proLékaře.cz | 8.5.2024

POSTEROVÁ SDĚLENÍ

1. Edukační efektivita rizikových faktorů aterosklerózy metodou vrstvené edukace

V. Adámková[1], V. Tóthová[1], V. Adámek[3], I. Houšková[1], J. A. Hubáček[3]

[1]*Pracoviště preventivní kardiologie IKEM, Praha*
[2]*Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha*

Úvod: Ovlivnitelné rizikové faktory aterosklerózy mohou významně snížit morbiditu i mortalitu na kardiovaskulární onemocnění. Problémem je stále malá úspěšnost edukačních programů, i když materiálů je dostatek a jejich odborná úroveň je velmi dobrá. **Metodika, sledovaný soubor:** Hodnotíme 800 osob, mužů a žen (ve věku 29–65 let) v sekundární prevenci ICHS, sledovaných v IKEM po dobu minimálně 3 let. Všichni probandi mají svého obvodního kardiologa. Edukace byly prováděny opakovaně s nedostatečným efektem. Vytvořili jsme (na základě našich zkušeností) dotazník s motivačními body, který procházejí s pacienty sestry. **Úkoly z dnešního setkání:** Vyjmenujte aktivity, potraviny, kouření, které provádíte/ konzumujete, a víte, že byste je chtěli omezit. Určete bariéry, které Vám brání v provádění Vašich předsevzetí. Navrhněte kreativní řešení bariér. Analyzujte (po týdnu) úspěšnost Vašeho plánu a podle potřeby ho upravte. Pokud se Vám plán podařil splnit, je to skvělé. Zkuste vytvořit a popsat plán realizace na vykonávání plánovaných aktivit. **Výsledky:** Proti efektivitě edukací prováděných dle platných Doporučení došlo zapojením opakované sesterské edukace ke zvýšení úspěšnosti edukace: – v pohybové aktivitě o 15 %, kouření o 10 %, snížení hmotnosti o 12 %. **Závěr:** Systematickým zapojením erudovaných sester do edukace pacientů v sekundární prevenci ICHS došlo k významnému zvýšení její efektivity.

Podpořeno grantovým projektem AZV MZ ČR 15–31000A.

2. Změny vybraných parametrů koagulační kaskády při dlouhodobé LDL-aferéze u familiární hypercholesterolemie

M. Bláha[1], I. Fátorová[1], V. Bláha[2], M. Lánská[1]

[1]*IV. interní hematologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové*
[2]*III. interní gerontometabolická klinika LF UK a FN, Hradec Králové*

Úvod: Změny aktivity parametrů koagulační kaskády hrají významnou roli mezi řadou patologických činitelů u nemocných indikovaných k extrakorporálním eliminacím. Prezentujeme změny koagulačních parametrů po lipidaferéze u pacientů s těžkou formou familiární hypercholesterolemie. **Soubor nemocných a metody:** 14 pacientů s familiární hypercholesterolemií léčených dlouhodobě lipidaferézou (11,3 $\pm$ 5,3 roku); 8 mužů a 6 žen v průměrném věku 55,6 (28–70), medián 59,5 roku. Metody lipidaferézy: imunoadsorpční LDL-aferéza (10 pacientů) a reohemaferéza (4 pacienti). **Laboratorní vyšetření:** Párové vzorky krve – před a po procedurách 3krát, později 2krát ročně: (a) Thrombomodulin, destičkový faktor 4 (PF 4), tkáňový faktor (tissue factor -TF), β-tromboglobulin, fragmenty F1F2, komplex trombin-antitrombin (TAT): Vyšetřeno z pufrované citrátové plazmy sendvičovou technikou Elisa. (b) IPF (immature platelet fraction): z plné krve, odebrané do K3EDTA (Sysmex XE-5000, Cobe, Japonsko). (c) Impact-R: in vitro vyšetření z citrátové plné krve za podmínek simulujících arteriální průtok (laminární průtok vzorku podél polystyrénového povrchu kotouče) a hodnocena adheze trombocytů (SC): procento povrchu disku pokrytého destičkami a dále trombocytární agregáty (AS): velikost nově vzniklých agregátů (Impact-R – DiaMed, Cressier, Švýcarsko). **Výsledky:** (a) Pokles aktivity byl pozorován v těchto parametrech: Thrombomodulin ($p < 0{,}0001$), tkáňový faktor ($p < 0{,}0001$), agregace trombocytů-R-SC: $p = 0{,}0004$, Impact-R-AS: $p < 0{,}0001$ a Impact –R-počet objektů ($p = 0{,}0004$). (b) PF4 (platelet factor 4), IPF (immature platelet fraction), TAT (trombin-antitrombinové komplexy) a fragmenty F1/F2 se po výkonech statisticky významně neměnily. (c) Klesla i viskozita plazmy a celé krve, vzhledem k snížení hladiny LDL-cholesterolu, ale i některých dalších vysokomolekulárních bílkovin. U pacientů s hypercholesterolemií a zároveň zvýšenou hladinou fibrinogenu je současné snížení fibrinogenu žádoucí (pacienti č. 10, 12 a 13), což bylo docíleno reoferézou. **Diskuse a závěr:** Vyšetření složek koagulačního systému prokazují, že

proLékaře.cz | 8.5.2024

lipidaferéza je polyvalentní i po té stránce, že po ní vznikají hemokoagulační změny nejen faktorů, které jsme popsali dříve (vWf, velikost destiček, jejich počet, známky fibrinolýzy, hladiny ukazatelů aktivity endotelu, cytokinů, markerů apoptózy, selektinů, cirkulujících mikropartikulí). Lipidaferéza vede k snížení aktivity dalších složek koagulační kaskády, uvedených výše. Práce je limitována malým počtem členů souboru a vyžaduje další výzkum, aby byly výsledky upřesněny.

Práce byla podporována granty AVZ 16–30366A, RVO (FNHK, 00179906)-8134, 8177 a Prvouk P37/8 and 12.

