

# Sborník abstrakt

**28. kongres o ateroskleróze**  
**12.–14. prosince 2024, Brno**

**AtheroRev 2024; (3): 155–175**



# ÚSTNÍ SDĚLENÍ

## 1. DLCN kritéria u pacientů s geneticky prokázanou familiární hypercholesterolemií

Beňová Becherová J<sup>1</sup>, Zlatohlávek L<sup>1</sup>, Freiburger T<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>2</sup>Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie Brno

Familiární hypercholesterolemie (FH) představuje nejčastější monogenně dědičné metabolické onemocnění, které může vést k předčasnému úmrtí v důsledku klinické manifestace aterosklerózy. Pro stratifikaci rizika a určení pravděpodobnosti výskytu FH u pacientů jsou v České republice preferována Dutch Lipid Clinic Network Criteria (DLCN). Tato diagnostická kritéria vyhodnocují rodinnou a osobní anamnézu, výsledky fyzikálních a laboratorních vyšetření a (pokud jsou k dispozici) výsledky genetické analýzy. Diagnóza FH je pak stanovena na základě skóre jako nepravděpodobná, možná, pravděpodobná nebo definitivní. Molekulárně-genetické vyšetření, především identifikace patogenních mutací, je klíčové pro prognózu a další rizikovou stratifikaci pacienta. Do deskriptivní neintervenční retrospektivní studie bylo zařazeno 1 000 dospělých pacientů s prokázanou kauzální mutací pro FH z 5 center projektu MEDPED (Make Early Diagnoses to Prevent Early Deaths in Medical Pedigrees), v Praze, Brně, Uherském Hradišti, Vyškově a Zlíně. Cílem studie bylo ověřit validitu kritérií DLCN zjištěním, kolik pacientů s prokázanou genetickou mutací splňuje, resp. nesplňuje pomocí skórovacího systému DLCN diagnostická kritéria pro FH. Hlavním záměrem studie je poukázat, že ačkoliv jsou kritéria DLCN užitečným diagnostickým nástrojem, je jejich použití limitováno složitostí získání všech podstatných informací. V souladu s odbornou literaturou studie prokazuje, že použití kritérií DLCN je v dnešní době již obsoletní, zdůrazňuje potřebu revize diagnostických přístupů a podtrhuje význam klinického úsudku při identifikaci pacientů s FH.

## 2. Jak se mění strategie hypolipidemické terapie u HoFH

Blaha V<sup>1</sup>, Blaha M<sup>2</sup>, Lánská M<sup>2</sup>, Vyroubal P<sup>1</sup>, Havel E<sup>1</sup>, Zadák Z<sup>1</sup>

<sup>1</sup>III. interní gerontometabolická klinika LF UK a FN Hradec Králové

<sup>2</sup>IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

**Úvod:** Homozygotní familiární hypercholesterolemie (HoFH) je vzácná geneticky podmíněná porucha metabolismu lipidů charakterizovaná výrazně zvýšenou hladinou cirkulujícího lipoproteinu s nízkou hustotou cholesterolu (LDL-C) již od narození a předčasným výskytem kardiovaskulárních (KV) příhod. V posledních desetiletích došlo k významnému pokroku ve farmakologické léčbě zvýšené hladiny LDL-C také u HoFH. **Výsledky:** Protože mechanismus účinku statinů je částečně zprostředkován zvýšením exprese LDL-receptorů (LDLR), mají u pacientů s HoFH omezenou účinnost, zejména u těch s „null/null“ variantami LDLR. Na přelomu století se stal dostupným ezetimib, selektivní inhibitor absorpce cholesterolu v gastrointestinálním (GI) traktu, který prokázal účinnost u HoFH, zejména v kombinaci se statinem. V následující dekádě byla vyvinuta další hypolipidemika. Léčba hypercholesterolemie se dále posunula s uvedením inhibitorů proprotein konvertázy subtilizin/kexin typu 9 (PCSK9), uvedených do praxe v zahraničí po roce 2010, v České republice pak od roku 2018. Stejně jako statiny však tyto inhibitory vyžadují správnou funkci LDLR a jsou méně účinné u pacientů s HoFH a zcela neúčinné u osob s mutacemi typu „null/null“ LDLR. Lomitapid, inhibitor mikrosomálního triglyceridového transportního proteinu (MTP), byl schválen pro léčbu HoFH v kombinaci s jinými terapiemi v Severní Americe a Evropě v roce 2012, v České republice je využíván od roku 2021. Nejnovější z léčiv je evinakumab, monoklonální protilátka, která inhibuje angiotensin-like-3, lipid-regulující protein. V České republice je dostupný od letošního roku. Mimo farmakologické intervence lze použít k mechanickému odstranění LDL-C z cirkulující krve LDL-aférezu. LDL-aféze však musí být prováděna týdně nebo jednou za dva týdny, vyžaduje žilní přístup a je časově náročná. Přesto je považována za důležitý doplněk farmakologických přístupů u pacientů, kteří jsou jinak refrakterní vůči léčbě a nedosahují cílových hladin LDL-C. **Závěr:** V praxi je k léčbě HoFH zapotřebí kombinovat více druhů léčby. Jejich sekvence by měla být stanovena individuálně, s ohledem na přínosy každé intervence.

*Práce byla podpořena projektem AZV MZ ČR č. NU22-01-00151 a Cooperatio vědní oblast METD LF UK Hradec Králové.*

### 3. Význam interdisciplinárního přístupu v interpretaci výživových doporučení

Brát J<sup>1</sup>, Macášek J<sup>2</sup>, Zeman M<sup>2</sup>, Vecka M<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Vím co jím a piju, o.p.s.

<sup>2</sup>IV. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Výsledky experimentálních studií sledujících vliv konzumace klíčových živin na zdraví občas nemají jednoznačný výklad. Spotřebitel bývá proto zmaten, co by měl ve stravě omezovat nebo naopak upřednostňovat. Nejednoznačné interpretace některých studií zdánlivě volají po změně výživových doporučení. Ta se však v průběhu času významně nemění. Situaci ještě více komplikuje neznalost detailního složení běžných potravin ze strany průměrného spotřebitele, ale i některých odborníků, kteří nemají dostatečný přehled v potravinářských technologiích, případně zbožiznaectví. Některé klíčové živiny se podílejí na formování textury potravin. V rámci přípravy pokrmů dochází i ke změnám některých látek v surovinách. To vše je třeba vzít v úvahu při interpretaci výživových doporučení. Nejvíce otazníků se objevuje u tuků, které běžně konzumujeme v rámci stravy. V květnu 2024 vyšla v nakladatelství Grada kniha *Mastné kyseliny a tuky ve zdraví a nemoci*. Autorský kolektiv zahrnující specializace z oborů medicíny, biochemie a potravinářství se zformoval z účastníků kongresů o ateroskleróze. V rámci přednášky budou uvedeny některé příklady demonstrující, v čem je interdisciplinární přístup přínosný.

