

SOUHRN

Rozhodující událostí v patogenezi jaterní fibrózy je expanze myofibroblastů (MFB). Aktivace jaterních hvězdicových buněk (HSC) na MFB vede ke zvýšení produkce extracelulární matrix (ECM). V naší práci jsme studovali vliv růstového faktoru fibroblastů 1 (FGF-1) na jaterní MFB. V druhé části jsme studovali vliv transformujícího růstového faktoru $\beta 1$ (TGF $\beta 1$) a FGF-1 na buněčnou linii HSC-T6. Buňky byly kultivovány na plastových miskách a v 3D prostředí kolagenního gelu napodobujícího fibrotickou tkáň.

MFB byly izolovány opakovaným pasážováním frakce neparenchymových jaterních buněk. Přenos MFB z plastu do kolagenu vedlo ke změnám v jejich morfologii a fenotypu. Expresí cytokinu TGF- $\beta 1$ a MFB markerů hladkosvalového α aktinu (α -SMA) a buněčného fibronektinu (FN-EDA) byla výrazně tlumena v kolagenním geleu. Experimenty s SB 431542 inhibátorem receptoru pro TGF- β I ukázaly, že exprese FN-EDA je závislá na TGF- $\beta 1$, zatímco α -SMA je exprimován zejména pod vlivem kultivačního prostředí a až poté modulován pomocí TGF- $\beta 1$. Kolagenní gel nemění expresi želatinázy (MMP-2), ale aktivuje její proenzym. FGF-1, který je pravděpodobně zapojen do regulace jaterní fibrózy, snižuje expresi α -SMA a zvyšuje expresi FN-EDA v buňkách na plastu. Na buňky v gelu má FGF-1 mírnější vliv.

Buněčná linie HSC-T6 představuje dobře zavedený model aktivovaných HSC. Tyto buňky po stimulaci TGF- $\beta 1$, která vyvolává MFB diferenciaci a produkci ECM, silně exprimují α -SMA a FN-EDA. FGF-1/H snížil jejich množství na úroveň srovnatelnou s neovlivněnými buňkami. Přídavek FGF-1 také mírně potlačil sekreci želatináz do kultivačního média, ale pouze v buňkách na kolagenním gelu. Kultivace v kolagenním gelu vede ke změnám v morfologii buněk a snižuje expresi α -SMA. Stimulace buněk TGF- $\beta 1$ vede k nárůstu exprese FN-EDA, ale ne α -SMA. I když buňky na plastu a v kolagenním gelu vykazují různé vlastnosti, FGF-1 snižuje expresi FN-EDA v obou prostředích.

Narušení TGF- $\beta 1$ signální dráhy představuje potenciální strategii pro léčbu fibrózy. Prokázali jsme, že FGF-1 by mohl antagonizovat signály iniciované TGF- $\beta 1$ a ovlivňovat tak progresi jaterní fibrózy.