3. Porovnání dvou metod magnetické rezonance pro stanovení obsahu tuku v játrech

T. Blahová[1], M. Drobný[1], P. Šedivý[1], M. Dezortová[1], X. Deligianni[2], K. Zemánková[1], J. Kovář[1], M. Hájek[1]

[1]*Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha*
[2]*Clinic of Radiology and Nuclear Medicine, Faculty of Medicine and University Hospital of Basel, Basel, Switzerland*

Úvod: V rámci projektu zaměřeného na monitorování akumulace triglyceridů v játrech v průběhu dne jsme porovnávali stanovení obsahu tuku v játrech pomocí 1H MR spektroskopie (1H MRS) a pomocí MR zobrazování (MRI). **Metody:** Byly porovnány hodnoty obsahu tuku v játrech získané oběma metodami u šesti zdravých dobrovolníků během celkem 20 vyšetření. V průběhu každého vyšetření byl měřen tuk v játrech 3krát: před a 3 a 6 hodin po konzumaci pokusné snídaně. Metodou MRS byl měřen obsah tuku ve 3 oblastech jater (velikost voxelu 40 × 30 × 25 mm^3) PRESS sekvencí s TR/TE = 2000/30 ms, 1 akvizice. Metodou MRI bylo měřeno zastoupení tuku v 16 transverzálních řezech celými játry ["3D multi-echo spoiled gradient echo sequence" (SPGR)]. Kvantifikace byla provedena na základě hodnocení intenzity signálu obrazu v každém z řezů (ImageJ). **Výsledky:** Hodnoty obsahu tuku v játrech získané MRS ve všech 3 pozicích voxelu významně korelují s hodnotami získanými MRI (r = 0,78; 0,72 a 0,77; P < 0,0001 pro všechna porovnání). **Závěr:** Obě MR metody pro stanovení obsahu tuku v játrech poskytují srovnatelné výsledky.

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. 16–28427A. Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena.

4. Vliv bioaktivních produktů tukové tkáně na adhezi monocytů k endotelu

S. Čejková[1], H. Kubátová[1], I. Králová Lesná[1], J. Froněk[2], R. Poledne[1]

[1]*Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha*
[2]*Klinika transplantační chirurgie IKEM, Praha*

Úvod: Byla zavedena metoda pro analýzu přímého vlivu tukové tkáně na adhezní vlastnosti endotelu vůči monocytům. **Metody:** Viscerální tuková tkáň živých dárců ledvin (n = 30) byla po odebrání a očištění umístěna do kultivačního média a po 24 hodinách bylo odebíráno kondicionované médium, které bylo uskladněno při teplotě do -80 °C až do analýzy. K plně konfluentní buněčné kultuře endoteliálních buněk (HUVEC) byla na 24 hodin přidána kondicionovaná média v 5% koncentraci. Na 30 minut byly přidány fluorescenčně značené (Calcein-AM) monocyty (THP-1 buňky). Následně byla míra adheze hodnocena na základě změn intenzity fluorescence. Koncentrace cytokinů v kondicionovaných médiích (IL1β, IL10, TNFα, IL4, IL5 a CXCL5) byla měřena pomocí Luminex testu. **Výsledky:** Změna adheze v celém souboru korelovala s koncentrací IL1β (p < 0,0001), IL10 (p < 0,001) a TNFα (p = 0,002) v kondicionovaných médiích. U ostatních analyzovaných cytokinů korelace nebyla zjištěna. **Závěr:** Výsledky prokazují přímý vliv tukové tkáně na endoteliální buňky a jejich adhezní vlastnosti k monocytům.

Výzkum byl podpořen Grantovou agenturou Univerzity Karlovy (projekt č. 592216).

proLékaře.cz | 8.5.2024

5. Analysis of circulating miRNAs in patients with familial hypercholesterolemia treated by LDL/Lp (a) apheresis

D. Dlouha[1], M. Blaha[2], V. Blaha[3], I. Fatorova[2], J. A. Hubacek[1], P. Stavek[1], V. Lanska[4], A. Parikova[5], J. Pitha[1,6]

[1]Centre for Experimental Medicine, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic.
[2]4th Department of Internal Medicine, Charles University School of Medicine and Teaching Hospital, Hradec Králové, Czech Republic
[3]Department of Gerontology and Metabolism, Charles University School of Medicine and Teaching Hospital, Hradec Králové, Czech Republic
[4]Medical Statistical Unit, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic
[5]Department of Nephrology, Transplant Centre, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic.
[6]Department of Internal Medicine, 2nd Medical Faculty, Charles University, Prague, Czech Republic

Background: LDL/Lp(a) apheresis therapy is a well-established method of aggressively lowering LDL and Lp(a). Recently, miRNAs have been discussed as markers of vascular status including atherosclerosis. miRNAs inhibit post-transcriptional processes through RNA duplex formation resulting in gene silencing or regulation of gene expression. **Materials and Methods:** We measured a profile of 175 plasma-circulating miRNAs using pre-defined Serum/Plasma Focus Human microRNA PCR Panels in pooled samples of 11 subjects with familial hypercholesterolemia (FH) under long-term apheresis treatment. We then analysed expressions of ten pre-selected miRNAs potentially involved in lipid homeostasis in the same group of subjects. We compared plasma-circulating miRNA levels isolated from peripheral blood collected immediately before and after apheresis. **Results:** The greatest differences in plasma levels were found in *miR-451a, miR-16, miR-19a/b, miR-223* and *miR-185*. For subsequent individual miRNA assay measurements we detected a significant increase in *miR-33b* levels after apheresis ($P < 0.05$). We also determined correlations between plasma lipids and *miR-33a* and *miR-122* ($P < 0.04$ and $P < 0.01$, respectively). Moreover, *miR-122* levels in LDLR homozygotes were higher compared to heterozygotes after, but not before, apheresis treatment ($P < 0.04$). **Conclusions:** LDL/Lp(a) apheresis has a probable impact on miRNAs associated with lipid homeostasis and vascular status. These results should be verified in a larger study cohort.

Supported by Ministry of Health of the Czech Republic, grant no. 15–28876A. *All rights reserved.*

6. Těžká hypertriglyceridemie: klinická a laboratorní charakteristika

J. Dobiáš*, M. Šatný*, M. Vaclová, L. Zlatohlávek, T. Štulc, P. Horák, B. Grauová, M. Šnejdrlová, J. Tvrdíková, R. Češka, M. Vrablík

Autoři s * se na přípravě sdělení podíleli stejnou měrou.

[1]III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Těžká hypertriglyceridemie charakterizovaná vzestupem koncentrace triglyceridů v séru nalačno nad hodnotu 10mmol/l je geneticky podmíněné onemocnění metabolizmu na triglyceridy bohatých částic. Mezi nemocnými s tímto fenotypem můžeme identifikovat nositele monogenních poruch (např. familiární deficit lipoproteinové lipázy), ale také osoby s kumulací genových polymorfizmů s menším vlivem na hladinu triglyceridů (tzv. vysoké genové hyperTG skóre). Těžká hypertriglyceridemie bývá spojována s rizikem akutní pankreatitidy; riziko kardiovaskulárních komplikací aterosklerózy by tento typ dyslipidemie neměl významně zvyšovat. V naší práci charakterizujeme klinické a laboratorní nálezy u kohorty pacientů charakterizovaných alespoň jedním dokumentovaným případem hladiny nad 10 mmol/l při měření triglyceridemie. Celkem bylo v databázi pacientů Centra preventivní kardiologie III. interní kliniky 1. LF UK a VFN identifikováno 245 pacientů (58 žen a 187 mužů průměrného věku 57,0 ± 11,6 let) s těžkou hypertriglyceridemií. Medián BMI byl 29,0 ± 4,7 kg/m^2. Nejvyšší naměřené hodnoty TG v kohortě měly medián 18,3 ± 25,11 mmol/l, koncentrace celkového cholesterolu (TC) s mediánem 9,89 ± 6,32 mmol/l. Poslední naměřené hodnoty při léčbě dietou a většinou kombinací statin + fenofibrát dokumentovaly medián TG 3,19 ± 6,78 mmol/l a TC 5,05 ± 2,27 mmol/l. Medián glykemie byl 6,0 ± 4,4 mmol/l. Diabetes mellitus 2. typu se vyskytoval u 44,9 % z vyšetřených mužů a 57 % žen. Anamnézu akutní pankreatitidy mělo 9 žen (15 %) a 37 mužů (19,8 %). Podskupina pacientů s akutní pankreatitidou v anamnéze se nelišila v koncentracích sérových lipidů od skupiny bez akutní pankreatitidy v anamnéze. 6 žen a 19 mužů (10 % u obou pohlaví) mělo v osobní anamnéze