### 4. Lipoprotein(a) u ambulantních pacientů s arteriální hypertenzí

Čaprnda M, Jantošík M

I. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava

**Úvod:** Kardiovaskulárne (KV) ochorenia sú celosvetovo vedúcou morbiditou a mortalitou. Napriek progresu v diagnostike a liečbe rizikových faktorov a KV-ochorenia (KVO) u mnohých pacientov zostáva vysoké reziduálne KV-riziko. Lipoprotein(a) – Lp(a) je lipoproteínová častica podobná LDL, obsahujúca naviazaný apolipoprotein(a)/Lp(a). Vzťah vysokých hladín Lp(a) ku KVO bol potvrdený epidemiologickými aj genetickými štúdiami. V súčasnosti v klinickej praxi nie je dostupná špecifická liečba znižujúca Lp(a), avšak v súčasnosti prebiehajú viaceré klinické štúdie testujúce takéto liečivá, ktoré by mohli znížiť KV-riziko u pacientov s vysokým Lp(a). **Ciele práce:** Identifikovať ambulantných pacientov, ktorí mali vyšetrené hladiny Lp(a), vyhodnotiť vybrané anamnestické, antropometrické, klinické a biochemické parametre, určiť priemernú hladinu a distribúciu Lp(a) v súbore a ich porovnanie medzi definovanými podskupinami a zistiť asociácie hladín Lp(a) s ostatnými skúmanými parametrami. **Pacienti a metodika:** Do súboru boli zaradení pacienti sledovaní na internej a diabetologickej ambulancii I. internej kliniky LF UK v Bratislave a UNB v období 1. 10. 2023–30. 9. 2024, ktorí mali vyšetrenú hladinu Lp(a). U pacientov boli vyhodnotené vybrané anamnestické, antropometrické, klinické a biochemické parametre, ako aj údaje o hypolipidemickej liečbe. Pacienti boli rozdelení do podskupín podľa pohlavia, prítomnosti diabetu a hodnôt Lp(a). **Výsledky:** V súbore bolo spolu 487 pacientov (271 mužov, 216 žien) s mediánom veku 68 (56–75) rokov, z nich bolo 316 diabetikov (64,9 %) a 171 (35,1 %) nediabetikov. Medián hodnoty Lp(a) bol 11 mg/dl, pričom 364 (74,7 %) pacientov malo Lp(a) < 30 mg/dl, 28 (5,7 %) pacientov malo Lp(a) 30–49 mg/dl a 95 (19,5 %) pacientov malo Lp(a) 50 mg/dl. Hodnoty Lp(a) sa signifikantne nelíšili podľa pohlavia, prítomnosti diabetu, prekonalného KV ochorenia alebo použitej hypolipidemickej liečby. Zistili sme slabú signifikantnú koreláciu medzi Lp(a) a vekom (= 0,185; p < 0,001), NTproBNP (= 0,158; p = 0,049), celkovým cholesterolom (= 0,122; p = 0,007) a LDL-C (= 0,136; p = 0,003). **Záver:** Medián Lp(a) bol 11 mg/dl s celkovou distribúciou podobnou s inými publikovanými populáciami. Hodnoty Lp(a) sa signifikantne nelíšili medzi skúmanými skupinami. Hladiny Lp(a) slabšie signifikantne korelovali s vekom a NTproBNP, ako aj celkovým a LDL-C. Až 19,5 % pacientov malo hladiny Lp(a) v rizikovom pásme, z ktorých by niektorí mohli byť kandidáti na špecifickú liečbu znižujúcu Lp(a). U pacientov s vysokými hodnotami Lp(a) je treba zvážiť použitie korekčnej rovnice na získanie upravenej (reálnej) hladiny LDL-C.

## 5. Screening rakoviny plic v ČR

### Čierná Peterová I

Plicní ambulance MUDr. I. Čierná Peterová s.r.o., Brandýs nad Labem

Sdělení se týká programu Časná detekce BCA (Breast Cancer Antigen). Jde o pilotní celoplošný program, který byl zahájen 1. 1. 2022. Nyní probíhá již třetí rok. Cílem programu je včas odhalit počáteční stadia rakoviny plic, tj. stadia I a II, která jsou řešitelná operačním zásahem. Jde o program, který je určen pro osoby ve věku 55–74 let, osoby s anamnézou kouření, tedy pro bývalé či současné kuřáky s anamnézou 20 balíčko-roků. Součástí programu je intervence k nekouření. Pacienty, kteří nekouří, chválíme, a těm, co kouří, nabízíme pomoc při jejich snaze přestat kouřit. Posíláme je do center pro léčbu závislosti na tabáku. Od počátku programu se nám společně s praktickými lékaři podařilo oslovit 29 443 osob. Vyšetření u pneumologa podstoupilo 13 557 osob a LDCT (nizkodávkové CT) podstoupilo 12 846 osob. U téměř 4 % vyšetřených osob byl nález hodnocen jako rizikový. Po zjištění rizikového nálezu je pacient dovyšetřen v pneumo-onkologickém centru. Nález je zhodnocen multidisciplinárním týmem a je rozhodnuto o dalším postupu. V prezentaci budou předvedena podrobná data z cesty pacienta tímto programem. Lze říci již nyní, že program má pozitivní výstupy, neboť se daří diagnostikovat časná stadia BCA. Algoritmus programu:

1. vyšetření při vstupu
  2. vyšetření za 1 rok
  3. vyšetření pak za další 2 roky
  4. vyšetření za 2 roky (pokud je nález negativní, v případě positivity dovyšetření v pneumo-onkologickém centru).
- V případě neurčitěho nálezu kontrola dříve, cca za 6 měsíců po neurčitěm nálezu.

## 6. Kardiovaskulární riziko imunosupresivní léčby v revmatologii

### Kraml P

Interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

Autoimunitní onemocnění dnes představují nezávislý rizikový faktor ASKVO a riziko kardiovaskulární příhody (MACE) je zhruba 1,5krát vyšší než u zdravých jedinců – HR 1,56 (95% CI 1,52–1,59: Clinical Practice Research Datalink 2022). Bylo by proto žádoucí, aby imunosupresivní léčba příznivě ovlivnila i chronické inflamatorní onemocnění, jakým je ateroskleróza, a nedostávala se do konfliktu s prevencí ASKVO a kardiovaskulární riziko paradoxně ještě nezvyšovala. V tomto přehledném sdělení budou srovnány kardiovaskulární účinky základních typů imunosupresiv: NSAID, kortikosteroidy, konvenční DMARDs (metotrexát, sulfasalazin, hydroxychlorochin, azatioprin, cyklosporin A, luflenomid), biologické DMARDs (anti-TNFalfa, anti-CD20, anti-IL1, anti-IL6, blokátor kostimulačního signálu T-lymfocytů – abatacept) a cílené DMARDs (JAK-inhibitory). Zatímco NSAID i kortikosteroidy jsou spojeny se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem, mívají konvenční i biologické DMARDs efekt na arteriální stěnu spíše protektivní. U JAK-I je riziko MACE stále nevyjasněné.

