

**CHARLES UNIVERSITY**

**Faculty of Pharmacy in Hradec Králové**

Department of Biological and Medical science



**Carotuximab effect on endoglin expression and signaling in liver fibrosis**

Diploma thesis

Syedehniloufar Mohammadi

Hradec Králové 2022

Supervisor: Prof. PharmDr. Petr Nachtigal, Ph.D.

Consultant: M.Sc. Samira Eissazadeh

## **Abstrakt**

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biologických a lékařských věd

Školitel: prof. PharmDr. Petr Nachtigal, Ph. D

Student: Seyedehniloufar Mohammadi

Název diplomové práce: Účinky karotuximabu na expresi a signalizaci endoglinu u jaterní fibrózy

### **Cíl práce**

Endoglin je 180 kDa transmembránový glykoprotein, který působí jako koreceptor pro vazbu na superrodin TGFB a nachází se ve dvou formách v krvi: jako membránový endoglin (Eng) a rozpustný endoglin (sEng) cirkulující v krvi. Bylo prokázáno, že Eng může hrát důležitou roli v procesu jaterní fibrózy, zánětu a endotriové dysfunkce. Podle různých studií může mít Eng profibrotickou nebo antifibrotickou aktivitu. Přesný dopad exprese Eng a změn signalizace a hladin sEng během jaterních poruch stále není znám. Carotuximab, TRC105 (chimerický IgG1), je monoklonální protilátka, která se váže na Eng a ovlivňuje jeho expresi, signalizaci a hladiny sEng. Hypotézou této práce je, že carotuximab zabraňuje jaterním změnám modulací Eng a sEng během rozvoje experimentální jaterní fibrózy a zánětu předpokládáme.

### **Metody**

Poškození jater bylo indukováno u tříměsíčních samců myší C57BL/6 dietou 3,5-diethoxykarbonyl-1,4-dihydrokolidin (DDC), zatímco kontrolní zvířata dostávala standardní potravu. Skupině TRC105 byl podáván carotuximab (15 mg/kg) dvakrát týdně, zatímco kontrolním zvířatům byl podáván fyziologický roztok, následovalo usmrcení myší po čtyřech týdnech s následným odběrem krve a molekulární analýzou vzorků jater. Biochemickou analýzou byly stanoveny hladiny alanintransaminázy ALT, celkového bilirubinu TBIL a Vzorky jater byly odebrány pro Western blot analýzu. Biochemickou analýzou byly stanoveny hladiny alanintransaminázy ALT, celkového bilirubinu TBIL.

## **Výsledek**

Poškození jater a fibróza u DDC myši byly potvrzeny signifikantním zvýšením hladiny ALT, TBIL a zvýšeným poměrem jater k tělesné hmotnosti. Ačkoli dieta DDC významně zvýšila hladiny sEng a expresi MMP-14, došlo také k významnému snížení exprese Eng v játrech. Ve všech analýzách však nebyl žádný statisticky významný rozdíl mezi skupinou, které byl podáván carotuximab, a skupinou, která dostávala pouze DDC dietu. Tato práce ukazuje na to že DDC dieta pravděpodobně vede ke štěpení Eng pomocí MMP-14, a tudíž by mohl být eEng považován za cirkulující biomarker poškození jater po léčbě DDC.

## **Závěr**

Tato práce ukazuje na to, že DDC dieta pravděpodobně vede ke štěpení Eng pomocí MMP-14, a tudíž by mohl být eEng považován za cirkulující biomarker poškození jater po léčbě DDC. Samotná léčba TRC105 však nemá významný vliv na expresi Eng u jaterní fibrózy při dietě DDC.