proLékaře.cz | 8.5.2024

kardiovaskulární příhody. Fenotyp těžké hypertriglyceridemie je většinou determinován polygenně s významným podílem faktorů zevního prostředí. Důležitá je zejména inzulinová rezistence a přítomnost diabetu 2. typu, který měl ve sledovaném souboru vysokou prevalenci. Akutní pankreatitida představuje častou komplikaci, k jejíž manifestaci jsou však zapotřebí další precipitující faktory. Kontrola dyslipidemie ve většině případů může být úspěšná za předpokladu dobré adherence k režimovým opatřením a při využití kombinační hypolipidemické terapie.

Podpořeno grantem AZV: 15–28876A.

7. Rozdíl ve výskytu rizikových faktorů cévních mozkových příhod u diabetiků 2. typu sledovaných pro fibrilaci síní v odborném centru oproti běžné české populaci

M. Galovcová[1], V. Adámková[1], V. Lánská[1,2]

[1]*Pracoviště preventivní kardiologie IKEM, Praha*
[2]*Oddělení lékařské statistiky IKEM, Praha*

Úvod: Cévní mozkové příhody (CMP) jsou druhou nejčastější příčinou úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Jsou z větší míry ischemické, až z 30 % kardioembolizační, vznikající jako komplikace fibrilace síní (FiS). CMP spojené s FiS mají vyšší 30denní mortalitu, horší průběh a častější recidivy.

U nemocných s diabetes mellitus (DM) se navíc často setkáváme s atypickým průběhem nemoci, jsou častěji ohroženi subklinickými paroxyzmálními FiS, které subjektivně nevnímají. Proto se riziko výskytu závažných CMP u diabetiků až dvojnásobně zvyšuje. **Cíl:** Porovnat výskyt a intervenci nejzávažnějších rizikových faktorů CMP u diabetiků s FiS v odborném centru s jejich výskytem v české populaci. **Metodika:** Ve sledovaném souboru v našem odborném centru jsme vyšetřili 262 osob s FiS, DM byl diagnostikován u 31,3 % osob, v kontrolním souboru post-MONICA bylo nalezeno 238 nemocných s FiS, z nichž bylo 23,9 % diabetiků. V obou skupinách jsme sledovali následující parametry: přítomnost hypertenze (TK > 140/90 mm Hg nebo léčba), dyslipidemie (celkový cholesterol > 5 mmol/l nebo HDL-cholesterol < 1 mmol/l u mužů a < 1,2 mmol/l u žen nebo léčba), přítomnost kouření a obezity (BMI > 30 kg/m^2).

Výsledky:

rizikové faktory CMP			
	odborné centrum (n = 82)	post-MONICA (n = 57)	p
hypertenze	96,30 %	89,50 %	n.s.
dyslipidémie	90,20 %	72,50 %	p < 0,05
obezita	56,10 %	73,70 %	p < 0,05
kouření	6,10 %	22,80 %	p < 0,05

léčba hypertenze a dyslipidemie			
	odborné centrum (n = 82)	post-MONICA (n = 57)	p
betablokátory	75,60 %	74,50 %	n.s.
ACE-inhibitory	85,40 %	68,60 %	p < 0,05
Ca-blokátory	57,30 %	47,10 %	n.s.
statiny	76,80 %	57,90 %	p < 0,05

Závěr: V obou centrech jsme zachytili stejný výskyt hypertenze, z antihypertenziv převažovala v odborném centru léčba ACE-inhibitory. Zde byl oproti běžné populaci vyšší výskyt dyslipidemie a její léčba, nižší výskyt kuřáků a obézních osob. Prokázali jsme výraznější intervenci rizikových faktorů CMP v odborném centru, což odpovídá posledním doporučením zdůrazňujícím nutnost důsledných preventivních opatření u rizikových osob.

proLékaře.cz | 8.5.2024

8. Farmakogenetická interakce prenatálně i postnatálně aplikované kyseliny retinové s diferenciálním segmentem chromozomu 8 potkana

M. Krupková, M. Janků, L. Šedová, F. Liška, D. Křenová, V. Křen, O. Šeda

Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN v Praze

Polydaktylní kmen potkana PD/Cub nese znaky metabolického syndromu společně se syndromem polydaktylie-luxace (PLS). U kongenního kmene SHR.*Lx* se fenotyp PLS a složky metabolického syndromu zachovávají i přes genomický rozdíl jen 788 kb PD/Cub původu. Testovali jsme hypotézu existence farmakogenetické interakce mezi diferenciálním segmentem a kyselinou all-trans retinovou (atRA). Dospělí samci kmene SHR a SHR.*Lx* byli 15 týdnů krmeni standardní dietou, poté nahrazenou dietou vysokosacharózovou po dobu 2 týdnů. V další fázi jsme aplikovali atRA v dávce 15 mg/kg/den po dobu 16 dní. Stejný protokol jsme opakovali u skupiny samců, kterým jsme aplikovali atRA 13. den jejich embryonálního vývoje. Následně jsme provedli morfometrické a metabolické profilování. Identifikovali jsme významné interakce diferenciálního segmentu kmene SHR.*Lx* s prenatálně i postnatálně aplikovanou atRA u řady metabolických parametrů (např. inzulin,VEGF, TNFα a leptin). Signifikantní interakci mezi všemi faktory (kmen, prenatální a postnatální aplikace atRA) jsme pozorovali u hladin VEGF a IL7. Senzitizující efekt diferenciálního segmentu byl u prenatální atRA patrný pro adipozitu, HDL- a LDL-cholesterol, u postnatální atRA pak u VLDL-cholesterol a triacylglyceroly v LDL. Farmakogenetická interakce atRA s diferenciálním segmentem chr. 8 PD/Cub původu ovlivňuje některé složky metabolického syndromu.