COOP37.

## 7. Endoglin: can we study you in the liver?

Eissazadeh S, Rathouská J, Mohammadi S, Igreja e Sá IC, Němečková I, Tripská K, Vašinová M, Fikrová P

Department of Biological and Medical Sciences, Faculty of Pharmacy, Charles University in Hradec Králové, Czech Republic

**Introduction:** Endoglin (ENG) is a 180 kDa transmembrane glycoprotein was demonstrated to be present in two different forms. Membrane endoglin is expressed by endothelial cells, hepatic stellate cells, and Kupffer cells in the liver. Soluble endoglin (sENG) circulating in the plasma of culture medium are increased liver disorders and endothelial dysfunction development. We performed a series of studies simulating metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH), previ-

ously known as non-alcoholic steatohepatitis (NASH), both characterized by steatosis, liver sinusoidal endothelial dysfunction (LSED) fibrosis, and liver alterations. Carotuximab (TRC105, M1043) is an anti-endoglin therapeutic monoclonal antibody that binds to the endoglin's orphan domain and blocks its effects. We aimed to study changes in ENG expression in the liver, mainly liver sinusoidal endothelial cells (LSED) and hepatic stellate cells (HSCs), both in vitro and in vivo, while simulating MASH. In addition, we hypothesized that an anti-ENG antibody would prevent the development of LSED, fibrosis, and MASH. **Material and methods:** Experimental mice were fed a choline-deficient L-amino acid-defined high-fat diet (CDAA-HFD) simulating MASH, and cells were treated with oxLDL and TGF. Anti-ENG antibodies were used to block ENG effects both in vivo and in vitro. **Results:** MASH diet and oxLDL increased ENG expression predominantly in liver LSED together with biomarkers of LSED and endothelial inflammation (VCAM-1, ICAM-1). Indeed, TGF increased ENG as well as selected markers of fibrosis, including Col1a1 (Collagen 1), and ACTA2 (αSMA), in human hepatic stellate cells. Anti-ENG treatment prevented ENG, VCAM-1, and ICAM-1 overexpression in the liver during MASH progression. Similarly, in vitro Anti-ENG treatment demonstrated reduced ENG and VCAM-1 expression and decreased monocyte adhesion in oxLDL activated LSECs and prevented TGF induced ENG overexpression, followed by similar effects on Collagen 1 and αSMA. **Conclusion:** In conclusion, we demonstrate that ENG is a biomarker of LSED and that anti-ENG antibody treatment can prevent LSED progression and LSECs inflammation in a NASH animal model and fibrosis in vitro in LSECs and HSCs). Thus, direct targeting of ENG might represent an interesting pharmacological approach concerning LSED, LSECs inflammation, and fibrosis with respect to MASH progression.

*The study was supported by GACR 22-14961S.*

## 8. CHOPN a kardiovaskulární riziko

Pauk N

Klinika pneumologie 3. LF UK a FN Bulovka, Praha

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) je podle doporučení Globální iniciativy pro CHOPN (GOLD) z roku 2024 definována jako heterogenní plicní stav charakterizovaný respiračními příznaky (dušnost, kašel, produkce sputa a/nebo exacerbace), způsobený abnormalitami dýchacích cest (bronchitida, bronchiolitida) a/nebo alveolů (emfyzém), které vyvolávají perzistující, často progredující bronchiální obstrukci. Na vzniku CHOPN se nepodílí pouze kouření cigaret, ale řada genetických faktorů, abnormální vývoj plic, znečištěné venkovní, ale i domácí prostředí, infekce, astma a i některé dosud nepoznané příčiny. CHOPN představuje klinicky heterogenní syndrom, který je charakteristický ne zcela reverzibilní bronchiální obstrukcí, dynamickou hyperinflací plic, destrukcí parenchymu a omezením průtoku vzduchu dýchacími cestami. Pro nemocné je typická tendence k progresivnímu poklesu plicních funkcí. Obstrukce u CHOPN vzniká pomalu během let, a to v důsledku chronického neinfekčního progredujícího zánětu dýchacích cest a plicního parenchymu u geneticky vnímavého jedince. Progredující chronický zánět u CHOPN postupně postihuje i jiné orgány a vznikají mimoplicní postižení v rámci systémového zánětu, hlavně jde o změny v kardiovaskulárním a v muskuloskeletálním systému, skeletu, v centrálním nervovém systému, v endokrinním systému spolu s metabolickým syndromem. CHOPN tedy stojí za řadou významných komorbidit, které je třeba rozpoznat a léčit současně.

## 9. Změny cévních parametrů s trváním diabetu typu 1 u mužů a žen

Piřha J<sup>1,2</sup>, Cichrová M<sup>3</sup>, Nováková Š<sup>1,2</sup>, Piřhová P<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Laboratoř pro výzkum aterosklerózy CEM IKEM, Praha

<sup>2</sup>Klinika kardiologie IKEM, Praha

<sup>3</sup>Matematicko-fyzikální fakulta UK, Praha

<sup>4</sup>Interní klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

**Úvod:** Diabetes mellitus 1. typu (DM1T) je silným rizikem kardiovaskulárních onemocnění (KVO). V průřezové studii jsme analyzovali souvislost mezi trváním DM1T a změnami vaskulárních parametrů i v závislosti na pohlaví. **Metodika:** U osob s DM1T mladších 60 let byly stanoveny hlavní rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění aterosklerotického původu a vaskulární parametry. Vaskulární postižení anamnesticky zahrnovalo přítomnost nefropatie, retinopatie, neuropatie a syn-

dromu diabetické nohy. Přímou změněné vaskulární parametry zahrnovaly přítomnost plátů v karotických a femorálních tepnách (Belcaro skóre I-IV), poměr systolických krevních tlaků kotník/paže (ABI), poměr systolických krevních tlaků palec/paže (TBI) a fotopletyzmograficky stanovené změny periferní cirkulace stanovené a vypočítané jako Oliva/Roztočil index (ORI). Změny těchto parametrů s trváním DM1T byly hodnoceny průřezově. **Výsledky:** U 235 mužů a 227 žen (průměrný věk  $43,6 \pm 13,6$  let; průměrná doba trvání diabetu  $22,1 \pm 11,3$  let) byl výraznější vzestup Belcaro-skóre patrný po 17 letech trvání DM1T, který po 30 letech trvání DM1T dále akceleroval. ABI vykazoval lineární nárůst po celou dobu trvání DM1T. TBI lineárně klesal a tento pokles akceleroval po 20–25 letech trvání DM1T. Nárůst ORI (nepříznivý stav) akceleroval po 20–25 letech trvání DM1T. Prevalence nefropatie, neuropatie a diabetické nohy s trváním DM1T lineárně narůstala; výrazný nárůst retinopatie byl patrný v prvních 30 letech trvání DM1T. U žen byly zjištěny méně nepříznivé změny vaskulárních parametrů v prvních 20–25 letech, ty ale akcelerovaly po 20–25 letech více než u mužů. **Závěr:** Přítomnost vaskulárních změn s délkou trvání DM1T byla odlišná dle konkrétního cévního postižení a lišila se mezi ženami a muži. Proto by u osob s DM1T měla být pozornost zaměřena i na typ a lokalizaci cévního postižení a na pohlaví.

