

Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biologických a lékařských věd

Kandidát: Mgr. Jana Rathouská

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

Název disertační práce: Farmakologické ovlivnění aterogeneze u experimentálních zvířecích modelů aterosklerózy

Ateroskleróza je pozvolný zánětlivý proces v arteriální stěně, jenž je jako součást kardiovaskulárních chorob hlavním zdrojem morbidity a mortality vyspělého světa. Hledání možností léčby aterosklerózy však vyžaduje nejprve detailní poznání patogeneze samotného onemocnění. Jednu z možností studia patogeneze aterosklerózy nabízí využití myších modelů, které umožňují řadu intervencí, jež by v humánní medicíně byly neakceptovatelné. Užitím diety s vysokým obsahem lipidů jsme schopni pružně navodit změny lipidového spektra u myši, přičemž cílenou genetickou manipulací může být navíc dosaženo značně pokročilých plátů v relativně krátkém časovém horizontu. Rovněž lze u myších modelů do procesu aterogeneze s výhodou zasáhnout podáním některých hypolipidemik, například léčiv ze skupiny statinů, které byly v našich studiích reprezentovány atorvastatinem. Sledováním reaktivity cévy na podání atorvastatinu pak získáme další údaj (kromě vlivu na hladiny lipidů), který může podhalit některé účinky statinu na lipidech nezávislých, tzv. pleiotropních, jež se dostávají do popředí zájmu zejména v posledních letech.

Během procesu aterogeneze dochází v organismu k relativně komplexním změnám na imunologické, morfologické a funkční úrovni a je doprovázen složitou signalizací mezi buňkami, které se daného procesu účastní. Jedna z významných úloh v procesu aterogeneze je pak připisována cytokinu TGF- β a jeho signalizaci, která i přes známky ateroprotekce dosud nebyla plně objasněna, včetně úlohy receptorů TGF- β , které hrají v procesu aterogeneze zřejmě zásadní roli.

Klíčovým tématem publikací v této souhrnné disertační práci byla úloha endoglinu (TGF- β receptoru III, ENG) a jeho signalizace v aortě vybraných myších modelů aterosklerózy, s přihlédnutím k hladinám jeho sérové formy (odštěpené ze tkáně) a

případného vlivu atorvastatinu na tyto procesy. V aterosklerotické aortě apoE/LDLR deficientních myší byl endoglin popsán jako významný TGF- β receptor s potenciálem ateroprotekce, zejména díky vlivu na produkci eNOS a VEGF. Naopak sérová forma tohoto proteinu (sENG) byla označena za potenciálně negativní marker aterosklerotického procesu. Studium účinku atorvastatinu na apoE/LDLR deficientním modelu odhalilo kromě vlivů na sérové lipidy také schopnost extralipidového působení ve smyslu redukce velikosti aterosklerotických plátů, zvýšení exprese potenciálně ateroprotektivních molekul TGF- β signalizace (kaskád ENG/ALK-5/Smad2/eNOS a ENG/ALK-1/Smad1/VEGF) a redukce hladin sérového endoglinu.

Studie dvou myších modelů s rozdílnou predispozicí k ateroskleróze (C57BL/6J vs. C3H/HeJ) prokázala sníženou citlivost aorty C3H/HeJ ateroprotektivního kmene k expresi zánětlivých (adhezních) molekul P-selektin, VCAM-1, ICAM-1 a poukázala na možný podíl endoglinu na zvýšení exprese eNOS v aortě tohoto kmene, oproti C57BL/6J senzitivnímu kmeni.

Histologická studie s apoE deficientním modelem myší zhodnotila extrakardiální úsek aorty za relevantní při studiu aterosklerotického procesu, oproti oblasti aortálního sinu, která změny endoglinu v průběhu aterogeneze neodráží a má pravděpodobně vztah spíše k vývoji srdce a chlopní. Vzhledem k tomu, že jsme nepozorovali koexpresi endoglinu s adhezními molekulami P-selektin a VCAM-1, domníváme se, že endoglin se nepodílí na akumulaci leukocytů v aortální stěně u apoE deficientního modelu v průběhu aterogeneze.

Shrnutím role endoglinu v aterogenezi v přehledovém článku, který zahrnoval také výsledky některých výše uvedených studií, lze usoudit, že role TGF- β receptoru III (ENG) v aterogenezi se spíše jeví jako ateroprotektivní. Naproti tomu úloha sérové formy tohoto proteinu (sENG) se zdá být nadějná z hlediska sledování hladin jakožto markeru závažnosti aterosklerotického procesu. Implementace těchto závěrů do humánní medicíny a jejich využití například v kontextu účinnosti statinové terapie však ještě stále vyžadují hledání hlubších souvislostí.