9. Adheze monocytů na endotel in vitro

H. Kubátová, S. Čejková, I. Králová Lesná, R. Poledne

Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

Úvod: Iniciálním a klíčovým krokem v tvorbě aterosklerotických plaků je adheze monocytů k aktivovanému endotelu. Kromě jiných faktorů je aktivace endotelu ovlivněna hladinou prozánětlivých cytokinů v plazmě. Zavedením in vitro modelu umožní studovat vliv nízkomolekulárních látek na adhezi monocytů k endotelu. **Metoda:** Vliv různých koncentrací TNFα a délka jejich působení na adhezi lidských monocytů (THP-1) ke kultuře endoteliálních buněk (HUVEC) byl studován in vitro. Míra adheze byla určena intenzitou fluorescence adherovaných monocytů označených kalceinem. **Výsledky:** Při koncentraci 50 000 monocytů/ml byla nejvyšší adheze monocytů detekována pro koncentraci 10 ng TNFα /ml. Délka intervalu mezi 15–40 min pozitivně korelovala s počtem adherovaných THP-1 monocytů. Při dalším prodloužení intervalu byl pozorován trend k poklesu počtu adorovaných monocytů. Adheze THP-1 monocytů k endotelu je tedy závislá na čase i koncentraci přidaného TNFα, přičemž vliv koncentrace na tuto adhezi je výraznější. **Závěr:** Byl zaveden model umožňující testovat vliv biologicky aktivních nízkomolekulárních látek na intenzitu adheze monocytů k endotelu. Optimální koncentrace TNFα v tomto modelu je 10 ng/ml, přičemž délka působení je 30–40 minut.

Podpořeno Grantovou agenturou Univerzity Karlovy – projekt č. 592216.

10. Monogenní obezita – genetika melanokortinových receptorů

M. Kuklík[1,2], J. Včelák[1], O. Bradnová[1], O. Lischková[1], Z. Chroustová[1], O. Obrová[3]

[1]*Oddělení molekulární endokrinologie a laboratoř lékařské genetiky, Endokrinologický ústav, Praha*
[2]*Genetická ambulance, Praha*
[3]*Endokrinologie, MEDICON a.s., Praha*

Úvod: Monogenní obezita je nejčastěji vyvolána mutacemi genu pro melanokortinový receptor 4. typu (*MC4R*). Vyskytují se v 2–6 % u extrémně obézních dětí a dospívajících a v 1–2 % u obézních dospělých. Obezita s mutacemi dalších genů je vzácnější. *MC3R* je reguluje energetickou rovnováhu. **Metodika:** Vyšetření genu *MC3R* přímou sekvenací: (1) kódující části *MC3R* genu včetně 3´a 5´ UTR kitem NEXTERA XT z připravených PCR produktů na

proLékaře.cz | 8.5.2024

sekvenátoru MiSeq. (2) celý *MC3R* gen včetně přilehlých sekvencí kitem z připravených LongPCR produktů na sekvenátoru. Vyšetření genu *MC4R* včetně 3´a 5´UTR kitem z připravených PCR produktů na sekvenátoru. **Výsledky, závěr:** Prezentujeme 2 kazuistiky obézních dětí s mutacemi melanokortinových receptorů. U prvního nebyla prokázána žádná zárodečná mutace kódující části *MC4R* genu včetně přilehlých 3´a 5´ UTR nepřekládaných oblastí. V analýze *MC3R* genu zjištěny dvě po sobě následující vzácné bodové mutace (rs757322252; c.892A:T – neznámá, dosud nepopsaná a rs121913556; c.893T:C (Mencarelli et al 2004), vedoucí k záměně Ille298Ser. Záměna izoleucinu za serin v tomto místě aminokyselinové sekvence vede k úplné ztrátě funkce vazebného místa receptoru a následně k obezitě (Tao et al 2007). Tyto 2 mutace na jedné alele MC3R souvisí s obézním fenotypem. U druhého pacienta prokázán sekvenováním nové generace zárodečný polymorfizmus IleLeu (rs52820871) v *MC4R* genu, který však není ve vztahu k monogenní obezitě. Jedná se o missense variantu, známou v 0,4–1,2 % populace. V 8 studiích byla popsána s negativní asociací s obezitou. Má protektivní efekt k obezitě, nositelé této varianty vykazovali relativně nižší BMI než obézní bez ní.

11. Stanovení LDL-cholesterolu u dysbetalipoproteinemie

O. Kyselák[1], J. Kovář[2], T. Freiberger[3], V. Soška[1,4,5]

[1]*Oddělení klinické biochemie, FN u sv. Anny v Brně*
[2]*Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha*
[3]*Genetická laboratoř, Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie, Brno*
[4]*International Clinical Research Center, FN u sv. Anny v Brně*
[5]*Katedra laboratorních metod, II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně*

Úvod: Dysbetalipoproteinemie (DBL) je poměrně vzácný typ dyslipidemie s frekvencí asi 1 : 5 000 osob. Genetickým podkladem recesivní DBL je přítomnost apolipoproteinu E v izoformě E2/E2, v krvi je přítomna zvýšená koncentrace frakce IDL-(intermediate density lipoprotein) částic. Ke klinické i laboratorní manifestaci bývá třeba ještě další endogenní či exogenní stimul. Diagnostika onemocnění je většinou obtížná a nelze ji potvrdit bez ultracentrifugace lipoproteinů. Přímé měření i výpočet LDL-cholesterolu u DBL může dávat zavádějící výsledky s rizikem následného chybného postupu v terapii těchto velmi rizikových pacientů. **Metodika:** Kazuistika: 39letý pacient přišel s hodnotami krevních lipidů: TC 8,74 mmol/l, TAG 6,04 mmol/l, přímou metodou stanovený LDL-C 3,77 mmol/l a HDL-C 1,24 mmol/l. Pacientovi byla odebrána krev na genetické vyšetření apoE (CKTCH Brno) a na ultracentrifugaci lipoproteinů (IKEM Praha). **Výsledky:** Vyšetření genu pro apoE prokázalo genotyp E2/E2. Výsledky ultracentrifugace lipoproteinů: IDL-C 1,02 mmol/l, LDL-C 1,49 mmol/l. **Závěr:** Hodnoty LDL-cholesterolu stanovené přímým měřením a ultracentrifugací lipoproteinů se od sebe velmi významně liší. Výsledky potvrzují, že u pacientů s DBL poskytuje přímé měření LDL-C chybné výsledky a není použitelné.

Tato práce byla podpořena grantem AZV NV15–28277A.

