

2 Abstrakt

Jaterní fibróza je patologický stav, při kterém dochází ke zmnožení vaziva v jaterní tkáni. V pokročilém stádiu vede k cirhóze nebo až k hepatocelulárnímu karcinomu. Tento jev se vyskytuje u všech chronických jaterních onemocnění a jeho prevalence u dospělé populace v Evropě se odhaduje okolo 4 %. V této práci jsem se zabývala rolí tří metaloproteáz z rodiny metzincinů - ADAM17, ADAM10 a MMP-19, v jaterní fibróze a regeneraci jater. Proteázy ADAM17 a ADAM10 jsou významné při regulaci signálních drah ovlivňujících imunitní odpověď a buněčnou diferenciaci. Obě proteázy odštěpují z buněčných membrán ektodomény svých substrátů, čímž mohou regulovat dostupnost ligandů nebo funkčnost receptorů. Mnoho z těchto substrátů hraje roli v jaterních patologiích. MMP19 je naproti tomu metaloproteázou, jež hraje důležitou úlohu při štěpení extracelulární matrix, což je proces významný jak při rozvoji, tak při hojení fibrózy.

Naše výsledky prokázaly, že inaktivace ADAM10 vede u myších modelů ke zvýšené náchylnosti k tvorbě spontánní i toxinem indukované jaterní fibrózy. Myší modely deficientní pro ADAM10 vykazovaly poškození epitelu žlučových kanáleků, charakterizované zvýšením negativních biliárních markerů v séru těchto zvířat. Oproti tomu inhibice ADAM17 měla protektivní účinek v experimentálních modelech, jež vedou k poškození epitelu žlučových kanáleků. Samotná inaktivace ADAM17 neměla vliv na rozvoj jaterní fibrózy po intoxikaci CCl₄, ale zvrátila negativní efekt na fibrózu vyvolanou deficiencí ADAM10. Překvapivým zjištěním byl protichůdný efekt proteáz ADAM na hladiny solubilního TNF RI v séru. Zatímco delece ADAM17 vede k nižšímu odštěpování TNF RI do séra, delece ADAM10 vede ke zvýšení TNF RI hladiny.

Kromě toho jsme ukázali, že ADAM10 a ADAM17 se podílí na uvolňování ligandů EGFR a receptoru cMet v rámci modelu pro regeneraci jater, parciální hepatektomie. Myši s kombinovanou deficiencí pro ADAM10 i ADAM17 tak vykazovaly sníženou signalizaci přes EGFR, ale zvýšenou signalizaci přes HGF/cMet. Analýza myší deficientních pro MMP-19 ukázala, že ablace této metaloproteázy má protektivní účinek při modelu fibrózy indukované CCl₄. Inaktivace MMP-19 vedla k pomalejší degradaci zdravé extracelulární matrix a minimalizovala profibrotické efekty způsobené TGF- β .

Celkově shrnuto, tato práce rozšiřuje naše znalosti o vlivu proteáz ADAM10/17 na uvolňování ligandů EGFR, cMet a TNF RI z jaterních buněk za patologických podmínek *in vivo*.

Dále jsme popsali roli MMP-19 při rozvoji jaterní fibrózy a naše výsledky ukazují, že inhibice MMP-19 lze využít v rámci léčby této patologie.