

Zpráva z odborného programu 85. kongresu EAS

RNDr. Dana Dlouhá Ph.D., Centrum experimentální medicíny, IKEM, Praha

Nová lncRNA hraje jednu z klíčových rolí při regulaci buněčného efluxu cholesterolu u lidí

Na konferenci jsem jako hlavní autor v rámci posterového sdělení prezentovala celkem tři příspěvky zařazené do sekce Epigenetics, MicroRNAs, and Gene-Environment Interactions (Analysis of circulating miRNAs in patients with familial hypercholesterolaemia treated by LDL/Lp(a) apheresis. D Dlouha, M Blaha, V Blaha, I Fatorova, JA Hubacek, P Stavek, V Lanska, A Parikova, J Pitha. Can leukocyte telomere length predict survival time in heart transplant recipients over a minimal follow-up of 20 years? D Dlouha, V Vancura, J Vymetalova, JA Hubacek, V Lanska, I Malek. Comparison of relative telomere length measured in aortic tissue and leukocytes in patients after heart transplantation. D Dlouha, J Vymetalova, I Malek, JA Hubacek).

Program kongresu byl velmi pestrý a poskytoval každému účastníkovi možnost edukace v mnoha oborech cílených na studium rozvoje či léčby kardiovaskulárních onemocnění. Zajímavé byly i sekce moderovaných posterů. Osobně mě nejvíce zaujala témata týkající se genetiky a biologie cévní stěny, zejména pak epigenetické mechanismy zapojené do rozvoje aterosklerózy.

Již několik let probíhá výzkum nekódujících RNA zaměřený především na analýzu krátkých microRNA, které jsou zapojeny do regulace genů významně ovlivňující metabolismus cholesterolu a rozvoj aterosklerózy. Jedna ze zajímavých přednášek byla zaměřená na úlohu epigenetických faktorů v rovnováze lipidového metabolismu, kterou prezentovala prof. Kathryn J. Moore z New Yorku. Vedle microRNA existují i tzv. dlouhé, nekódující RNA (lncRNA), jejichž mechanismus působení nebyl úplně objasněn. Prof. Moore společně se svým týmem detekovali novou lidskou lncRNA nazvanou CHROME (Cholesterol Homeostasis Regulator Of MicroRNA Expression), která působí jako konkurenční endogenní RNA v regulaci rovnováhy buněčného cholesterolu. Vyskytuje se v sedmi široce exprimovaných variantách, které jsou transkripčně regulovány cholesterol-senzitivními X receptory. Tato lncRNA ovlivňuje schopnost microRNAs (např. miR-33a/ b; miR-27b) potlačit cílové geny, včetně *ABCA1*, *OSBPL6* a *ANGPTL3*. CHROME soutěží o vazebná místa až 11ti microRNAs zapojených do udržování rovnováhy cholesterolu. Navíc bylo týmem prof. Moore experimentálně prokázáno, že vyšší hladina CHROME zvyšuje cholesterolový eflux z primárních lidských hepatocytů a makrofágů, zatímco jeho umlčení vede k opačnému efektu. Navíc byla experimentálně zjištěna inverzní korelace mezi hladinami CHROME a miR-27b a miR-33a/b v jaterní tkáni cca 200 zdravých jedinců. Naopak pozitivní korelace byla detekována mezi CHROME a hladinami genů, které jsou regulovány výše zmíněnými microRNAs, a také hladinou HDL v plazmě. Dá se předpokládat, že tato nová lncRNA hraje jednu z klíčových rolí při regulaci buněčného efluxu cholesterolu u lidí.

V další přednášce orientované na výzkum nekódujících RNA Dr. Lucia Ntarelli z Mnichovské Univerzity na myším modelu ApoE (-) demonstrovala, že potlačením exprese RNA Diceru, který generuje téměř všechny zralé microRNA, dojde ke snížení adheze monocytů, exprese endoteliálního CXC motivu chemokinu 1 (*CXCL1*) a počtu makrofágů v lézích. Na myším modelu bylo experimentálně prokázáno, že nedostatek endotelového Diceru snižuje expresi nestabilních microRNA, jako je např. miR-103, a tím podporuje expresi genu Krüppel-like factor 4 (*KLF4*). MiR-103 zprostředkovaná suprese

KLF4 zvyšuje adhezi monocytů k endotelu zvýšením exprese *CXCL1*. Inhibice interakce mezi miR-103 a *KLF4* má inhibiční vliv na aterosklerózu, snižuje akumulaci makrofágů a expresi *CXCL1* v endotelu. Kromě toho Dr. Ntarelli ukázala, že se miR-103 váže na dlouhou, nekódující RNA - lncWDR59 v endotelových buňkách a tím ovlivňuje proliferaci buněk endotelu inhibicí aktivity Notch1. Tento mechanismus může přispívat k pro-aterogenním účinkům RNA Diceru a zablokování interakce mezi miR-103 a lncWDR59 by mohlo být slibnou terapeutickou strategií v působení proti rozvoji aterosklerózy.