

ABSTRAKT

Statiny jsou pro svůj významný hypolipidemický efekt využívány jako léčiva aterosklerózy od 90. let 20. století a navzdory nově se vyvíjejícím možnostem léčby jsou stále první volbou při primární i sekundární prevenci v léčbě kardiovaskulárních chorob. Začátek 21. století přinesl také důkazy o antiinflamačním efektu těchto léčiv, který se zdá být nezávislý na jejich již zmíněném hypolipidemickém účinku.

Tato diplomová práce se zabývá vlivem statinů na polarizaci makrofágů v *in vitro* prostředí. K analýzám byly využity makrofágy diferencované z monocytů periferní krve. Pomocí průtokové cytometrie byl stanoven efekt statinové terapie na expresi povrchových znaků (CD16, CD15, CD36, CD163, CD206, ABCA-1 a Trem-2), metodou qPCR byl stanoven efekt statinů na genovou expresi prozánětlivých genů (NFκB, IL-1β, IL-6, TNFα a iNOS), protizánětlivých genů (Arg-1, TGFβ) a genů typických pro proteiny zprostředkovávající adhezi a transmigraci monocytů a makrofágů do intimy cévy (VCAM-1 a MCP-1). Pomocí Griessovy metody byl kvantifikován efekt statinů na aktivitu iNOS a v neposlední řadě byl sledován jejich vliv na uvolňování prozánětlivých cytokinů (IL-1β, IL-6 a TNFα) a protizánětlivého cytokinu IL-10.

Pomocí průtokové cytometrie bylo zjištěno, že statiny snižují expresi znaků CD15, CD36, ABCA-1, Trem-2 a CD163, naopak exprese znaku CD206 byla působením statinů zvýšena. Metodou qPCR byl prokázán signifikantní vliv statinové terapie na snížení genové exprese NFκB, IL-1β, IL-6 a iNOS u M1 makrofágů ve srovnání s nestimulovanými M1 makrofágy. Zejména v případě M2 makrofágů, statiny zvýšily expresi protizánětlivých znaků Arg-1 a TGFβ. Ovlivněna byla také exprese VCAM-1 a MCP-1 u všech sledovaných subpopulací makrofágů. Griessovou metodou byl prokázán statisticky pokles aktivity enzymu iNOS u M1 makrofágů působením statinové terapie v srovnání s nestimulovanými M1 makrofágy. To je v souladu s výsledky analýzy genové exprese. V neposlední řadě byl prokázán signifikantní vliv na snížení uvolňování zánětlivých cytokinů IL-1β, IL-6 a TNFα a zvýšení produkce protizánětlivého IL-10 u všech sledovaných fenotypů.

Výsledky této práce prokazují antiinflamační efekt statinů na markery zánětu a prokazují také jejich schopnost přímo podpořit znaky spojované s protizánětlivým fenotypem imunitní reakce. Tato práce přispívá k bližšímu pochopení vlivu statinové terapie na zánětlivý profil makrofágů a rozšiřuje tak současné poznatky o antiinflamačním efektu statinů nezávisle na jejich hypolipidemické schopnosti.