Podpořeno MZ ČR – RVO („Institut klinické a experimentální medicíny – IKEM, IČ 00023001“). Podpořeno projektem Národní institut pro výzkum metabolických a kardiovaskulárních onemocnění (Program EXCELES, ID: LX22NPO5104) – Financováno Evropskou unií – Next Generation EU).

## 10. Záchyt náhle zemřelých osob s pokročilou aterosklerózou na pracovištích soudního lékařství

Pohlová Kučerová Š<sup>1</sup>, Blaha V<sup>2</sup>, Kollár M<sup>3</sup>, Piňha J<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Ústav soudního lékařství LF UK a FN Hradec Králové

<sup>2</sup>III. interní gerontometabolická klinika LF UK a FN Hradec Králové

<sup>3</sup>Pracoviště klinické a transplantační patologie IKEM, Praha

<sup>4</sup>Laboratoř pro výzkum aterosklerózy CEM IKEM, Praha

Autoři prezentují aktuálně probíhající projekt zaměřený na identifikaci náhle zemřelých osob do 60 let věku, pitvaných na pracovištích soudního lékařství, kteří umírají předčasně v důsledku pokročilé aterosklerózy, nejčastěji v důsledku limitní stenózy věnčitých tepen s/bez akutního infarktu myokardu. Cílem projektu je především záchyt případů se suspekci na možnou dědičnou hyperlipidemii, kontaktování přímých příbuzných těchto zemřelých osob a jejich informování o možnostech dalšího vyšetření rodiny cestou MedPed center a o preventivních opatřeních. Mimo sféru prevence je součástí projektu také vědecko-výzkumná část zaměřená na morfologické posouzení tepenných změn a genetickou analýzu u rodin s podezřením na dědičnou hyperlipidemii.

## 11. Lipidomická analýza makrofágů izolovaných z lidské tukové tkáně

Poledne R<sup>1</sup>, Vrkoslav V<sup>2</sup>, Kauerová S<sup>1</sup>, Pražáková K<sup>2</sup>, Muffová B<sup>1</sup>, Froněk J<sup>1</sup>, Paukner K<sup>1</sup>, Cvačka J<sup>2</sup>, Králová Lesná I<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratoř pro výzkum aterosklerózy CEM IKEM, Praha

<sup>2</sup>Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, v. v. i., Praha

**Úvod:** V posledních letech jsme ukázali, že proporce proinflamačních makrofágů lidské tukové tkáně vzrůstá s hlavními rizikovými faktory kardiovaskulárních nemocí (BMI, věk, nonHDL-cholesterol). Poměr mezi proporcí těchto metabolicky aktivovaných proinflamačních makrofágů k normálně aktivovaným antiinflamačním makrofágům souvisí rovněž se složením mastných kyselin fosfolipidů membrán makrofágů. **Metodika:** Ve spolupráci s laboratoří ÚOCHB AV jsme provedli kompletní lipidomickou analýzu separovaných pro- a antiinflamačních makrofágů z lidské tukové tkáně zdravých osob (živých dárců ledvin) optimalizovanou metodou HPLC/MS. **Výsledky:** PLS-DA (Partial Least Square Discriminant Analysis) naznačuje významný rozdíl v koncentracích lipidů celulózní membrány u obou typů makrofágů. Další analýzou (párový Vulcano-plot) jsme identifikovali několik fosfolipidových molekul, jejichž zastoupení v pro- a antiinflamačních makrofázích je něko-

likanasobně odlišné. Největší a statisticky významné rozdíly byly detekovány v několika molekulách fosfatidyletanolaminů. Naše výsledky naznačují, že mechanismus ovlivňující polarizaci makrofágů v lidské tukové tkáni souvisí s novým regulačním krokem fosfatidyletanol aminu. Tento proces byl popsán na jiném modelu (jaterní steatóza) teprve nedávno. **Závěr:** Na polarizaci makrofágů v lidské tukové tkáni se zřejmě podílí informační signální dráha fosfatidyletanolaminu.

*Podpořeno MZ ČR – RVO („Institut klinické a experimentální medicíny – IKEM, IČ 00023001“) a projektem Národní institut pro výzkum metabolických a kardiovaskulárních onemocnění (Program EXCELES, ID: LX22NPO5104) – Financováno Evropskou unií – Next Generation EU.*

## 12. Adherence pacientů s diabetem 2. typu k antidiabetikům, hypolipidemikům a antihypertenzivům

Škop V<sup>1,2</sup>, Laňková I<sup>3</sup>, Antalová S<sup>4</sup>, Pavlovičová R<sup>1</sup>, Franková Š<sup>3</sup>, Malá K<sup>5</sup>, Malý J<sup>5</sup>, Pelikánová T<sup>3</sup>, Čajka T<sup>6</sup>, Haluzík M<sup>1,3</sup>