12. Vliv podávání salsalatu na oxidační a dikarbonylový stres u modelu metabolického syndromu

H. Malínská, I. Marková, M. Hüttl, O. Oliyarnyk, J. Trnovská, V. Škop, L. Kazdová

Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

Úvod: Salsalat, neacetylovaná forma salicylátu, patří mezi nesteroidní protizánětlivá farmaka s minimálními vedlejšími účinky. V klinických i experimentálních studiích salsalat příznivě působil na poruchy spojené s metabolickým syndromem (MS): snižoval glykemii, zlepšoval dyslipidemii a inzulinovou senzitivitu. Cílem studie bylo zjistit účinky salsalatu na oxidační a dikarbonylový stres, které jsou součástí poruch doprovázející MS u hereditárně hypertriglyceridemických potkanů (HHTg) – modelu MS. **Metodika:** Dospělí samci HHTg byli krmeni standardní dietou bez nebo se salsalatem v dávce 200 mg/kg t.h. po dobu 6 týdnů. Aktivity antioxidačních enzymů byly stanoveny komerčními kity, metylglyoxal a glutathion (GSH) HPLC metodou, genové exprese metodou real-time PCR. **Výsledky:** Podávání salsalatu bylo v játrech doprovázeno zvýšenými aktivitami antioxidačních enzymů (superoxiddismutáza +30 %, $p < 0,01$; glutathion peroxidáza +36 %, $p < 0,05$) a sníženými hladinami produktů lipoperoxidace

proLékaře.cz | 8.5.2024

(konjugované dieny -31 %, p < 0,001; TBARS -27 %, p < 0,005). Snížený oxidační stres v játrech byl spojen se zvýšenou hladinou glutathionu (p < 0,05), zlepšeným poměrem redukovaného/oxidovanému GSH o 69 % (p < 0,01) a sníženou hladinou reaktivních dikarbonylů – metylglyoxalu (-38 %, p < 0,001) i glyoxalu (-28 %, p < 0,05). Ke snížení dikarbonylového stresu může rovněž přispívat zvýšená exprese glyoxalázy 1 (p < 0,01), která se podílí na jeho degradaci. **Závěr:** Výsledky ukázaly pozitivní účinky salsalatu na oxidační a dikarbonylový stres a naznačily nové možné mechanizmy příznivého působení salsalatu na poruchy spojené s MS.

Podpořeno MZ ČR-RVO („Institut klinické a experimentální medicíny-IKEM, IČ 00023001" a grantem P305/13–04420S.

13. Leukocyte telomere length in peripheral blood as ageing marker and risk factors for age-related diseases in humans

V. Maximov[1], S. Malyutina[1], P. Orlov[1], D. Ivanoschuk[1], E. Voropaeva[1], M. Bobak[2], M. Voevoda[1]

[1]*Institute of Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russia*
[2]*University College, London, United Kingdom*

Objective: to study the relationship between leukocyte telomere length (LTL), age, and risk factors (RF) of age--related diseases in population (Novosibirsk/Russia). **Methods:** LTL was measured by real-time PCR. The sample (398/365 m/w, 56.3 ± 7.2/56.6 ± 7.1) was randomly selected from population cohort (n = 9,630). **Results:** The mean LTL was 1.24 ± 0.40 in men, 1.33 ± 0.36 in women (p = 0.002). LTL inversely correlated with age (r = -0,159, p < 0.001) and WHR (r = -0.107, p = 0.003) in men and women. In males, LTL correlated with height (r = 0.107, p = 0.032), weight (r = 0.140, p = 0.005), BMI (r = 0.109, p = 0.030), waist (r = 0.111, p = 0.027), hip (r = 0.143, p = 0.004). In women, LTL inversely correlated with waist (r = -0.127, p = 0.015), WHR (r= -0.141, p = 0.007). LTL in non-smokers was longer vs. smokers (p = 0.016) and inversely correlated with cigarettes number (r = -0.121, p = 0.024). LTL in those with ischemic heart disease (IHD) was shorter than in those without IHD (p = 0.038). LTL was shorter in women with history of elevated blood pressure (BP) compared to their counterparts (p = 0.013). **Conclusions:** In this population sample of middle and older age, LTL was correlated with age, smoking, and a number of chronic diseases and RF. The association with awareness of high BP may reflect the duration of HT with health deterioration at the "somatic" and cellular level, including LTL shortening.

Supported by RCSF 14–45–00030.

14. Kombinace silymarinu s N-3 mastnými kyselinami zvyšuje hepatoprotektivní účinky silymarinu u modelu metabolického syndromu

O. Oliyarnyk[1], H. Malínská[1], J. Trnovská[1], M. Hüttl[1], V. Škop[1], I. Marková[1] Z. Matušková[2], M. Poruba[2], R. Večera[2], L. Kazdová[1]

[1]*Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha*
[2]*Ústav farmakologie, LF UP Olomouc*

Úvod: Silymarin (SM) má prokázané hepatoprotektivní účinky v důsledku antioxidačního potenciálu spojeného s aktivací transkripčního faktoru Nrf2 a eliminací ROS. Naproti tomu SM neovlivnil hypertriglyceridemii a jaterní steatózu. Cílem studie bylo zjistit, zda podávání SM v kombinaci s hypolipidemickou terapií ovlivní poruchy asociované s metabolickým syndromem. **Metodika:** Samcům HHTg potkanů byla podávána po dobu 1 měsíce: (a) standartní dieta (b) mikronizovaný extrakt SM 1 % – Favea, Kopřivnice, ČR (c) polynenasycené n-3-mastné kyseliny (MK) v dávce 300 mg/kg/den – Smart Nutrition Ltd (d) SM + n-3-MK. **Výsledky:** Hypertriglyceridemie nebyla ovlivněna SM, ale byla snížena podáváním n-3-MK (-34 %) a kombinací SM a n-3-MK (-45 %). N-3 MK a jejich kombinace se SM významně snížily hladiny cholesterolu (-15 % a -17 %, resp.) neesterifikovaných MK (-16 % a -37 %, resp.) Koncentrace HDL-C a tkáňových triacylglycerolů v játrech, kosterních svalech, myokardu a aortě nebyly testovanými látkami ovlivněny. N-3-MK nebo jejich kombinace se SM snižovaly lipoperoxidaci v játrech: SM -25 %, n-3 MK -28 %, SM + n-3-MK -33 %. Silymarinem stimulovaná aktivita jaterních antioxidačních enzymů nebyla kombinovanou terapií významně ovlivněna: superoxiddismutáza: SM +19 %, n-3-MK +23 %, SM + n-3-MK +24 %; glutationperoxidáza: SM

proLékaře.cz | 8.5.2024

+16, n-3-MK +23 %, SM + n-3-MK +19 %; glutationtransferáza: SM +39 %, n-3 MK +31 %, SM + n-3 MK +57 %. **Závěr:** Výsledky ukázaly příznivý účinek SM v kombinaci s nízkou dávkou n-3 MK na geneticky indukovanou dyslipidemii a s ní související oxidační stres.

Podpořeno granty P305/13–04420S a MZ ČR- RVO („IKEM, IČ 0023001").

