

Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biologických a lékařských věd

Kandidát: Mgr. Kateřina Blažíčková

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

Název disertační práce: Vztah tkáňového a solubilního endoglinu k endotelové dysfunkci a možnosti jejich ovlivnění

Ateroskleróza je komplexní zánětlivé onemocnění a jako součást kardiovaskulárních chorob je hlavním zdrojem morbidity a mortality na světě. Prvotním dějem v rozvoji aterosklerózy je endotelová dysfunkce, která je charakterizována narušením homeostázy endotelu. Lékem volby v terapii aterosklerózy jsou statiny, které snižují hladinu LDL cholesterolu a příznivě ovlivňují hladiny HDL cholesterolu. Statiny však mají i široké spektrum dalších účinků, které jsou souhrnně označovány jako nelipidové nebo tzv. pleiotropní. Mezi nejdůležitější nelipidové účinky statinů bývá řazena na lipidech nezávislá modulace endotelové funkce a dále antioxidační, antiinflamatorní, antitrombogenní a antiproliferační účinky.

Nejpoužívanějším zvířecím modelem pro studium aterosklerózy je myš. Díky dietě s vysokým obsahem lipidů a genetické úpravě jsme schopni pozměnit lipidové spektrum u myši a navodit aterosklerotické změny již v útlém věku. Během procesu aterogeneze dochází v cévách k patologickým změnám na imunologické, morfologické a funkční úrovni. Důležitou roli během těchto změn hraje signalizační kaskádu transformujícího růstového faktoru (TGF- β).

Hlavním tématem publikací v této disertační práci byla úloha endoglinu (pomocného TGF- β receptoru III) a jeho solubilní formy v endotelové dysfunkci u vybraných myších modelů. Zvýšená exprese endoglinu a změny hladin solubilního endoglinu byly prokázány u

mnoha kardiovaskulárních onemocnění jako je ateroskleróza, hypertenze, diabetes mellitus II a preeklampsie.

U ApoE deficientních myší jsme prokázali, že endoglin v aterosklerotických plátech cévního endotelu není exprimován společně s adhezními molekulami (ICAM-1 a P-selektin) a pravděpodobně se tak nepodílí na akumulaci leukocytů a jejich prostupu přes endotel v průběhu aterogeneze.

U myší s vysokou hladinou lidského solubilního endoglinu v plazmě (Sol-Eng⁺) na standardní dietě se nám nepodařilo prokázat endotelovou dysfunkci v aortě. V další studii však podání vysokotukové diety vedlo u stejných myší k aktivaci pro-zánětlivých ukazatelů (ICAM-1, P-selektin, COX-1 a pNFκB) a ukazatelů oxidačního stresu (NOX-1, NOX-2 a HO-1). Vazodilatační odpověď aorty závislá na oxidu dusnatém byla poškozena u skupiny s nízkými hladinami solubilního endoglinu v plazmě a u skupiny s vysokou hladinou solubilního endoglinu byla zachována. Tato data ukazují, že vysoké hladiny solubilního endoglinu v kombinaci s cholesterolovou dietou vedou k aktivaci zánětlivých a oxidačních ukazatelů a stejně tak k aktivaci vasoprotektivních mechanismů.

Úlohu solubilního endoglinu v endotelové dysfunkci a jeho vztah k hypercholesterolémii jsme diskutovali v přehledovém článku. Prokázali jsme pozitivní korelaci u C57BL/6J myší, apoE deficientních myší krmených standardní dietou, u apoE deficientních a apoE/LDLR deficientních myší krmených cholesterolovou dietou. Nejvyšší hladina solubilního endoglinu byla pozorována u apoE/LDLR deficientních myší krmených cholesterolovou dietou, tedy u skupiny s největší progresí aterosklerózy. V této studii jsme zároveň shrnuli současné poznatky o solubilním endoglinu a jeho vztahu k endotelové dysfunkci a aterogenezi. Přepokládáme, že solubilní endoglin je zajímavým ukazatelem progresu a léčby mnoha kardiovaskulárních onemocnění spojených s endotelovou dysfunkcí.