

# ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Školící pracoviště Katedra biologických a lékařských věd

Doktorský studijní program Farmakologie a toxikologie

**Kandidátka / kandidát** M.Sc. Ivone Cristina Igreja e Sá

Školitelka / školitel prof. Pharm.Dr. Petr Nachtigal, Ph.D.

Konzultantka / konzultant

**Název disertační práce** Modulace metabolismu cholesterolu a žlučových kyselin prostřednictvím solubilního endoglinu a farmakoterapie

Endoglin (Eng, CD105) je transmembránový glykoprotein a koreceptor receptorového komplexu pro transformující růstový faktor  $\beta$  (TGF $\beta$ ). Zvýšená exprese Eng se podílí na endotelové dysfunkci, poškození jater a rozvoji jaterní fibrózy. Když je Eng odštěpen metaloproteinázou-14 (MMP14), uvolňuje se do oběhu jeho rozpustná forma označovaná jako solubilní endoglin (sEng, sCD105). Zvýšené plazmatické hladiny sEng byly pozorovány nejen u pacientů s kardiovaskulárními a metabolickými onemocněními spojenými s hypercholesterolemií (např. aterosklerózou), ale byly dány do souvislosti s rozvojem metabolického syndromu (např. arteriální hypertenzí). Přímá role sEng v ovlivnění jaterního metabolismu a jaterních funkcí za fyziologických nebo patologických podmínek však dosud nebyla zkoumána. Cílem této disertační práce bylo proto ověřit hypotézu, že sEng hraje roli v modulaci metabolismu cholesterolu a žlučových kyselin (ŽK) a enterohepatálního obratu ve zdravých játrech a při jaterním onemocnění a že hladiny sEng v cirkulaci mohou být ovlivněny farmakoterapií.

Výsledky získané v této práci ukazují, že u zdravých myši s vysokou expresí lidského sEng dochází ke zvýšené jaterní akumulaci cholesterolu a zvýšené jaterní dostupnosti ŽK, jakož i ke zvýšené plazmatické koncentraci ŽK v důsledku zvýšené ileální reabsorpce do enterohepatálního oběhu, což je důsledkem komplexních změn v expresi odpovědných jaterních a ileálních transportérů. Kromě toho byly při rozvoji nealkoholické steatohepatitidy (NASH) pozorovány zvýšené hladiny sEng přičemž další zvýšení cirkulujících hladin sEng má za následek zvýšenou jaterní akumulaci cholesterolu a triglyceridů. To naznačuje možnost, že sEng je nejen biomarkerem NASH, ale že sEng může mít také roli v narušení základních mechanismů, které brání akumulaci cholesterolu a triglyceridů v játrech.

Závěrem lze říci, že tato disertační práce přispěla k pochopení nepříznivé role sEng v modulaci homeostázy cholesterolu a ŽK v játrech. Z tohoto důvodu tvrdíme, že sEng může být možným biomarkerem jaterního poškození a induktorem dalších patologických změn, a že hladiny sEng by měly být brány v úvahu u pacientů náchylných k rozvoji jaterních onemocnění.