umožňuje vedle odběru subkutánní (SCAT) i odběr viscerální (VAT) a perivaskulární (PVAT) tukové tkáně, které jsou využity pro výzkum rozvoje kardiovaskulárních chorob.

### **Cíle:**

Prvotním cílem je objasnění mechanismů, kterými lidská tuková tkáň ovlivňuje rozvoj kardiovaskulárních onemocnění. Chceme porovnat zastoupení subpopulací makrofágů v různých tukových tkáních (SCAT, VAT a PVAT) a prokázat vztah mezi metabolicky aktivovanými makrofágy, s vysokou expresí CD36, a sledovanými rizikovými faktory rozvoje kardiovaskulárních onemocnění. Dále chceme testovat časný rozvoj funkce štěpu ledviny s ohledem na body mass index (BMI) dárců, infiltraci perivaskulárního tuku z okolí renální artérie prozánětlivými makrofágy a zánětlivé parametry v plazmě. Cílem je zpřesnění stratifikace rizika žijících dárců ledvin a tím prevence dlouhodobých komplikací po dárcovství.

### **Metody:**

U žijících dárců ledvin jsme získali v jedné době tukovou tkáň z odlišných tělesných kompartmentů, tj. SCAT, VAT a PVAT. Následně jsme provedli průtokovou cytometrii.

### **Výsledky:**

Prozánětlivé makrofágy (M1) exprimovaly na svém povrchu receptor CD36. Přítomnost prozánětlivých makrofágů byla téměř dvakrát vyšší ve viscerální ( $p < 0,0001$ ) a perivaskulární ( $p < 0,001$ ) tukové tkáni než v podkožní tukové tkáni. Vyšší podíl makrofágů M1 jsme zaznamenali u postmenopauzálních žen než u žen před menopauzou. Věk, mužské pohlaví a hypercholesterolémie pozitivně korelovaly se zastoupením prozánětlivých makrofágů M1 ve viscerální tukové tkáni. Současná léčba statiny významně snížila jejich podíl. Celkový počet makrofágů ( $p < 0,02$ ) a podíl prozánětlivých makrofágů CD14+CD16+CD36<sup>high</sup> ( $p < 0,01$ ) v

podkožní tukové tkáni pozitivně korelovaly s BMI. Časná funkce štěpu ledviny, měřená jako průměrné zvýšení glomerulární filtrace (GFR) v prvních sedmi dnech po transplantaci, nekorelovala s BMI žijících dárců ledvin. Nenašli jsme žádnou souvislost mezi časnou funkcí štěpu ledviny s plazmatickou koncentrací CRP, adiponektinu, ani se zastoupením makrofágů M1 v dárcovské perirenální tukové tkáni.

### **Závěry:**

Přispěli jsme k detailnímu poznání fenotypu prozánětlivých M1 a protizánětlivých makrofágů M2 v lidské tukové tkáni. Zcela nově byl popsán význam markeru CD36 v rámci analýzy makrofágů tukové tkáně. Byl prokázán vztah mezi metabolicky aktivovanými makrofágy s vysokou expresí CD36 a sledovanými rizikovými kardiovaskulárními prediktory. Za velmi významný výsledek lze považovat vliv léčby statiny na snížení prozánětlivých makrofágů ve viscerální tukové tkáni. Vyšší podíl prozánětlivých makrofágů ve viscerální tukové tkáni u postmenopauzálních žen může souviset se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem u žen po menopauze. Prozánětlivé změny související s obezitou u metabolicky zdravých subjektů dominantně probíhají nejdříve v podkožní tukové tkáni. Nepotvrdili jsme naši hypotézu, že míra obezity u žijících dárců ledvin negativně ovlivňuje časný rozvoj funkce transplantované ledviny. Časný rozvoj funkce ledviny nesouvisel ani s plazmatickou koncentrací CRP a adiponektinu, ani s množstvím prozánětlivých makrofágů M1 v perivaskulárním tuku kolem renální artérie dárcovské ledviny.

Prezentovaná práce je důležitým krokem v dlouhodobém projektu, který má za cíl nalezení dalších možných parametrů pro hodnocení rizika rozvoje aterosklerózy u žijících dárců. Hlavně pokud se jedná o obézního dárce, u kterého bychom před samotným odběrem ledviny vyšetřili podkožní tuk, a tím zjistili míru zastoupení prozánětlivých makrofágů. Výzkumný projekt má potenciál zvýšit bezpečnost žijícího dárcovství ledvin a současně může přispět k dalšímu pochopení mechanismů rozvoje aterosklerózy.

**Klíčová slova:** Ateroskleróza, tuková tkáň, transplantace ledviny od žijícího dárce, metabolický syndrom