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

<sup>2</sup>Ústav biochemie a mikrobiologie VŠCHT Praha

<sup>3</sup>Centrum diabetologie IKEM, Praha

<sup>4</sup>Ústavní lékárna IKEM, Praha

<sup>5</sup>Katedra sociální a klinické farmacie FF UK v Hradci Králové

<sup>6</sup>Fyziologický ústav AV ČR, v. v. i., Praha

**Úvod:** Adherence k léčbě je klíčovým faktorem pro dosažení terapeutických výsledků. Přesto se odhaduje, že přibližně 25 % pacientů neužívá předepsané léky, což představuje značnou zátěž pro zdravotní systém a může vést ke zhoršení zdravotního stavu. Jednou z komplikací při hodnocení adherence je nespolehlivost údajů získaných z dotazníků. Větší vypovídající hodnotu mají přímé metody založené na sledování přítomnosti farmak v krvi. Taková data jsou však v České republice stále nedostatečná. Cílem této studie bylo sledovat adherenci pacientů s diabetem 2. typu k různým farmakům pomocí přímé metody. **Metodika:** V rámci průřezové studie ENIGMA jsme analyzovali přítomnost 40 farmak v krvi 546 pacientů. Metformin byl společným předepsaným farmakem pro všechny pacienty. Krevní vzorky byly odebírány během pravidelných ambulantních kontrol, při nichž pacienti rovněž vyplnili dotazník týkající se užívání léčiv. **Výsledky:** Adherence k antidiabetikům byla relativně vysoká. Pouze u 2,4 % pacientů nebyl metformin v krvi vůbec detekován a u dalších 5,3 % pacientů bylo zjištěno jeho subterapeutické množství (< 100 ng/ml). Nižší adherence byla zaznamenána u gliptinů (inhibitorů dipeptidylpeptidázy 4), které nebyly detekovány u 10,5 % pacientů, kteří je měli předepsané. Z antidiabetik byla nejnižší adherence zjištěna u gliflozinů (inhibitorů sodíko-glukózoového kotransportéru 2), které nebyly detekovány u 27 % pacientů. U hypolipidemik jsme se zaměřili na statiny (inhibitory 3-hydroxy-3-metylglutaryl-koenzym A reduktázy), u nichž jsme rovněž zaznamenali nízkou adherenci – statiny nebyly detekovány u 25,4 % pacientů. Nonadherence ke statinům pak byla spojena s výrazně vyššími hladinami celkového a LDL-cholesterolu. Z antihypertenziv jsme analyzovali sartany (blokátory receptorů pro angiotenzin II), které nebyly detekovány u 9,8 % pacientů. **Závěr:** Studie prokázala vysokou míru adherence k léčbě metforminem, zatímco adherence ke statinům a gliflozinům byla výrazně nižší. Ačkoli mohou být výsledky částečně ovlivněny například užitím farmak těsně před odběrem krve, naznačují, že pacienti jsou ochotni užívat některé druhy léků více než jiné. Pro zlepšení adherence by mohlo být výhodné využít kombinovaných lékových přípravků.

*Studie byla podpořena programem EXCELES (LX22NPO5104) – Next Generation EU, grantem Ministerstva zdravotnictví MZ ČR č. NU20-01-00186 a projektem MZ ČR-RVO (IKEM, IČ 00023001).*



### 13. Kazuistika pacientky s parciální lipodystrofií a atypickým progeroidním syndromem

Tesařová Š

III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

**Úvod:** Lipodystrofie jsou skupinou vzácných onemocnění, které jsou charakterizované generalizovaným nebo parciálním úbytkem tukové tkáně. Jsou spojeny s poruchami metabolismu, např. s hypertriglyceridemií, inzulinovou rezistencí a diabetem a také s projevy akumulace lipidů v ektopických orgánech, např. v játrech. Úbytek tukové tkáně vede k deficitu adipokinů, tj. leptinu. Tyto abnormality mohou být přítomny v době diagnózy nebo se mohou vyvíjet postupem času a často vedou ke zkrácené délce života těchto pacientů. Atypický progeroidní syndrom je heterogenní skupinou onemocnění vzniklých mutací v genu *LMNA*, které způsobují předčasné a akcelerované projevy stárnutí. Missense mutace *LMNA:c1045 T>P* (Arg349Trp) vede k projevům parciální lipodystrofie a atypického progeroidního syndromu. Terapie lipodystrofických syndromů byla donedávna pouze symptomatická, nyní je k dispozici kauzální léčba – podávání rekombinantního leptinu (metreleptinu) jak u generalizované, tak u parciální lipodystrofie. Tato terapie vede ke zmírnění metabolických projevů, díky tomu ke zvýšení kvality života a zejména zlepšení prognózy pacientů s tímto vzácným onemocněním. **Cíl:** Seznámení odborné veřejnosti se vzácným metabolickým onemocněním. **Materiál a metodika:** Rešerše odborné literatury a kazuistické sdělení. **Výsledky:** Naše pacientka je 28letá žena s multiorgánovými projevy parciální lipodystrofie a atypického progeroidního syndromu, které jsou podmíněny missense mutací *LMNA:c1045 T>P* (Arg349Trp) vzniklou de novo. Pacientka je jedním ze 2 popsaných případů s parciální lipodystrofií v ČR. Typ mutace naší pacientky je extrémně vzácný, v ČR je jeho jedinou známou nositelkou, celosvětově byl popsán pouze u 10 pacientů. Dominuje při něm kardiální a renální postižení, dále bývá přítomen prediabetes nebo diabetes, hypertriglyceridemie, jaterní steatóza a progeroidní rysy. Kardiální manifestací u pacientky jsou chronické srdeční selhání HFrEF při dilatační KMP, poruchy rytmu a chlopenní vady. Nefropatie probíhá pod obrazem progresivní proteinurie, v renální biopsii byl očekávaný nález, a to FSGS. Dalšími projevy jsou u pacientky hepatosplenomegalie, hepatopatie charakteru steatófibrózy, hypetriglyceridemie a prediabetes. Recentně jsme podali žádost o schválení úhrady kauzální terapie metreleptinem. **Závěr:** V této kazuistice byl prezentován první případ pacientky v ČR s parciální lipodystrofií a atypickým progeroidním syndromem při de novo vzniklé mutaci *LMNA:c1045 T>P* (Arg349Trp).

### 14. Rheopheresis therapy reduces biomarkers of inflammation in successfully treated patients with age-related macular degeneration

Urbánková Rathouská J<sup>1</sup>, Blaha V<sup>2</sup>, Langrová H<sup>3</sup>, Bláha M<sup>4</sup>, Studnička J<sup>3</sup>, Andrys C<sup>5</sup>, Loefflerová V<sup>6</sup>, Lánská M<sup>4</sup>, Vejražková E<sup>4</sup>, Dulíček P<sup>4</sup>, Stěpanov A<sup>3</sup>, Nachtigal P<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Biological and Medical Sciences, Faculty of Pharmacy, Charles University in Hradec Králové, Czech Republic

<sup>2,3rd</sup> Department of Internal Medicine–Metabolic Care and Gerontology, Faculty of Medicine in Hradec Králové, Charles University and University Hospital Hradec Králové, Czech Republic

<sup>3</sup>Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine in Hradec Králové, Charles University and University Hospital Hradec Králové, Czech Republic

<sup>4th</sup> Department of Internal Medicine – Hematology, Faculty of Medicine in Hradec Králové Charles University and University Hospital Hradec Králové, Czech Republic

<sup>5</sup>Department of Immunology and Allergology, Faculty of Medicine in Hradec Králové Charles University and University Hospital Hradec Králové, Czech Republic

