

onemocnění (klasifikace 4 a 5) byla nalezena celkově u 25/120 (21 %) v genech *RYR2*, *KCNH2*, *KCNQ1*, *RANGFR*, *SCN5A*, *FLNC* (*stop*) 3krát, *TTN* 5krát, *RBM 20*, *PRKAG2*, *MYBPC3*, *DSC2*, *FHL1*, *GLA*, *TNNT2*, *TGFBR1* a *Col3A1* (*tab*). Klinickým a genetickým vyšetřením bylo identifikováno 91/288 (32 %) příbuzných v riziku významných arytmí. **Souhrn:** Multidisciplinární spolupráce spolu s centralizovanou molekulárně genetickou diagnostikou umožnila odhalit jistou molekulární příčinu SCD v 21 % případů a současně identifikovala příbuzné v riziku významných arytmí.

Financováno z grantu ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. NV18-02-00237

## **rizikové faktory a ukazatele cévního poškození a aterosklerózy**

### **10ÚS Metabolický syndrom a dyslipidemie u pacientů po onkologické léčbě**

Kraml P<sup>1</sup>, Čepelová M<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

<sup>2</sup>Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN v Motole, Praha

Onkologická léčba představuje v současné době jeden z nově diskutovaných rizikových faktorů aterosklerózy. Podle řady epidemiologických studií je relativní riziko manifestace kardiovaskulárního onemocnění na podkladě aterosklerózy (ASKVO) obecně 2-krát vyšší než u kontrolní zdravé populace. Kromě přímého účinku chemoterapie a radioterapie na cévní stěnu dochází u těchto pacientů k manifestaci metabolického syndromu (MS) a aterogenní dyslipidémie. V tomto přehledném sdělení bude probrána epidemiologie MS u vybraných typů malignit, jakožto metabolické účinky různých chemoterapeutik, hormonální terapie a radioterapie. Jednou z hlavních náplní nového oboru „kardioonkologie“ pak bude včasné vyhledávání rizikových faktorů ASKVO před a v průběhu onkologické léčby a vypracování doporučení pro pravidelné sledování těchto rizikových pacientů. Přehled bude doplněn našimi výsledky ze studie SLATE, ve které byli srovnáváni pacienti po léčbě Hodgkinova lymfomu (HL) v remisi (n = 80), průměrná doba přežívání 18 let, se zdravými jedinci kontrolního souboru (n = 83). Mezi pacienty s HL bylo významně více jedinců se 3 a více komponentami MS než v kontrolním souboru (p < 0,05). Pacienti měli také významně vyšší plazmatické hodnoty cholesterolu, LDL-cholesterolu, non-HDL-cholesterolu, triacylglycerolů (vše p < 0,01) a apoB (p < 0,05). Ukazatel inzulinové rezistence HOMA-IR byl u dlouhodobě přežívajících pacientů po léčbě HL významně vyšší (p < 0,001)

### **11ÚS Mechanismus antiinflamačního vlivu statinů**

Poledne R, Kauerová S, Bartušková H, Muffová B, Králová Lesná I

Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

**Úvod:** Antiinflamační vliv statinů je z rozsáhlých klinických studií znám už 20 let. Ovlivnění proinflamačního stavu tukové tkáně může být mechanismem tohoto pozitivního vlivu. **Metody:** Polarizace makrofágů viscerálního tuku byla analyzována průtokovou cytometrií u 118 vzorků získaných očištěním ledviny živých dárců v transplantačním programu IKEM. Zjištěný proinflamační efekt statinové terapie byl potvrzen na experimentálním modelu Pražského hereditárně hypercholesterolemického (PHHC) potkana. Přímý vliv statinů na lidské monocyty byl analyzován ve tkáňové kultuře produkcí NO. **Výsledky:** Bayesovská analýza prokázala, že proporce proinflamačních makrofágů (PIM), tj. CD14<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD36<sup>+++</sup>, je terapií statiny významně snížena. Tento efekt byl potvrzen na experimentálním modelu PHHC-potkana. Simvastatin (5 mg/ 1 kg hmotnosti) snížil o 50 % koncentraci sérového cholesterolu a současně významně snížil proporce PIM (CD11b, CD86<sup>+</sup>) v perineální tukové tkáni. Protizánětlivý mechanismus statinů byl dále sledován in vitro. Ve tkáňové kultuře byla indukována polarizace makrofágů na M1- a M2-makrofágy a analyzována produkce NO v takto diferencovaných buňkách. Fluvastatin významně snižoval produkci NO ve tkáňové kultuře M1-makrofágů bez významného vlivu na M2-fenotyp. **Závěr:** Byl demonstrován přímý protektivní vliv terapie statiny na prozánětlivý stav tukové tkáně jak u lidí, tak v experimentálním modelu, a tento efekt byl prokázán in vitro. Výsledky prokázaly, že protizánětlivý vliv statinů je realizován přímo v tukové tkáni ovlivněním polarizace makrofágů in situ.