15. The effect of sesame oil on endothelial function in Zucker rats

R. Reháková, M. Cebová, M. Košútová, Z. Matúšková, O. Pecháňová

Institute of Normal and Pathological Physiology, Slovak Academy of Sciences, Bratislava, Slovak Republic

Background: Several published reports favor the antiatherosclerotic effect of sesame oil (SO) in the protection of endothelial function. SO may induce activation of endothelial NO-synthase (eNOS) and lead to increased production of NO, which functions in multiple ways protect vessels from atherosclerosis. Thus, the present study was aimed to investigate the effects of SO in lean and fatty Zucker rats and to determine nitric oxide generation particularly. **Methods:** In this study, 12-week-old Zucker *lean* and Zucker *fa/fa* rats were used (n = 12 in each group). Six Zucker *lean* and six Zucker *fa/fa* rats were taken as controls, whereas the remaining rats were administrated SO by gavage. After 6 weeks of treatment animals were sacrified. Samples of tissues were collected and analyzed for NOS activity and protein expression of eNOS and iNOS in the aorta. Plasma parameters were analyzed as well. **Results and Conclusions:** SO did not affect NOS activity in the aorta of Zucker *lean* rats. On the other hand, it increased aortal NOS activity in Zucker *fa/fa* rats. Acording to Western blot analysis of eNOS and iNOS expressions, which did not show up-regulation in eNOS and iNOS proteins, it seems that SO could have direct activated effect on NOS activity. We suggest that SO could be an effective nonpharmacological treatment for atherosclerosis by regulating NO production.

Supported by grants APVV-14–0932 and Grant of Slovak Society of Cardiology.

16. Dynamics of subclinical carotid atherosclerosis and telomere length in ageing population

A. Ryabikov[1,5], V. Maximov[1], M. Holmes[2], M. Ryabikov[1], J. Palekhina[1], P. Orlov[1], J.A. Hubacek[3], M. Voevoda[1], M. Bobak[4], S. Malyutina[1,5]

[1]*Institute of Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russia*
[2]*Nuffield Department of Population Health, University of Oxford, United Kingdom*
[3]*DEM, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic*
[4]*Department of Epidemiology and Public Health, University College London, United Kingdom*
[5]*Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia*

Objective: to study the relationship between carotid intima-media thickness (CIMT) and plaques (CP) and leucocyte telomere length (LTL) in serial measurements in population (Russia). **Methods:** A population sample was examined in 2003/05 (45–69, 9 360) and re-examined (2006/08; 2014/16). Carotid ultrasound and LTL were estimated at baseline (796) and in wave3 (406). **Results:** The follow-up period (FUP) was 7.1–11.9 years. The mean CIMT increased from 0.75 (0.18) mm to 0.91 (0.18), $p < 0.001$, thickening rate 0.03 mm/y. The mean LTL decreased from 1.28 (0.39) to 0.80 (0.20) $p < 0.001$, shortening rate -0.045/y. There were no associations between CIMT and LTL or between their changes. A "progression of CIMT" was defined > mean increment during FUP. In wave3, CIMT progression was seen in 52 %, 80 %, 63 %, 64 % by LTL quartiles; the difference between 2nd vs. 4th quartile was marginally significant ($p = 0.049$) but attenuated in multivariable model. LTL in wave3 was shorter in men with CP vs counterparts ($p = 0.019$, crude; 0.090 age-adjusted). **Conclusion:** In studied sample, the age-related changes in carotid phenotypes and LTL were of expected direction. We did not detect cross-sectional or prospective associations between CIMT and LTL. CP was associated with shorter LTL. The association between LTL shortening and atherosclerosis was confined to advanced lesion.

Study is supported by RCSF 14–45–00030.

proLékaře.cz | 8.5.2024

17. Mutační analýza LDL-receptorového genu u pacientů se suspektní familiární hypercholesterolemií

L. Schwarzová[1], A. Hořínek[1], M. Vrablík[1], J. A. Hubáček[2], R. Češka[1]

[1]*Centrum preventivní kardiologie III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze*
[2]*Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha*

Familiární hypercholesterolemie (FH) je nejčastěji autosomálně dominantní onemocnění lipidového metabolizmu, způsobující zvýšení hladin LDL-cholesterolu (LDL-C). Přibližně 85–90 % případů je způsobeno mutací genu pro LDL receptor, 5–10 % případů má příčinu v mutovaném genu pro apolipoprotein B (FDB mutace), méně než 5 % případů je geneticky podloženo gain-of-function mutací v genu *PCSK9*. Známe ale i extrémně vzácnou autosomálně recesivní formu onemocnění, při níž hrají roli mutace v genu pro LDLR adaptorový protein. 113 FDB negativních pacientů, vybraných na základě biochemických parametrů platných pro zařazení do databáze MEDPED, bylo vyšetřeno na přítomnost mutace v *LDLR* genu. DNA pacientů byla izolována standardní vysolovací metodou. Mutace LDL-receptorového genu byly analyzovány Sangerovou metodou na genetickém analyzátoru 3130, u části z nich byla analýza provedena sekvenací nové generace (Illumina). Celkem bylo v tomto souboru nalezeno 25 mutací *LDLR* genu, z toho 20 missense variant a 5 krátkých delecí v rozsahu 1 až 3 nukleotidů. Nejčastější variantou v našem souboru pacientů byla záměna Gly592Glu ve 12. exonu nalezená u 10 pacientů, z toho jednou v homozygotní kombinaci. 4 nalezené varianty nebyly doposud v literatuře popsány.

Podporováno grantem AZV ČR15–28277A (Ministerstvo zdravotnictví) a UNCE 204022 (Univerzita Karlova v Praze).

18. Dietary habits and telomere length in a Russian urban population sample

D. Stefler[1], V. Maximov[2], P. Horvat[1], H. Pikhart[1], A. Peasey[1], M. Holmes[3], P. Orlov[2], D. Ivanoschuk[2], E. Voropaeva[2], S. Malyutina[2,4], M. Bobak[1], M. Voevoda[2]

[1]*Department of Epidemiology and Public Health, University College London, United Kingdom*
[2]*Institute of Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russia*
[3]*Nuffield Department of Population Health, University of Oxford, United Kingdom*
[4]*Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia*

Background: It has been suggested that dietary factors can modify telomere length (TL) but the published data are inonclusive. We have examined the association between dietary habits and TL in the Russian/Novosibirsk arm of the HAPIEE study. **Methods:** Random sub-sample of 716 males and females (45–69 years) was examined. TL was measured using QRT-PCR. Dietary data were collected with 135-item semi-quantitative food frequency questionnair. We analysed TL with the intakes of micronutrients (vitamins C, D, E, B12, carotenes, folic acid) foods (fruits, vegetables, legumes/nuts, red meat, processed meat, fish/seafood, animal fat, sugar, dairy products and coffee/tea) and with the WHO Healthy Diet Indicator and Mediterranean diet score (MDS), by multivariable adjusted linear regression models using the logarithmic transformed TL. **Results:** Age was related to TL in both males ($p = 0.01$) and females ($p = 0.01$). Association was found for vitamin D intake ($p = 0.01$) and fish/seafood intake ($p = 0.04$) in females only. Women in the highest MDS quartile had significantly higher TL than those in the lowest quartile ($p = 0.04$). None of the examined associations were significant in males. **Conclusions:** In general, our results do not support the hypothesis that dietary factors play an important role in modifying TL.