<sup>6</sup>Department of Ophthalmology, Regional Hospital Liberec

Age-related macular degeneration (AMD) is a progressive chronic disease that causes visual impairment or even blindness in the elderly. Because hyperlipidemia and inflammation are considered risk factors for AMD development, we hypothesized that rheopheresis would decrease levels of particular biomarkers of inflammation in patients with AMD. This study evaluated 40 elderly patients with the dry form of AMD, treated with rheopheresis. The follow-up period was at least 5 years. Each treated patient received a series of 8 procedures in 10 weeks and after 2 years another 2 procedures within 1 week. The patients were followed up every 6 months and divided into the successfully treated group and the group with therapeutic failure according to ophthalmological examination. In these two groups, lipid, inflammatory, and rheologically important parameters were assessed. Based on the ophthalmological assessment, rheopheresis treatment was successful

in 77,5 % of AMD patients. The therapy was associated with a significant decrease in total cholesterol, LDL-C, HDL-C, apo-protein B, lipoprotein (a) levels, and rheologically important parameters, irrespective of the therapy's success or failure. Similarly, in both groups there was a significant decrease in the levels of soluble PCSK9 and soluble LDLR in serum. On the contrary, the success of rheopheresis therapy was exclusively related to a significant decrease in the levels of soluble endoglin ( $p < 0.0001$ ), soluble P-selectin ( $p = 0.0131$ ), monocyte chemoattractant protein 1 ( $p < 0.0001$ ), CD40L ( $p < 0.0001$ ) and soluble Apo/Fas ( $p < 0.0001$ ), and a significant increase in the levels of IL-10 ( $p = 0.0359$ ). Rheopheresis improved visual acuity and morphological ocular findings in the majority of patients. Interestingly, compared to patients with therapeutic failure, successfully treated patients did not differ in lipid and rheological parameters but rather in parameters of cell adhesion, stimulation, chemotaxis, and cell apoptosis. These findings underline the role of inflammation in the pathogenesis of AMD and the importance of inflammatory response evaluation in therapy effect assessment.

*This study has been funded with an unrestricted grant by the Ministry of Health of the Czech Republic, grant no. 17-29241A and with the project New Technologies for Translational Research in Pharmaceutical Sciences /NETPHARM, project ID CZ.02.01.01/00/22\_008/0004607, co-funded by the European Union.*

## POSTEROVÁ SEKCE

### 15. Hepatopatie a PCSK9i: kazuistika

Adámková V<sup>1</sup>, Fraňková S<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pracoviště preventivní kardiologie IKEM, Praha

<sup>2</sup>Klinika hepatogastroenterologie IKEM, Praha

**Úvod:** Biologická léčba monoklonálními protilátkami (inhibitory PCSK9 evolokumabem a alirokumabem) představuje moderní možnost ovlivnění hyperlipoproteinemií, jsou určeny pro nejtěžší nemocné, kteří nemohou standardní léčbu užívat a nedosahují příslušných cílových hodnot. Inkilsiran působí tak, že prostřednictvím malé interferující RNA (siRNA) reguluje rozsah, v kterém jsou geny translatovány za účelem tvorby proteinů, které kódují. Kromě alergických reakcí nemá tato léčba prakticky žádné nežádoucí účinky, větší pozornost je třeba věnovat nemocným s významně sníženou funkcí nebo jater. **Metodika a sledovaný soubor:** Muž, narozen 1965, od roku 2007 sledován v interních a kardiologických a hepatologických ambulancích různých zdravotnických zařízení pro elevaci jaterních enzymů, celkový cholesterol 10,3 mmol/l, LDL-C 7,2 mmol/l, HDL-C 1,15 mmol/l, triglyceridy 2,51 mmol/l, bilirubin 43,6 µmol/l, AST 3,90 µkat/l, ALT 3,92 µkat/l, ALP 1,55 µkat/l, GGT 6,74 µkat/l, CHE 222 µkat/l, lipáza 0,38 µkat/l. Nefarmakologická opatření byla bez efektu, kombinovaná léčba statiny a ezetimib rovněž. Pacient sice toleroval i maximální denní dávky statinů, ale opakovaně byly zjištěny ještě dále zvýšené hodnoty jaterních enzymů, takže hepatolog doporučil snížení denní dávky statinů. Snížené dávky již však byly zcela bez efektu na hodnoty lipidů. Elastografie (rok 2016) 12 kPa, tedy odpovídá stupni F3, podávána běžná hepatoprotektiva, tuhost jater významně zlepšena, v roce 2020 5,6 kPa, F 0–1. **Výsledky:** V roce 2020 zahájena léčba evolokumabem, elastografie 6,4 kPa, F0–1, hodnoty LDL-cholesterolu (LDL-C) klesly na 2,4 mmol/l. V roce 2022 opět vzestup hodnot LDL-C na 5,3 mmol/l, po dohodě se zdravotní pojišťovnou změna na alirokumab 150 mg/2 týdny, poté pokles LDL-C na 2,5 mmol/l, v březnu 2024 opět zvýšení LDL-C na 5,2 mmol/l, kontrolně po 3 měsících na 5,6 mmol/l. Hodnoty jaterních enzymů standardně zvýšeny bez výkyvů, urea, kreatinin v normě. **Závěr:** Po zvážení efektivity léčby, po konzultaci s hepatologem ukončujeme centrovou léčbu. Nabízíme možnost léčby inkilsiranem, který není vázán na léčbu ve specializovaném centru a působí odlišným mechanismem. „Vyvanutí“ efektu podávání PCSK9i jsme zcela ojediněle již pozorovali, zde je dále jasné, že léčba neměla negativní vliv na tuhost jater ani na hodnoty jaterních enzymů.

### 16. The effect of PCSK9 inhibitor treatment on plasma proteome in patients with and without familial hypercholesterolemia

Dlouha D<sup>1</sup>, Pompach P<sup>2</sup>, Chytilova S<sup>3</sup>, Blaha M<sup>4,5</sup>, Hubacek JA<sup>1,7</sup>, Blaha V<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup>Center for Experimental Medicine, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic

<sup>2</sup>Institute of Biotechnology, Czech Academy of Sciences, Czech Republic

<sup>3</sup>Department of Data Science, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague

<sup>4</sup>Department of Internal Medicine – Hematology, Faculty of Medicine in Hradec Králové, Charles University and University Hospital Hradec Králové, Czech Republic

<sup>5</sup>Faculty of Medicine in Hradec Králové, Charles University, Hradec Králové, Czech Republic

<sup>6</sup>3<sup>rd</sup> Department of Internal Medicine–Metabolic Care and Gerontology, Faculty of Medicine in Hradec Králové, Charles University and University Hospital Hradec Králové, Czech Republic

<sup>7</sup>1<sup>th</sup> Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic

