

Abstrakt

Maternální diabetes negativně ovlivňuje embryonální vývoj a je spojen se zvýšeným rizikem vzniku vrozených vývojových vad. Vedle přímé teratogenicity dochází v diabetickém intrauterinním prostředí k tzv. procesu fetálního programování, který zvyšuje u dospělých potomků predispozice ke kardiovaskulárním chorobám, obezitě a onemocnění *diabetes mellitus*. Molekulární mechanismy embryonálních a fetálních odpovědí na maternální diabetické prostředí stále nejsou plně objasněny. Na myším modelu jsme ukázali, že maternální diabetes ovlivňuje expresi genů v srdcích vyvíjejících se embryí. Největší změny v expresi 11 vybraných genů byly detekovány v období souvisejícím s dokončováním septace, expanzí myokardu a zvýšením embryonální produkce inzulínu. Tyto geny jsou spojovány s procesem epitelomezenchymové tranzice, klíčového procesu ve vývoji srdce. Pomocí imunohistochemické analýzy jsme v srdcích embryí, které byly vystaveny maternálnímu diabetu, v kritickém stádiu kardiovaskulárního vývoje detekovali zvýšení hypoxie, čemuž odpovídalo navýšení exprese hypoxií indukovaného faktoru 1 α (HIF-1 α) a vaskulárního endotelového růstového faktoru A.

Na základě výsledků ukazujících zapojení signální dráhy HIF-1 v rozvoji diabetické embryopatie byl pro studium vlivu maternálního diabetu na funkci srdce dospělých potomků zvolen myší model maternálního diabetu v kombinaci s heterozygotní globální delecí genu *Hif1a* (*Hif1a*^{+/-}). Echokardiografické analýzy ukázaly, že *Hif1a*^{+/-} potomci diabetiček mají ve věku 12 týdnů významně zhoršenou funkci srdce. Pomocí RNA-sekvenování transkriptomu levých srdečních komor jsme ukázali, že *Hif1a*^{+/-} potomci diabetiček mají významné změny v expresi genů kódujících proteiny spojené s vývojovými procesy, metabolismem, apoptózou a fyziologií krevních cév. Změny v imunitních a zánětlivých procesech byly detekovány jak u mutantních, tak i u nemutantních potomků diabetických myší. Imunohistochemické analýzy levé srdeční komory ukázaly, že kombinace genotypu *Hif1a*^{+/-} a maternálního diabetu je zodpovědná za narušenou infiltraci makrofágů, zvýšené množství pokročilých produktů glykace a změny ve velkých koronárních cévách.

Ukázali jsme, že maternální diabetes ovlivňuje expresi genů v srdci v průběhu embryonálního vývoje, a také, že jedinci, kteří byli vystaveni diabetickému intrauterinnímu prostředí, mají v dospělosti zhoršenou srdeční funkci a významné změny v transkriptomu levé komory. Zároveň naše výsledky ukazují negativní vliv kombinace vývoje v diabetickém prostředí a mutace genu *Hif1a* na rozvoj kardiovaskulárních chorob v dospělosti.