

ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biologických a lékařských věd

Doktorský studijní program: Farmakologie a toxikologie

Kandidát: M. Sc. Samira Eissazadeh

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

Název disertační práce: Úloha endoglinu v dysfunkci endotelových buněk jaterních sinusoid a fibrózy a možnosti terapeutického ovlivnění.

Endoglin (ENG) je transmembránový glykoprotein, který má zásadní význam pro funkci cév a podílí se na poruchách souvisejících s metabolickým syndromem, včetně endotelové dysfunkce (ED), hypercholesterolemie, hyperglykémie a jaterních onemocnění, jako je intrahepatální cholestáza a steatohepatitida spojená s metabolickou dysfunkcí (MASH). Zatímco ENG přispívá k ED vyvolané zánětem v různých tkáních, jeho úloha v dysfunkci endotelu jaterních sinusoid (LSED) a fibróze zůstává nejasná. Ačkoli blokování ENG vykazuje terapeutický potenciál při snižování ED, adheze a transmigrace monocytů *in vitro*, jeho vliv na LSED, fibrózu a patologické stavy související s játry dosud nebyl studován.

V této disertační práci jsme předpokládali, že změny v expresi ENG korelují s expresí markerů LSED během jaterního postižení a že léčba protilátkami proti ENG by mohla snížit zánět a fibrózu jaterních sinusoidálních endotelových buněk (LSEC) jak *in vivo* (během progresu MASH), tak *in vitro*. Na modelech cholestázy a MASH jsme pozorovali změněnou expresi ENG (sníženou u cholestázy a zvýšenou u MASH) převážně v LSEC, což zdůrazňuje jeho roli v LSED. Oba stavy byly spojeny se zvýšenými hladinami solubilního ENG (sENG), který je v LSEC pravděpodobně štěpen matrixovou metaloproteinázou-14 (MMP-14), což podporuje význam sENG jako biomarkeru pro LSED a progresi jaterních onemocnění. Tato zjištění zdůrazňují důležitost udržování vyvážené fyziologické exprese ENG pro správnou funkci LSEC a podtrhují jeho terapeutický potenciál pro LSED a související jaterní poruchy.

Farmakologické působení na ENG pomocí monoklonálních protilátek (TRC105 a M1043) prokázalo terapeutický potenciál ovlivňování exprese a signalizace ENG. Na zvířecím modelu MASH došlo po podávání M1043 ke snížení zánětu LSECs a fibrózy tím, že došlo k

inhibici exprese ENG, VCAM-1 a ICAM-1, což se projevilo snížením ukládání kolagenu a snížením poměru jater k tělesné hmotnosti. Podobně léčba TRC105 *in vitro* snížila expresi ENG a VCAM-1 a snížila adhezi monocytů v lidských LSEC aktivovaných ox-LDL, což potvrzuje její protizánětlivé účinky. Tyto výsledky jsou v souladu s naší dřívější studií, která ukázala, že blokáda ENG zmírňuje ED vyvolanou hypercholesterolemií a hyperglykemií v endotelových buňkách lidské aorty.

Závěrem tato práce prokázala, že modulace exprese ENG pravděpodobně přímo nevede k ovlivnění fibrózy, ale nepřímo ji ovlivňuje prostřednictvím zánětu/dysfunkce LSECs a nevyváženou aktivací signálních drah ENG, jako je zvýšená aktivace dráhy ENG/SMAD1/5/ID1 u MASH. Zvýšené hladiny sENG naznačují jeho potenciál jako biomarkeru i terapeutického cíle. Budoucí výzkum by se měl zaměřit na objasnění mechanismů vylučování ENG a zkoumání terapií zaměřených na signalizaci ENG s cílem zmírnit poškození jater při cholestáze, MASH a souvisejících stavech. Modulace exprese a signalizace ENG nabízí slibnou strategii pro řešení ED, zánětu a fibrózy u stavů souvisejících s metabolickým syndromem.