

Anotace v českém jazyce

Abstrakt teze:

Zdůvodnění a cíle: I když obezita a metabolický syndrom představují ve světě závažný zdravotnický problém, arsenál farmakoterapie je pro léčbu dosud nedostatečný. V naší práci jsme se zaměřili na buňky dvou hlavních orgánů představující riziko těchto nemocí – hepatocyty a viscerální adipocyty a použili je v našem modelu. Zjišťovali jsme 3 hlavní metabolické a signalizační děje v těchto buňkách- v hepatocytech glykogenolýzu, produkci oxidu dusnatého (NO), transkripci indukovatelné NO syntázy (iNOS) v adipocytech lipolýzu, produkci NO a transkripci iNOS. V první části práce jsme se zaměřili na vliv kombinace peroxisome proliferation activator receptor γ (PPAR γ) agonisty, antagonisty a β_3 adrenomimetika na kulturu epididymálních potkaních adipocytů. V druhé části jsme zkoumali vliv β a α adrenergických mimetik, adrenergických blokátorů, NO donorů a NOS blokátorů na kulturu potkaních hepatocytů s vysokým obsahem glykogenu.

Metody: Produkce NO po vlivu účinných látek byla zjišťována pomocí stanovení oxidativních produktů NO₂ a NO₃ v mediu, glykogenolýza byla detekována podle glukózy uvolněné do media z kultury hepatocytů, hladina NOS byla zjišťována jak komparativní polymerázovou řetězovou reakcí s reversní transkripcí (RT-PCR u hepatocytů), tak kvantitativní real time RT PCR u adipocytů. Lipolýza byla hodnocena podle hladiny glycerolu uvolněného do media v kultuře adipocytů.

Výsledky: Troglitazon jako PPAR γ agonista blokoval částečně β_3 adrenomimetikem BRL-37344 navozenou lipolýzu v potkaních adipocytech stejně jako NO syntézu. Přidáním PPAR γ antagonisty SR-202 však nedošlo k blokádě efektu troglitazonu, což nás vedlo k hypotéze o nonPPAR γ efektu troglitazonu. Blokádou efektu troglitazonu na β_3 adrenergně vyvolanou lipolýzu a NO produkci byla zjištěna až při přidání blokátoru AMPK (adenosin monofosfát protein kinázy) – Compound C. Hladina iNOS zjištěná RT-PCR kopírovala hladinu celkového NO detekovaného v mediu kultury adipocytů. U hepatocytů bohatých na glykogen jak epinephrin, tak phenylephrin vedl k zvýšení glykogenolýzy a NO produkce, ale jen prazosin jako α adrenergní blokátor a nikoliv propranolol jako β blokátor byl schopen zvýšení glykogenolýzy a NO produkce zabránit. Glykogenolýza byla zvýšena i po SNAP jako donoru NO a naopak snížena po L-NAME a po aminoguanidinu jako blokátoru NOS. Podobný efekt na NO produkci a glykogenolýzu byl zjištěn pokud byla α adrenergní mimetika zaměněna za glukagon.

Závěr: Zjištěný pravděpodobný PPAR γ non dependentní- zato AMPK dependentní efekt troglitazonu na lipolýzu viscerálních adipocytů a produkci NO může pomoci v hledání selektivnějších látek ze stejné skupiny glitazonů bez nežádoucího účinku na vzestup tělesné hmotnosti. Zjištění α adrenergního mechanismu adrenergně navozené glykogenolýzy může vést účinnou blokádou k prodloužení antiglykogenolytického efektu některých nově vyvíjených blokátorů receptoru pro glukagon. Poznání signálního významu NO jak v adipocytech tak v hepatocytech může pomoci k objasnění oxidačně redukční signalizace a eventuelně k vývoji vazodilatačních účinků nových léčiv na metabolický syndrom a obezitu.