

Abstrakt

Přes dostupnou a efektivní terapii hypercholesterolémií a hypertenze je v západním světě mortalita v důsledku kardiovaskulárních chorob stále velice vysoká. Zánětlivé změny v arteriální stěně, ale i v tukové tkáni hrají zásadní roli v rozvoji aterosklerózy. Makrofágy se uplatňují v procesu aterogeneze již od iniciace rozvoje, kdy ještě ve formě monocytů adherují a migrují do arteriální stěny v důsledku aktivace endotelu a stimulace prozánětlivě působícími látkami. Je známo, že tuková tkáň je významným endokrinním orgánem a součástí tukové tkáně je velké množství makrofágů schopných produkovat řadu prozánětlivě působících cytokinů a přispívat k rozvoji mírného chronického zánětu, zásadního v rozvoji aterosklerózy.

Ve vzorcích subkutánní, viscerální a perivaskulární tukové tkáně (SAT, VAT, PVAT) od zdravých subjektů jsme analyzovali makrofágy a jejich polarizaci, genovou expresi prozánětlivých cytokinů a vliv látek uvolněných VAT na míru adheze monocytů k endotelu. V některých analýzách doplnili o vzorky SAT, VAT a PVAT od pacientů s angiologicky potvrzenou chorobou periferních cév (PAD). Výsledky jsme porovnávali jednak mezi skupinami zdravých a nemocných subjektů, mezi jednotlivými typy tukové tkáně v rámci skupin (SAT, VAT, PVAT) a dále jsme analyzovali případné vztahy k rizikovým faktorům kardiovaskulárních chorob.

Vzorky tukové tkáně skupiny PAD vykazovaly významně vyšší genovou expresi všech sledovaných prozánětlivých genů a to nejvíce v případě VAT. Nicméně v genové expresi nebyly nalezeny signifikantní rozdíly mezi jednotlivými typy tukové tkáně a rozdíly nebyly nalezeny ani ve vztahu k rizikovým faktorům kardiovaskulárních chorob. Produkty VAT analyzované prostřednictvím kondicionovaných médií VAT (ATCM získaných inkubací VAT v kultivačním médiu *in vitro*) významně zvýšily míru adheze monocytů k takto ovlivněnému endotelu. Dále jsme prokázali, že v tomto procesu z námi sledovaných cytokinů hrají nejzásadnější roli IL-1 β a TNF- α . V případě ačkoli MCP-1 a RANTES rostla míra adheze monocytů k endotelu s jejich rostoucí koncentrací v ATCM, ale jejich selektivní inhibice nevedla ke snížení míry adheze monocytů k endotelu. Ovlivnění endoteliálních buněk ATCM vedlo k prozánětlivým změnám v genové expresi, došlo k významnému zvýšení exprese adhezních molekul (ICAM-1, VCAM-1) a prozánětlivého IL-6 a zároveň ke snížení exprese protizánětlivého TGF- β . Průtokovou cytometrií se nám podařilo definovat fenotypy polarizovaných makrofágů v tukové tkáni na základě povrchových znaků a vliv jednotlivých rizikových faktorů kardiovaskulárních chorob na proporce prozánětlivě a protizánětlivě polarizovaných makrofágů. Prokázali jsme vztah mezi rostoucí koncentrací nonHDL cholesterolu a proporcí prozánětlivě polarizovaných makrofágů, přičemž VAT vykazovala užší vztah než SAT. Obezita vedla k vyšší proporcí prozánětlivých makrofágů pouze v SAT. V případě VAT bylo zastoupení prozánětlivých populací makrofágů zvýšeno ve vztahu k pohlaví (muži), věku nad 51 let, ale i v důsledku hypercholesterolémie. Léčba statiny naopak vedla ke snížení zastoupení prozánětlivých populací makrofágů ve VAT. Uzavíráme tedy, že jsme prokázali vztah proporce prozánětlivých makrofágů v tukové tkáni k hlavním rizikovým faktorům aterosklerózy.