## 12ÚS Velikost lidských adipocytů a rizikové faktory aterosklerózy

Bartušková H<sup>1,2</sup>, Kauerová S<sup>1</sup>, Králová Lesná I<sup>1</sup>, Froněk J<sup>1</sup>, Janoušek L<sup>3</sup>, Poledne R<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

<sup>2</sup>Ústav geologie a paleontologie Přírodovědecké fakulty UK, Praha

<sup>3</sup>Klinika transplantační chirurgie IKEM, Praha

**Úvod:** Subklinický zánět tukové tkáně je jednou z příčin rozvoje aterosklerózy. Jako jeden z markerů dysfunkce adipocytů je možné využít měření velikosti adipocytů. V literatuře nebyla podrobněji popsána velikost adipocytů v perivaskulární tukové tkáni u lidí. Naším cílem bylo změřit velikost adipocytů v perivaskulární tukové tkáni u živých dárců ledvin a prozkoumat její vztah ke kardiovaskulárním rizikovým faktorům a polarizaci makrofágů v tukové tkáni. **Metodika:** U 65 živých dárců ledvin byla odebrána perivaskulární tuková tkáň z okolí renální arterie. Část tkáně byla použita pro histologickou analýzu. Kryorezy o tloušťce 8 mm byly obarveny dle Giemsey. Po vyřazení poškozených nebo malých řezů byla provedena poloautomatická analýza velikosti adipocytů v programu Fiji (plugin Adiposoft). Velikost adipocytů byla vyjádřena jako plocha v m<sup>2</sup>. Část tkáně byla použita pro cytometrickou analýzu fenotypu makrofágů v tukové tkáni. Přítomnost kardiovaskulárních rizikových faktorů byla u dárců stanovena pomocí dotazníkového šetření a základních biochemických vyšetření (věk, hladina cholesterolu v plazmě, BMI, procento tělesného tuku atd). **Výsledky:** Velikost adipocytů pozitivně korelovala se s hladinou triglyceridů ( $p < 0,01$ ) a CRP ( $p < 0,01$ ) v plazmě, BMI ( $p < 0,001$ ), obvodem pasu ( $p < 0,01$ ) a poměrem pas/boky ( $p < 0,05$ ). Velikost adipocytů také pozitivně korelovala s proporcí proinflamačních CD14<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD36<sup>high</sup> makrofágů v tukové tkáni ( $p < 0,05$ ). Nebyla zjištěna korelace s hladinou LDL-cholesterolu v plazmě. Velikost adipocytů naopak negativně korelovala s hladinou HDL-cholesterolu ( $p < 0,001$ ) a bazálním metabolickým výdejem přepočteným na kg tělesné hmotnosti ( $p < 0,05$ ). **Závěr:** Velikost adipocytů perivaskulární tukové tkáně pravděpodobně odráží celkový proinflamační stav organismu. Korelace s koncentrací triglyceridů a HDL-cholesterolu naznačuje přímý vztah velikosti adipocytů k metabolismu na triglyceridy-bohatých lipoproteinů a intravazální produkci HDL-částic.

## 13ÚS Perivaskulární tuková tkáň – význam polarizace makrofágů v iniciální fázi aterosklerózy

Králová Lesná I<sup>1,5</sup>, Bartušková H<sup>1,2</sup>, Kauerová S<sup>1</sup>, Petráš M<sup>3</sup>, Poledne R<sup>1</sup>, Froněk J<sup>4</sup>, Janoušek L<sup>4</sup>, Muffová B<sup>2,1</sup>

<sup>1</sup>Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

<sup>2</sup>Ústav geologie a paleontologie PŘF UK, Praha

<sup>3</sup>Ústav epidemiologie a biostatistiky 3. LF UK, Praha

<sup>4</sup>Klinika transplantační chirurgie IKEM, Praha

<sup>5</sup>Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 1. LF UK a ÚVN – Vojenská fakultní nemocnice Praha

**Úvod:** Patologicky stimulovaná perivaskulární tuková tkáň (PVAT) je zdrojem velkého množství biologicky aktivních látek s prozánětlivými účinkem. Vzhledem k bezprostřední blízkosti k cévní stěně by prokázání přímého vlivu na přilehlou cévní stěnu bylo zásadní pro zhodnocení významu tohoto typu tukové tkáně. **Metoda:** Do studie bylo zařazeno 68 živých dárců ledvin u kterých byla zjištěna přítomnost kardiovaskulárních rizikových faktorů (KVF) a odebrány vzorky krve. Buněčná frakce byla izolována ze stěny a. renalis, z přilehlé PVAT a dále z viscerální tukové tkáně (VAT) subjektů. V rámci spektra imunitních buněk byly identifikovány frakce makrofágů na základě exprese markerů CD14, CD16 a CD36. Výsledné vztahy subpopulací makrofágů ke KVF byly zhodnoceny Bayesovou analýzou, jejich prozánětlivý charakter byl potvrzen metodou PCR. **Výsledky:** Charakter definovaných subpopulací makrofágů ve sledovaných tukových tkáních i v cévní stěně byl prokázán jednoznačnými vztahy ke známým rizikovým parametrům KVF a expresí prozánětlivých cytokinů. Výsledky prokázaly přímý vztah mezi tranzientními subpopulacemi makrofágů v PVAT a v cévní stěně, nejvýznamnější byl tento vztah u subjektů s hypercholesterolemií. Analýza neprokázala obdobné vztahy mezi subpopulacemi makrofágů ve VAT k makrofágům v cévní stěně. **Závěry:** Použitý metodický přístup umožňuje identifikaci různě polarizovaných makrofágů v tukové tkáni a cévní stěně a jejich vztahu ke KVF. Polarizace makrofágů probíhá obdobně v cévní stěně a PVAT, nikoli však VAT. Výsledky jsou v souladu s hypotézou o přímém vlivu PVAT na cévní stěnu v iniciálních fázích aterosklerózy.

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. NU20-01-00022.