

## ABSTRAKT

Mastné kyseliny s dlouhým řetězcem (LCFA) jsou primárním zdrojem energie v myokardu. Špatné využití LCFA a glukózy může způsobit kardiovaskulární onemocnění. Více než 50% transportu LCFA do srdce je zprostředkováno translokázou mastných kyselin CD36 a porucha CD36 zhoršuje kardiovaskulární funkce. Spontánně hypertenzní potkan (SHR) má deleční variantu genu pro Cd36, která vede k omezení transportu LCFA do myocytů. Hlavním cílem této práce bylo objasnit význam funkčního CD36 ve fyziologické funkci srdce. Použili jsme dva geneticky modifikované kmeny SHR, kongenní SHR-4 a transgenní SHR-Cd36 s funkčním CD36. Tyto kmeny se liší v expresi CD36 a způsobu, kterým byly odvozeny z kmene SHR.

Bylo prokázáno, že CD36 hraje roli v patogenezi inzulinové rezistence. Z tohoto důvodu jsme v srdcích SHR-4 a SHR analyzovali vliv funkčního CD36 na inzulinovou rezistenci a expresi proteinkinasy C (PKC), která se v mechanismu inzulinové rezistence také uplatňuje. Ukázali jsme, že kmen SHR-4 měl nižší koncentraci volných mastných kyselin (FFA) a triacylglycerolů (TAG) v séru, což naznačuje na zlepšení citlivosti k inzulinu. Dále měl SHR-4 zvýšenou expresi PKC  $\epsilon$  ve srovnání s SHR. Vysokosacharózová dieta (HSD), podávaná 14 dnů, způsobila akumulaci TAG v srdcích SHR, zatímco vedla ke zvýšení exprese PKC  $\delta$  a snížení exprese PKC  $\epsilon$  u SHR-4 potkanů. Tyto výsledky naznačují, že přítomnost CD36 u kmene SHR-4 je spojena se sníženou inzulinovou rezistencí, ve které může hrát roli PKC  $\delta$  a PKC  $\epsilon$ .

Je známo, že mastné kyseliny (FA) jsou arytmogenní. Použitím SHR-Cd36 s wild-type CD36 jsme dokázali, že vložení Cd36 na genetické pozadí SHR zvyšuje závažnost a výskyt arytmií ale snižuje velikost infarktu myokardu po koronární okluzi. Dále jsme zjistili, že zvýšená arytmogeneze v SHR-CD36 je nezávislá na transportu FA do srdce, ale je dána spíše větší citlivostí signální dráhy  $\beta$ -adrenergních receptorů ( $\beta$ -AR), což bylo dokumentováno vyšší hustotou  $\beta$ -AR a zvýšenou expresí adenylcyklyasy a proteinkinasy A. Prokázali jsme tak, že wild-type Cd36 ovlivňuje ischemicko/reperfúzní toleranci SHR v závislosti na  $\beta$ -AR signální dráze.

Je možné konstatovat, že funkce CD36 hraje důležitou roli v různých patofyziologických podmínkách v srdci, včetně inzulinové rezistence a vzniku arytmií, které jsou závislé na jednotlivých isoformách PKC, respektive na  $\beta$ -AR signální dráze.