**Background:** Familial hypercholesterolemia (FH) is a frequent hereditary metabolic disease characterized by high serum LDL-C concentration and premature atherosclerotic cardiovascular disease. Drugs that inhibit proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) offer a novel approach to reducing LDL-C. The aim of our study was to analyze plasma proteome profile in FH vs. nonFH patients treated with PCSK9 inhibitors (PCSK9i). **Methods:** We analyzed completely 132 plasma samples, from 38 patients (age 63±9.2 years; 12 heterozygous FH). Plasma was collected before the start of PCSK9i treat-

ment, and then at 3rd, 6th and 12th month of treatment. Samples were depleted using MagReSyn SAX beads and analyzed by LC-MS using the Evosep LC system and TimsTof SCP mass spectrometer. The mass spectrometer was operated in Data-Independent-Analysis mode. The missing values, were imputed using the Quartile Regression Imputation of Left-Censored Data method. Imputed data were normalized with variance stabilizing normalization and modeled using mixed-effect linear regression. All statistical analyses were performed in R version [4.4.0]. **Results:** Regardless of PCSK9i treatment, we detected 25 differently deregulated (DE) plasma proteins when comparing FH and non-FH subjects ( $P < 0.05$ ). The most DE-proteins ( $P < 0.01$ ) were Involucrin (IVL); Perilipin (PLIN1); Adiponectin (ADOPQ); and Immunoglobulin heavy constant gamma 4 (IGHG4). Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) showed that the upregulated proteins in FH patients are mainly involved in fat digestion and absorption and in cholesterol metabolism pathways (both  $P < 0.02$ ). During PCSK9i treatment, we identified seven DE-proteins: Carboxypeptidase N catalytic chain (CPN1); Selenoprotein P (SELENOP); Keratin, type I cytoskeletal 9 (KRT9); Activated leukocyte cell adhesion molecule (ALCAM); Amyloid beta precursor like protein 1 (APLP1); Immunoglobulin kappa variable 2D-29 (IGKV2D-29); and PLIN1; all  $P < 0.05$  that were altered at a minimum of two-time points, excluding baseline. GSEA revealed that these proteins are involved in the PPAR signaling pathway, Apelin signaling pathway, and Regulation of lipolysis in adipocytes (all  $P < 0.05$ ). **Conclusions:** PCSK9i treatment may potentially affect the plasma proteome differently in FH and non-FH patients. The deregulated proteins are involved in lipid metabolism, blood pressure control, blood flow regulation, strengthening of cardiac contractility, angiogenesis, and fluid homeostasis.

*This work was supported by the Ministry of Health of the Czech Republic (Grant no. NU22-01-00151). All rights reserved.*

## 17. Výživová hodnota vajec: vliv kvality chovu na profil mastných kyselin a obsah cholesterolu

Dudková T<sup>1</sup>, Ilko V<sup>2</sup>, Doležal M<sup>2</sup>, Zlatohlávek L<sup>1</sup>

<sup>1</sup>III. intern. klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>2</sup>Ústav analýzy potravin a výživy VŠCHT Praha

**Úvod a cíl:** Dlouhodobým cílem je objasnit, jaký vliv má konzumace vajec na hladinu cholesterolu v krvi u osob užívajících statiny. Zatímco u zdravých jedinců je dietární příjem cholesterolu (zejména z vajec), kompenzován regulací intrahepatální syntézy, statiny tento kompenzační mechanismus narušují. Plánovaná studie bude zkoumat nejen vliv cholesterolu ve stravě, ale současně i vliv konzumace vlákniny (jež naopak pomáhá hladinu cholesterolu v krvi snižovat) na hladinu sérového cholesterolu u těchto osob. V rámci příprav na studii byla zanalyzována komerčně dostupná slepičí vejce s cílem zmapovat variabilitu ve složení vajec (profil mastných kyselin a obsah cholesterolu) na českém trhu a také zjistit, do jaké míry je složení ovlivněno typem chovu/krmiva. Na základě této analýzy budou následně vybrána vejce pro použití v plánované studii. **Materiál:** Bylo zanalyzováno 6 druhů vajec velikosti M: Z louky (volný výběh), Cereál-Q (halový chov, obohacené cereální krmivo), Jihočeská čerstvá vejce (halový chov), Český farmář (halový chov, značka kvality Klasa), K-Classic (halový chov), Omega Pro (halový chov, krmivo obohacené o n-3 PUFA). **Metodika:** Byl připraven směsný vzorek žloutků. Tuk byl hydrolyzován a následně byla provedena extrakce tuku směsí petroleter-dietyleter. Mastné kyseliny byly po převedení na metylestery zanalyzovány pomocí plynové chromatografie s plameno-ionizačním detektorem (GC-FID). Cholesterol byl stanoven dietyleterovou metodou (ČSN EN ISO 3596), nezmýdelnitelný podíl se extrahoval dietyleterem a po silylaci následovala analýza pomocí plynové chromatografie s hmotnostní spektrometrií (GC-MS). Obsah cholesterolu byl stanoven díky známému přídatku vnitřního standardu (5-cholestan) do původní směsi. **Výsledky a závěr:** Primární nasycenou mastnou kyselinou ve vejcích je kyselina palmitová (C16:0). Hlavní nenasycenou mastnou kyselinou i dominantní mastnou kyselinou celkově je kyselina olejová (C18:1, n-9). Vejce obsahují minoritní množství n-3 PUFA (ALA a DHA), jejichž obsahy mohou být pozitivně ovlivněny složením krmiva, a tím i poměr n-6/n-3 PUFA. Nejvyšší poměr n-6/n-3 PUFA byl u Omega vajec, a to 5,2. Hlavním sterolem vajec je cholesterol, dalšími stanovenými steroly byly kampesterol, sitosterol, lanosterol a desmosterol. Obsah cholesterolu je variabilní, v analyzovaných vejcích se pohyboval v rozmezí 1 313–1 520 mg/100 g žloutku a nezávisel na složení krmiva.

