

Abstrakt

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biochemických věd

Kandidát: Mgr. Barbora Hanousková

Školitel: doc. Ing. Petra Matoušková, Ph.D.

Název disertační práce: Úloha mikroRNA ve fyziologii a patologii

MikroRNA (miRNA), malé jednořetězcové nekódující molekuly RNA, se významně podílejí na regulaci genové. Jsou evolučně vysoce konzervované a vyskytují se v genomu všech eukaryotických organismů, což naznačuje jejich důležitost ve fyziologických procesech. Vzhledem k jejich tkáňové specifitě a zapojení do patogeneze různých onemocnění jsou miRNA hojně studované v souvislosti s jejich potenciálním využitím jako specifických a časných biomarkerů, případně jako terapeutický cíl.

Disertační práce, sepsána formou komentovaného souboru publikací se zabývala studiem miRNA v různých systémech *in vitro* a *in vivo* se zaměřením na jejich roli v adipogenezi i jejich využití jako biomarkerů patologických stavů. Práce v úvodu shrnuje teoretické informace o epigenetické regulaci s detailnějším zaměřením na miRNA. Pak následují komentáře k jednotlivým publikacím autorky a stručné závěry.

Ve dvou studiích využívajících myší modely bylo odhaleno několik miRNA, jejichž expresní profil byl důsledkem patologického stavu změněn, a které by bylo zajímavé studovat hlouběji. Například ve studii zaměřené na vliv vysokotučné stravy a fruktózy byly u obézních myší zvýšeně exprimované miR-335 a miR-221 a to jak v játrech, tak i ve všech třech typech tukové tkáně. Ve studiu kardiotoxicity vyvolané podáváním léčiv doxorubicinu a imatinibu byla v plazmě léčených myší prokázána změněná exprese některých miRNA, které jsou

považované za specifické pro srdeční tkáň. Tyto miRNA by mohly sloužit jako časné markery srdečního poškození, kdy hladina klasicky používaných markerů (například troponinu), ještě není ovlivněna. V srdeční tkáni těchto myší byla dále zaznamenána snížená exprese miR-205, která by mohla hrát roli v patogenezi srdečního poškození, případně se stát cílem k ochraně srdce před toxicitou léčiv.

V další části práce jsme se věnovali mikroRNA, které by se mohly podílet na regulaci glutathionperoxidasy (GPx), významných antioxidačních enzymů, jejichž změněná exprese/aktivita souvisí s řadou patologických stavů včetně obezity. Po důkladné bioinformatické analýze a hledání potenciálních miRNA, které by mohly regulovat všechny isoformy GPx, byla zkoumána i samotná vazba a vliv určitých miRNA na vybraný enzym GPx7. Bioinformaticky predikovaná přímá vazba miR-29b-3p a miR-137 na 3'UTR GPx7 byla potvrzena v různých buněčných liniích, naopak u miR-335-5p byla tato teorie vyvrácena. I když se nám podařilo prokázat, že miR-29b-3p a miR-137 regulují expresi GPx7, význam těchto miRNA v souvislosti s adipogenezí a obezitou není zcela zřejmý.