

## **Zpráva z odborného programu 85. kongresu EAS**

**RNDr. Lucie Schwarzová, PhD., III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze**

### **Nekódující RNA hrají významnou roli v progresi aterosklerózy**

Na této konferenci jsem prezentovala posterové sdělení „Mutation analysis of the LDLR gene in Czech hypercholesterolemic patients“ (L. Schwarzová, A. Hořínek, J. A. Hubáček, L. Zlatohlávek, M. Vaclová, R. Češka, M. Vrablík). Tento poster shrnoval dosavadní výsledky genetických vyšetření pacientů s klinickou FH na našem pracovišti.

Program kongresu byl velmi nabitý a nabízel mnoho možností seznámit se s nejčerstvějšími novinkami ve výzkumu aterosklerózy a metabolických onemocnění. Zúčastnila jsem se přednášek věnovaných jak specifické problematice genetiky dislipidemií, tak i obecnějších sdělení týkajících se nejnovějších trendů a metod v molekulární diagnostice vrozených forem metabolických chorob či prevence a léčby kardiovaskulárních onemocnění.

Již v prvním dni plenární přednášky přinesly zajímavé pohledy na současný výzkum aterosklerózy. Nejzajímavější pro mě byla hned úvodní přednáška prof. Mooreové z USA, shrnující nejnovější poznatky z výzkumu nekódujících RNA, které regulují expresi genů souvisejících s metabolismem cholesterolu. Stále častěji se ukazuje, že nekódující RNA hrají významnou roli v progresi aterosklerózy. Nejstudovanějším tématem jsou v současné době miRNA (mikro RNA), které mají důležitou úlohu v posttranskripční regulaci exprese genů. Jsou známy miRNA regulující funkce makrofágů, endoteliálních a cévních buněk, ale také lipoproteinový metabolismus.

Důležitým regulátorem produkce cholesterolu v buňce, beta oxidace mastných kyselin či metabolismu HDL je například miR-33. Tento transkripční faktor je v genomu lokalizován v intronické sekvenci genu pro sterol regulační element vázající protein-2 (SREBP-2). V současnosti se nicméně začíná ukazovat, že důležitými regulačními elementy jsou i delší nekódující RNA, např. linc-OSBPLG. Tato RNA na sebe koncentruje a váže několik miRNA a tím nepřímo ovlivňuje expresi genů regulovaných zmíněnými miRNA. Vysoká exprese této dlouhé nekódující RNA zvyšuje eflux cholesterolu z buňky, přičemž omezení exprese naopak snižuje eflux cholesterolu z jaterních buněk a makrofágů. Tato zjištění přinášejí nový pohled na další typy RNA, jejich regulační funkce a význam v progresi či regresi aterosklerotických plátů. Nezanedbatelný je i potenciál nekódujících RNA jako cíle nově vyvíjených terapeutických postupů.

V jednom z následujících workshopů pronesl zajímavou přednášku s názvem „Genome-wide approaches to understanding roles of macrophages in atherosclerosis and metabolic disease“ dr. Glass z USA. Byla věnována faktorům, determinujícím tkáňově specifické fenotypy makrofágů. Genová

exprese v konkrétní buňce je dána interakcemi mezi promotorem a enhancerem, vše je však regulováno signály z prostředí, kde se daná buňka nachází. Jednotlivé linie makrofágů jsou tedy řízeny relativně jednoduchými kombinacemi faktorů, které směřování buňky definují a řídí. Významnými hráči v regulaci buněčného cholesterolu jsou SREBP proteiny a liver X receptory (LXR), jejichž dominantním ligandem v pěnových buňkách makrofágů je desmosterol. Desmosterol aktivuje LXR a tlumí SREBP, reguluje dráhy cholesterolového metabolismu u makrofágů, nikoli však v hepatocytech. Použití mimetik desmosterolu představuje tedy nový přístup v cíleném využití terapeutického potenciálu LXR.

Prof. Latz z Německa přednášel o imunitních reakcích souvisejících s krystaly cholesterolu v buňce a úloze cyklodextrinu v terapii zánětů spojených s aterosklerózou. Pokusy na myších modelech ukázaly, že podání cyklodextrinu indukuje regresi aterosklerotických plátů, pomáhá metabolizovat krystaly cholesterolu, zvyšuje tvorbu cholesterylesteru v makrofázích a také zvyšuje přeměnu cholesterolu na 27-hydroxycholesterol. Další výzkumy ukázaly, že tyto efekty jsou pozorovatelné i u lidí trpících aterosklerózou – cyklodextrin odstraňuje cholesterol z aterosklerotických plátů a indukuje přeměnu na 27-hydroxycholesterol. Dále vyvolává efekt zvýšení exprese genů účastných transportu cholesterolu, tlumí zánětlivé dráhy a zvyšuje vylučování cholesterolu v moči. Léčebný efekt cyklodextrinu je závislý i na agonistickém působení na LXR receptory.

Souvislostem mikrobiomu trávicího traktu s kardiometabolickými onemocněními se ve své přednášce věnoval prof. Bäckhed ze Švédska. Mikrobiom hraje klíčovou roli v modulaci fyziologických funkcí a metabolismu svého hostitele a tvoří spojnici mezi přijímanou potravou a metabolickým zdravím. Studie na zvířecích modelech, stejně jako přímo na lidských pacientech, ukazují přímou souvislost mezi složením střevní mikroflóry a obezitou, od níž vede jen krátká cesta ke vzniku kardiovaskulárního onemocnění. Nejnovější studie ukazují význam diety a makronutrientů, které slouží jako substráty pro metabolickou činnost mikrobů, jejímž produktem jsou krátké řetězce mastných kyselin nebo žlučové kyseliny, a které tak modulují metabolické procesy hostitele. Změny složení prostředí střevní mikroflóry ovlivňují metabolické procesy i zánětlivé reakce organismu, a tedy s sebou přináší i vliv na výsledné riziko metabolického onemocnění. Přes stále se rozrůstající znalosti vztahu střevní mikroflóry, metabolismu a kardiovaskulárního systému není přesný mechanismus vzájemného ovlivňování zatím detailně objasněn. Lepší porozumění změnám střevní mikroflóry v souvislosti se změnami dietních zvyklostí, stejně jako odhalení dalších signálních drah řídících metabolismus, povede k odkrytí mechanismů působení mikrobiomu na progresi kardiometabolických onemocnění. Již nynější výzkumy na tomto poli ukázaly např. kauzální souvislost mezi snížením počtu bakterií, jejichž metabolickým produktem jsou butyráty, a vznikem diabetu 2. typu. Pro bakterie rodu *Lactobacillus* byl prokázán efekt

opačný. Taková zjištění pak tvoří základ pro vývoj nových terapeutických postupů, které tyto poznatky využívají.