

Shrnutí

Tuková tkáň (TT) je komplexní orgán specializovaný pro bezpečné skladování a uvolňování energie ve formě lipidů. TT je tedy nezbytná pro udržování energetické homeostázi. Základní funkční jednotky TT se nazývají adipocyty a vznikající z prekursorových buněk procesem adipogeneze. Adipogeneze jako taková je velmi úzce spojena s lipogenezí, neboli syntézou mastných kyselin a triglyceridů. Nejruznější faktory mohou ovšem narušit diferenciaci a lipogenezi adipocytů a přispívat tak k dysfunkci TT a rozvoji metabolických onemocnění.

Proto byla tato dizertační práce zaměřena na zkoumání lipogeneze v kontextu stresu v endoplasmatickém retikulu (ER), kalorické restrikce a stárnutí.

V **projektu A** jsme ukázali, že vystavení adipocytů silnému akutnímu stresu ER snižuje expresi lipogenních genů a inkorporaci glukózy do lipidů. Chronický stres ER negativně ovlivňoval jak lipogenezi, tak vlastní diferenciaci preadipocytů, i když v již maturovaných adipocytech neměl chronický stres ER na lipogenezi zjevný efekt. Tyto efekty stresu ER na lipogenezi a adipogenezi tak mohou přispívat ke zhoršení funkce TT pozorované u obézních jedinců.

Kapacita TT skladovat lipidy se snižuje s věkem, pravděpodobně kvůli akumulaci senescentních buněk nebo zvýšenému stresu v ER. V **projektu B** jsme zkoumali lipogenní kapacitu lidské TT ve vztahu k senescenci a markerům stresu ER. K analýze byly použity vzorky TT a adipocyty mladších žen a senierek. Zatímco mRNA exprese hlavních senescentních markerů byla zvýšená v TT senierek ve srovnání s mladšími ženami, mRNA exprese lipogenních enzymů a šaperonů ER byla v TT u senierek snížena. Tyto výsledky byly částečně potvrzeny v *in vitro* diferencovaných adipocytech z TT identických žen. Tyto výsledky naznačují sníženou odpověď na stres v ER ve stáří.

Velmi přísná nízkoenergetická dieta (VLCD, z anglického *very low-calorie diet*) patří mezi primární intervence používané k rapidnímu poklesu hmotnosti u obézních. Zlepšení celotělové inzulínové sensitivity je možno pozorovat již po 2 dnech VLCD. Nicméně o změnách probíhajících v TT během těchto prvních dnů diety se neví prakticky nic. V **projektu C** jsme proto srovnávali metabolické a zánětlivé charakteristiky subkutánní TT během rané (2 dny) a pozdější (28 dní) fáze VLCD. Během rané fáze VLCD došlo ke zvýšení exprese lipolytických genů, kdežto exprese lipogenních genů byla potlačena. Zánětlivé markery zůstaly v TT

nezměněny. Změny na úrovni genové exprese v TT v rané fázi VLCD nicméně nevysvětlily efekt krátké kalorické restrikce na zlepšení inzulinové sensitivity. V pozdější fázi byla exprese genů zapojených do lipogeneze a β -oxidace markantně snížena, zatímco exprese zánětlivých markerů byla zvýšena. Tento projekt ukázal, že raná a pozdější fáze VLCD se liší s ohledem na metabolickou a zánětlivou odpověď subkutánní TT.

V **projektu D** jsme srovnávali a definovali efekty mírné kalorické restrikce na preadipocyty a *in vitro* diferencované adipocyty u dvou skupin obézních mužů: mladších mužů a seniorů. Zatímco jsme nepozorovali žádný efekt intervence na metabolismus preadipocytů v žádné ze dvou skupin, ve skupině seniorů jsme po intervenci zaznamenali zlepšení metabolismu adipocytů. Naše výsledky tedy naznačují, že mírná kalorická restrikce může vest k zahájení pozitivních změn v metabolismu adipocytů u seniorů.

Závěrem je možné shrnout, že tato dizertační práce přinesla několik důkazů o tom, že lipogeneze v lidské TT může být inhibována stresem ER, přísnou kalorickou restrikcí a stárnutím.