

Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Studentka: Alžbeta Horvátová

Školitel: prof. PharmDr. Petr Pávek PhD.

Název diplomové práce:

Protizánětlivý účinek UDCA-LPE na lidské makrofágové buněčné linii THP-1 prostřednictvím Toll-like receptoru 4

Nealkoholická steatohepatitida (NASH) se stala jedním z nejčastějších onemocnění jater v rozvinutých zemích. Během NAFLD je hladina ochranného fosfatidylcholinu (PC, z angl. phosphatidylcholine) snížena. Fosfolipidový konjugát žlučové kyseliny ursodeoxycholyl lysofosfatidylethanolamin (UDCA-LPE) byl navržen, aby specificky zabezpečil dodávku PC do hepatocytů. Nicméně, předchozí studie prokázaly, že UDCA-LPE má svůj vlastní hepatoprotektivní účinek a vykazuje anti-apoptické, protizánětlivé, anti-fibrotické vlastnosti a rovněž zlepšuje steatózu a hyperlipidemii na různých modelech *in vivo*. Tyto účinky mohou být zprostředkovány sekundárně prostřednictvím modulace imunitního systému. Z tohoto důvodu, s cílem zjistit jestli má UDCA-LPE přímý vliv na buňky imunitního systému *in vitro*, jsem změřila pomocí ELISA uvolňování prozánětlivých cytokinů TNF α , IL-6 a IL-1 β v LPS-indukovaných THP-1-derivovaných lidských makrofázích. Kromě toho účinek UDCA-LPE na MAPK signální dráhy a nukleární translokaci NF κ B byl stanoven Western blot analýzou a imunofluorescencí. Pro hlubší šetření, lipidové rafty byly izolovány s použitím Optiprep gradientu a nábor adaptorových proteinů TRAF6 a MyD88 do lipidové rafty byl zhodnocen Western blot analýzou. UDCA-LPE byl schopen významně inhibovat uvolňování všech změřených pro-zánětlivých cytokinů, nukleární translokaci NF κ B a aktivaci MAPK členů JNK1/2 a p38. Proto můžeme předpokládat, že UDCA-LPE může vykazovat své hepatoprotektivní vlastnosti prostřednictvím modulace imunitního systému v LPS-indukované zánětlivé odpovědi. Vzhledem ke své všestrannosti UDCA-LPE má potenciál stát se novým terapeutickým přístupem pro léčbu NASH.