Supported by the Russian Scientific Foundation (grant no. 14–45–00030).

proLékaře.cz | 8.5.2024

19. Možná korelace mezi změnou délky leukocytárních telomer a změnou životního stylu

P. Suchánek, D. Dlouhá, V. Lánská, J. Mrázková, R. Houdková, J. A. Hubáček

Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

Neaktivita patří mezi samostatné rizikové faktory ovlivňující vznik a rozvoj mnoha civilizačních onemocnění. Telomery jsou obecně považovány za biologický marker stárnutí buněk. Je známo, že délka telomer měřených v leukocytech (LTL), může odrážet skutečný biologický věk organizmu člověka a koreluje například s rizikem kardiovaskulárního onemocnění (KVO) nebo diabetes mellitus 2. typu. **Cíl studie:** Zjistit, zda dlouhodobá výrazná změna životního stylu ovlivňuje rychlost úbytku LTL. Materiál a metody: DNA izolovaná z leukocytů 42 žen. DNA byla odebírána v letech 2010 a následně v roce 2015, byla izolována použitím vysolovací metody a LTL byla měřena pomocí qPCR metody. Relativní délka telomer byla vypočítána jako poměr telomerových repetic a kopií single-copy genu (SCG). U žen byly dále stanovovány mimo jiné hladiny lipidových parametrů a rychlost bazálního metabolizmu. **Výsledky:** LTL inverzně korelovala s věkem všech analyzovaných žen ($p < 0{,}001$). U 10 žen, u kterých jsme naměřili vzestup hladiny bazálního metabolizmu po 5 letech, jsme detekovali regeneraci LTL. **Závěr:** Naše pilotní studie naznačuje možnou souvislost mezi aktivním životním stylem a změnou délky LTL u žen, což může korelovat s pomalejším biologickým stárnutím organizmu a se snížením rizika vzniku KVO.

Projekt byl podpořen grantem MZ 00023001 IKEM Praha.

20. Vliv dopamin-β-hydroxylázy na krevní tlak a metabolické parametry u spontánně hypertenzních potkanů

V. Škop[1], J. Trnovská[1], H. Malínská[1], M. Hüttl[1], O. Oliyarnyk[1], I. Marková[1], J. Šilhavý[2], L. Kazdová[1], M. Pravenec[2]

[1]*Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha*
[2]*Fyziologický ústav AV ČR, v. v. i., Praha*

Úvod: Katecholaminy (adrenalin a noradrenalin) jsou produkovány v závislosti na aktivaci sympatického nervového systému (SNS), což je asociováno s hypertenzí, ale také se změnami v metabolizmu lipidů a sacharidů. Aktivace SNS by mohla být jedním ze spojujících mechanizmů mezi stresem a poruchami asociovanými s metabolickým syndromem. Detailní studium metabolizmu katecholaminů a jejich účinků na periferní tkáně tak má velký význam pro pochopení patogeneze metabolického syndromu i pro možnosti účinné léčby. **Metody:** Pro studium účinku chronického působení katecholaminů byl připraven kmen spontánně hypertenzních potkanů (SHR) se zvýšenou tvorbou dopamin-β-hydroxylázy (katalyzuje přeměnu dopaminu na noradrenalin) v nadledvinách (SHR-Dbh). **Výsledky:** Zvýšená tvorba Dbh v nadledvinách výrazně zvýšila koncentrace adrenalinu a noradrenalinu v plazmě. Následkem toho došlo ke zvýšení krevního tlaku a k hypertrofii levé komory. Srdeční sval SHR-Dbh potkanů navíc vykazoval zvýšenou noradrenalinem stimulovanou oxidaci glukózy. Chronické působení katecholaminů se dále projevilo změnami v metabolizmu lipidů a sacharidů. Došlo k výraznému zvýšení ketogeneze. V kosterním svalu byla snížená glykogeneze i oxidace glukózy a palmitátu. Ve viscerální tukové tkáni byla zvýšená bazální lipolýza, avšak noradrenalinem stimulovaná lipolýza se u SHR a SHR-Dbh potkanů nelišila. V hnědé tukové tkáni byla snížená lipogeneze i lipolýza. **Závěr:** Dbh prostřednictvím tvorby katecholaminů má výrazný vliv na parametry metabolického syndromu a ovlivnění její aktivity by se mohlo uplatnit při léčbě tohoto onemocnění.

Podpořeno MZ ČR-RVO („IKEM, IČ 00023001") a grantem GAČR P305/13–04420S.

proLékaře.cz | 8.5.2024

21. Příznivé účinky salsalatu na poruchy spojené s metabolickým syndromem u hereditárně hypertriglycericemických potkanů

J. Trnovská, V. Škop, M. Hüttl, L. Kazdová

Centrum Experimentální medicíny IKEM, Praha

Úvod: Metabolický syndrom (MS) je spojen s chronickým mírným zánětem tkání, který se může podílet na rozvoji diabetu a jeho komplikací. Salsalat je neacetylovaná forma salicylátu, která patří do skupiny nesteroidních protizánětlivých farmak, ale nemá negativní vliv na gastrointestinální trakt. Cílem studie bylo zjistit účinky salsalatu na metabolické poruchy u modelu metabolického syndromu – potkanů s hereditární hypertriglyceridemií (HHTg). **Metodika a výsledky:** HHTg potkanům (věk: 5 měsíců, n = 6) byl podáván salsalat v dávce 200 mg salsalatu/kg/den po dobu 6 týdnů. U HHTg potkanů, kterým byl podáván salsalat, se v porovnání s kontrolní skupinou snížila hmotnost viscerální tukové tkáně (-15 %; $p < 0,01$), sérové hladiny triacylglycerolů – TAG (-60 %; $p < 0,001$), cholesterolu (-18 %; $p < 0,001$), prozánětlivých cytokinů MCP-1 (-29 %; $p < 0,05$) IL6 (-23 %; $p < 0,05$). Salsalat v játrech snížil ektopickou akumulaci TAG (-29 %, $p < 0,001$), a cholesterolu (-13 %; $p < 0,01$). Zvýšilo se množství uvolněných mastných kyselin v hnědé (+32 %; $p < 0,01$) a v bílé tukové tkáni (+34 %; $p < 0,001$) a glycerolu (24 %; $p < 0,01$) v bílé tukové tkáni. Léčba salsalatem zvýšila bazální i inzulinem stimulovanou senzitivitu epididymální tukové tkáně (+30 %; $p < 0,002$) a svalové tkáně (+34 %; $p < 0,01$) měřenou podle inkorporace ^{14}C-U-glukózy do lipidů, resp. glykogenu. **Závěr:** Výsledky ukázaly příznivé účinky salsalatu na metabolické poruchy spojené s hypertriacylglycerolemií a metabolickým syndromem a podpořily hypotézu o nových indikacích tohoto farmaka pro léčení prediabetických metabolických poruch.

