

ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra biologických a lékařských věd

University of Vienna, Faculty of Life Sciences, Department of Pharmacognosy

Kandidát: Lenka Kovářová

Školitel: Pharmdr. Miroslav Kovařík, Ph.D.

Konzultant: Dr. Angela Ladurner

Název diplomové práce: Charakteristika syntetického derivátu leoliginu, agonisty FXR zvyšujícího cholesterolový eflux z makrofágů

Ateroskleróza je patologický a multifaktoriální proces způsobující vznik kardiovaskulárních onemocnění, které jsou hlavními příčinami úmrtí v západním světě. Iniciální fáze aterosklerózy je charakterizována akumulací lipidních částic, převážně LDL cholesterolu a pěnových buněk původně získaných z makrofágů, ve velkých arteriích, což vede k postupnému ztluštění cévní stěny. Tyto progresivní změny vyvolávají tvorbu plaku, následovaného rupturou, trombózou a vedoucí až k vzniku kardiovaskulární příhody.

Reverzní transport cholesterolu je důležitý preventivní mechanismus, který zajišťuje odstranění nadbytku aterogenních lipoproteinů z makrofágů. Tento eflux je zprostředkován ABC transportéry v makrofázích, hlavně ABCA1 a ABCG1 a zčásti scavenger receptorem (SR-B1).

Několik nukleárních receptorů, včetně PPAR γ , LXR α a LXR β , upreguluje tyto transportéry a ovlivňuje tak cholesterolový metabolismus, zejména prostřednictvím PPAR-LXR-ABCA1 dráhy. RXR α je schopný tvořit funkční heterodimery spolu s LXR a FXR. Je zajímavé, že farnesoidní receptor X je exprimován v játrech a střevech, ale také v makrofázích. Ligandy tohoto receptoru jsou diskutovány jako potenciální zástupci pro lipidové poruchy.

V této práci jsme se zaměřili na charakterizaci derivátu leoliginu, který v předchozí studii prokázal aktivaci farnesoidního receptoru. Kromě toho bylo prokázáno, že tato látka zvyšuje cholesterolový

eflux z pěnových buněk původně získaných z makrofágů. Proto byla možná modulace ABCA1, ABCG1 a také SR-B1 exprese touto látkou zkoumána pomocí metody Western blotting. Aktivita této látky na dalších nukleárních receptorech byla hodnocena pomocí Luciferase gene reporter assay a Gal-4 assay byla využita ke stanovení specifity této látky.

Tyto experimenty odhalily, že testovaný derivát leoliginu je schopný v závislosti na dávce zvyšovat hladiny ABCA1 proteinu a potvrdily také specifickou aktivaci farnesoidního receptoru, ostatní sledované nukleární receptory (LXR α , LXR β , PPAR α , PPAR γ , RXR α) nebyly aktivovány. Kromě derivátu leoliginu byly zkoumány také FXR agonista, chenodeoxycholová kyselina (CDCA) a FXR modulátor, guggulsterone. Je zajímavé, že obě látky byly schopné zvýšit hladinu ABCA1 proteinu. Kromě toho, guggulsterone prokázal dávkově závislou transaktivaci LXR α and LXR β .

Zde prezentovaná data nestačí k vytvoření vazby mezi cholesterolovým efluxem z pěnových buněk původně získaných z makrofágů a farnesoidním receptorem. Další experimenty jsou nutné pro objasnění základního mechanismu, kterým tyto látky zvyšují cholesterolový eflux.