

## SOUHRN

Kyselina nikotinová patří mezi vitamíny skupiny B a zároveň mezi látky s výraznými antihyperlipidemickými vlastnostmi. Do metabolismu lipidů zasahuje snížením hladiny cholesterolu i triglyceridů. Ačkoli má kyselina nikotinová velice příznivé účinky při snižování zvýšených hladin krevních lipidů, nepatří mezi látky s dobrou compliance u pacientů. V České republice není ani registrována jako antihyperlipidemické léčivo. Důvodem noncompliance u pacientů je výskyt častých nežádoucích účinků při podávání perorálních dávek kyseliny nikotinové. Mezi tyto nežádoucí účinky patří především zarudnutí horní poloviny těla a pruritus, tzv. flushing. Vědci T.Soga a A.Wise nezávisle na sobě objevili receptor pro kyselinu nikotinovou GPR109A (nazýván HM74A u lidí a PUMA-G u myši), jako receptor spřažený s G-proteinem. Tento objev pomohl k objasnění molekulárního mechanismu působení kyseliny nikotinové a otevřel nová pole zkoumání mechanismu kožní vasodilatace způsobené niacinem.

Vyvinuli jsme metodu, pomocí které lze sledovat vasodilataci v ušní cévě myši po podání kyseliny nikotinové (LDF flowmetry). Pomocí této metody jsme dospěli k závěru, že niacin, stejně jako acipimox, způsobuje „flushing“ reakci via receptor PUMA-G. Receptor GPR109A je tedy zapojený do mechanismu lipidů i do mechanismu kožní vasodilatace po podání kyseliny nikotinové. Bylo by tedy farmakologicky velice obtížné, oddělit antilipolytický účinek od vasodilatačního účinku pomocí nových agonistů vázajících se na receptor GPR109A.

Nesteroidní antiflogistika mohou snižovat kožní zarudnutí a pruritus. Z našich experimentů jasně vyplývá, že COX-1, enzym ovlivňovaný NSAIDs, hraje významnou roli ve „flushing“, na rozdíl od enzymu eNOS.

Cyklooxygenasa je jeden z hlavních enzymů syntézy prostaglandinů, které jsou považovány za mediátory vasodilatačního účinku v kůži. Pomocí experimentů na myších postrádajících prostaglandinové receptory (DPKO, EPKO, IPKO) jsme objevili, že prostaglandin D<sub>2</sub> a obě formy prostaglandinu E (E<sub>2</sub>, E<sub>4</sub>) způsobují kožní vasodilataci přes receptor PUMA-G. Souhrn - 79 -

Receptor pro kyselinu nikotinovou je prokazatelně exprimován v hnědé tukové tkáni (adipocytech), v imunitních buňkách kůže (ucho) a v makrofázích. Receptor na adipocytech je zodpovědný za antilipolytické účinky.

Imunitní buňky pocházející z kostní dřeně WT myši, která byla transplantována PUMA-G KO myším, si zachovávají svoji vlastnost a způsobují kožní vasodilataci po podání kyseliny nikotinové u PUMA-G knockout myši.

Během kalciového měření jsme zjistili, že makrofágy zvyšují intracelulární koncentraci vápníku po podání niacinu. Tento mechanismus zvyšování intracelulární koncentrace kalcia je důležitý v aktivaci ( $PLA_2$ ) fosfolipasy A<sub>2</sub>, která katalyzuje syntézu kyseliny arachidonové, z níž jsou posléze produkovány prostaglandiny.

Zapojení ostatních buňek kožního imunitního systému zůstává stále nevyjasněnou otázkou. Velmi dobrými kandidáty jsou dendritické buňky, tzv. Langerhansovy buňky, které by mohly být zapojeny do mechanismu kožní vasodilatace zprostředkované receptorem pro kyselinu nikotinovou GPR109A. K objasnění molekulárního mechanismu „flushing“ jsme přispěli zjištěním, že tento jev je způsoben aktivací receptoru GRP109A a je mediován prostaglandiny  $PGD_2$  a  $PGE_4/E_2$ , které jsou uvolňovány imunitními buňkami pocházejícími z kostní dřeně. Výzvou nadále zůstává upřesnit, které buňky kožního imunitního systému jsou zodpovědné za uvolňování prostaglandinu po podání kyseliny nikotinové a podat jasný důkaz o zapojení těchto buňek do mechanismu „flushing“.