Podpořeno grantem GAČR P305/13–04420S a MZ ČR – RVO (Institut klinické a experimentální medicíny – IKEM, IČ 00023001).

22. Soluble endoglin modulates the inflammatory pathway in endothelial cells in vitro

M. Vařejčková[1]*, E. Gallardo-Vara[2]*, B. Vitverová[1], P. Fikrová[1], E. Doleželová[1], J. Rathouská[1], K. Blažíčková[1], M. Vicen[1], M. Kolačková[3], C. Bernabeu[2], I. Němečková[1], P. Nachtigal[1]

* These authors contribute equally to the work.

[1]*Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Kralove, Department of Biological and Medical Sciences, Hradec Kralove, Czech Republic*
[2]*Center for Biological Research, Spanish National Research Council (CSIC), and Biomedical Research Networking Center on Rare Diseases (CIBERER), Madrid, Spain*
[3]*University Hospital Hradec Kralove, Department of Clinical Immunology and Allergology, Hradec Kralove, Czech Republic*

Introduction: Soluble endoglin (sEng) is a plasma protein cleavaged by MMP 14 from membrane bound endoglin. sEng has been detected in many pathological conditions related to cardiovascular system including atherosclerosis, where endothelial dysfunction and inflammation play important role. In this study we focused on the mechanism, how sEng might affect vascular endothelium, via TGFβ and proinflammatory NFkB signaling pathway in human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) and human embryonic kidney cell line (HEK). **Methods:** HUVEC and HEK were exposed to recombinant human endoglin at concentration 40–500 ng/mL at different times (16–48 hours). The mRNA expression of selected markers was evaluated using qRT-PCR, protein expression was evaluated by means of Western blot or immunofluorescence flow cytometry analysis. Luciferase reporter assay was used for the study of NFkB signaling. **Results:** Soluble endoglin treatment did not significantly affect the expression of markers of endothelial dysfunction including VCAM-1, NOS3 (eNOS), CCL2, PTGS1 (COX1), PTGS1 (COX2) in HUVECs. On the hand soluble endoglin treatment upregulated pro-inflammatory NFkB and IL6 expression. **Conclusion:** In this study, we demonstrated that high levels of sEng might induce pro-inflammatory reaction in endothelial cells. However, this results deserve further study focused on the detailed mechanism NFkB signaling during soluble endoglin induced changes in endothelial cells.

This work was supported by grants from Czech Science Foundation (GACR 15–24015S, GAUK 1158413C and SVV/2016/260293).

proLékaře.cz | 8.5.2024

23. Changes of membrane and soluble endoglin levels as a possible biomarker of endothelial dysfunction

B. Vitverova[1], K. Blazickova[1], J. Rathouska[1], I. Nemeckova[1], M. Vicen[1], S. Chlopicki[2], P. Nachtigal[1]

[1]*Department of Biological and Medical Sciences, Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Kralove, Hradec Kralove, Czech Republic*
[2]*Jagiellonian Centre for Experimental Therapeutics, Kraków, Poland*

Endothelial dysfunction (ED) is considered as the first and key step in the development of atherosclerosis. Our previous studies suggested potential role of endoglin in endothelial function and dysfunction. Aortic endoglin was suggested to regulate eNOS expression and soluble endoglin (sEng) was demonstrated to be cleaved from membrane endoglin in various cardiovascular pathologies. The aim of this study was to evaluate the changes in membrane endoglin expression in aorta and sEng levels in blood during early development of endothelial dysfunction in mice. Two-month-old female mice double knockout ApoE/LDLR$^{-/-}$ mice and age-matched female mice C57BL/6J (control mice) were fed chow diet for 2 months. Western blot analysis of aorta and Luminex analysis of inflammatory and oxidative stress markers in blood were performed. The membrane aortic expression of endoglin was significantly reduced in ApoE/LDLR$^{-/-}$ group as compared to control group. The same reduced expression was also demonstrated for p-eNOS (active form of eNOS) mediating NO-dependent vasodilation and pSmad2/3, which was shown to regulate eNOS expression. In addition, levels of sEng in blood were higher in ApoE/LDLR$^{-/-}$ group together with levels of soluble P-selectin. Our results suggest that early development of endothelial dysfunction is accompanied by reduced expression of aortic endoglin (affecting also p-eNOS expression) and increased levels of sEng. Prospective studies are now focused on the potential impact of reduced endoglin expression on the development of endothelial dysfunction and the mechanism of sEng cleavage from aorta.

Grants: The study was supported by grant from The Grant Agency of Charles University in Prague number 884216/C and 1284214/C and grant SVV/2016/260293. This work was supported by grants from Czech Science foundation GACR number 15–24015S.

24. Metabolické změny po podání tukové zátěže

K. Zemánková, T. Blahová, J. Kovář, M. Hájek

Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

Úvod: V rámci projektu zaměřeného na monitorování dynamiky akumulace triglyceridů v játrech po podání tukové zátěže (150 g tuku) metodami zobrazení magnetickou rezonancí byly sledovány změny vybraných biochemických parametrů v plazmě. **Metodika:** U 6 dobrovolníků byla provedena 3 vyšetření trvající přibližně 8 hodin. Při 1. vyšetření byla dobrovolníkům podána pokusná snídaně (150 g tuku) a poté absolvovali 3 vyšetření obsahu tuku v játrech před, 3 a 6 hodin po konzumaci pokusné snídaně (A). V průběhu 2. vyšetření obdrželi navíc 3 × 50 g glukózy (B) a v průběhu celého 3. pokusu lačnili (C). Odběry krve pro stanovení biochemických parametrů byly prováděny v definovaných časových intervalech v průběhu experimentu. **Výsledky:** Podání glukózy s tukovou zátěží indukovalo očekávanou odezvu glykemie a inzulinemie, koncentrace NEMK se v průběhu experimentu neměnila. Při podání samotné tukové zátěže nedošlo ke změně inzulinemie a glykemie a koncentrace NEMK v průběhu experimentu vzrostla podobně jako v kontrolním experimentu, během nějž dobrovolníci lačnili. V odezvě triglyceridemie nebyly mezi experimenty A a B významné rozdíly. **Závěr:** Pozorované rozdíly v metabolické odezvě mohou ovlivnit akumulaci tuku v játrech v průběhu dne.

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. 16–28427A. *Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena.*