## 18. Anti-endothelin Antibodies as a Therapeutic Approach to Mitigate Liver Sinusoidal Endothelial Dysfunction in NASH: Insights from in vivo and in vitro Models

Eissazadeh S<sup>1</sup>, Fikrova P<sup>1</sup>, Urbankova Rathouska J<sup>1</sup>, Nemeckova I<sup>1</sup>, König M<sup>2</sup>, Nachtigal P<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Biological and Medical Sciences, Faculty of Pharmacy in Hradec Kralove, Charles University, Czech Republic

<sup>2</sup>Institute for Theoretical Biology, Institute for Biology, Systems Medicine of the Liver, Humboldt University Berlin, Germany

**Introduction:** Liver sinusoidal endothelial dysfunction (LSED) plays a crucial role in the progression of non-alcoholic steatohepatitis (NASH). This condition is marked by the activation of liver sinusoidal endothelial cells (LSECs) and associated endothelial inflammation, characterized by the overexpression of biomarkers such as endothelin (ENG), VCAM-1, and ICAM-1. TRC105 and M1043 are monoclonal antibodies specifically designed to target and bind ENG in both human and murine models. **Objective:** We aimed to elucidate the link between NASH, ENG, and LSED. In this study, we hypothesized that anti-ENG antibody treatment would prevent the worsening of LSED and LSECs inflammation in both in vivo and in vitro NASH models. **Methods:** NASH was induced in two groups of male C57BL/6 mice (n = 7) fed a CDAA-HFD for either 4 or 8 weeks, with age-matched controls (n = 7) on a chow diet. In the second phase of the in vivo study, 24 mice were divided into three groups (n = 8): control (chow diet), NASH-induced (CDAA-HFD+IgG), and a rescue group (CDAA-HFD+M1043). After 4 weeks, the latter two groups received intraperitoneal injections of rat IgG1 (10 mg/kg) and M1043 (10 mg/kg) twice a week for 4 weeks, with the experiment lasting 8 weeks. In vitro experiments, LSED was induced in LSECs by ox-LDL (50 µg/mL) and pre-treated with TRC105 (300 µg/mL) for 3 hours before adding of ox-LDL. **Results:** CDAA-HFD induced liver impairment, evidenced by an increased liver-to-body weight ratio, elevated liver enzyme activities (ALT, AST), and higher total bilirubin levels. The CDAA-HFD diet also led to LSED, characterized by endothelial overexpression of ENG, VCAM-1, and ICAM-1, along with increased sENG levels and reduced expression of VE-cadherin and p-eNOS/eNOS. M1043 treatment effectively prevented the overexpression of ENG, VCAM-1, and ICAM-1, thereby inhibiting the progression of LSED and endothelial inflammation. Additionally, in vitro experiments with TRC105 showed reduced ENG and VCAM-1 expression and decreased monocyte adhesion in ox-LDL-activated LSECs. **Conclusion:** We demonstrate here for the first time that anti-ENG antibody treatment can effectively prevent the progression of LSED and the associated inflammation of LSECs in a NASH animal model, as well as in vitro settings. Therefore, directly targeting ENG may offer a promising pharmacological approach to managing LSED and LSECs inflammation.

*This research was supported by grants from the Czech Science Foundation [GACR No. 22-14961S], the Grant Agency of Charles University [GAUK No. 362221], Specific University Research [SVV 260 663], The project New Technologies for Translational Research in Pharmaceutical Sciences /NETPHARM, project ID CZ.02.01.01/00/22\_008/0004607, is co-funded by the European Union. MK was supported by the German Research Foundation (DFG) by grant number 436883643 and 465194077 and by the Federal Ministry of Education and Research (BMBF, Germany) by grant number 031L0304B.*

## 19. Parametry pulzní vlny jako prediktor rozvoje diabetes mellitus po transplantaci ledviny

Mačáková D<sup>1</sup>, Zdražil J<sup>1</sup>, Karásek D<sup>1</sup>, Kučerová V<sup>2</sup>, Cibičková L<sup>1</sup>

<sup>1</sup>III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN Olomouc

<sup>2</sup>Oddělení klinické biochemie FN Olomouc

**Úvod:** Transplantace ledviny je metodou volby pro pacienty s terminálním selháním ledvin, která zachovává jejich funkci a zlepšuje kvalitu života pacientů. Posttransplantační diabetes mellitus (PTDM) je komplikací, která se vyskytuje u přibližně třetiny pacientů. Tato studie si klade za cíl zhodnotit roli parametrů pulzní vlny při predikci PTDM a identifikovat další rizikové faktory již před transplantací. **Metodologie:** Prospektivní kohortová studie zahrnuje 105 pacientů, kteří podstoupili transplantaci ledviny v letech 2017–2022. Vylučovací kritéria zahrnovala již existující diabetes mellitus. Pacienti podstoupili fyzikální i laboratorní vyšetření a analýzu pulzní vlny před transplantací a jeden rok po transplantaci. Data byla analyzována pomocí Wilcoxonova testu, Bonferroniho korekce, Mannova-Whitneyho U-testu a Fisherova exaktního testu, s významností nastavena na p < 0,05. **Výsledky:** Posttransplantačně byl PTDM diagnostikován u 21 % pacientů, přičemž tato hodnota se zvýšila na 35 % tři měsíce po transplantaci a na 43 % jeden rok po transplantaci. Byly zjištěny následující významné rizikové faktory: Pretransplantační rizikové faktory rozvoje PTDM: Proteinurie (p = 0,037; OR = 3,942) a perioperační hyperglykemie

( $p = 0,003$ ; OR = 4,219 po 3 měsících;  $p = 0,001$ ; OR = 4,571 po roce). Parametry pulzní vlny: Pretransplantační aortální pulzní tlak  $> 45$  mm Hg (AUC = 0,757) a rychlost pulzní vlny (PWV)  $> 8,5$  m/s (AUC = 0,730) byly silnými prediktory rozvoje PTDM po 3 měsících ( $p < 0,0001$ ). Navíc jsme zaznamenali významné zlepšení aortálního pulzního tlaku a rychlosti pulzní vlny po transplantaci ( $p < 0,0001$ ). **Závěr:** Naše studie potvrzuje, že parametry pulzní vlny, jako aortální pulzní tlak a rychlost pulzní vlny, jsou významnými prediktory PTDM u pacientů po transplantaci ledviny. Tyto výsledky naznačují možnost začlenění analýzy pulzní vlny do rutinních vyšetření před transplantací, abychom mohli lépe identifikovat pacienty ve vysokém riziku. Monitorování těchto parametrů po transplantaci by také mohlo pomoci včasné intervenci a prevenci PTDM.

## 20. Plazmatické nukleové kyseliny jako potenciální prediktory svalových symptomů spojených se statiny?

Hubáček JA<sup>1,3</sup>, Dlouhá D<sup>1</sup>, Adámková V<sup>2</sup>, Vrablík M<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>Pracoviště preventivní kardiologie IKEM, Praha, Praha

<sup>3</sup>III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

**Úvod:** Svalové problémy spojené se statiny jsou nejčastějším nežádoucím vedlejším účinkem široce indikované léčby statiny. Dosud však chybějí vhodné biochemické markery, které by umožnily včasnou predikci a potvrzení příčinné souvislosti mezi SAMS a užíváním statinů. Analyzovali jsme, zda by plazmatické nukleové kyseliny (jaderné či mitochondriální DNA) mohly být novými markery svalového poškození. **Metodika:** Pomocí kvantitativní PCR jsme analyzovali plazmatické koncentrace (vždy dva nezávislé markery) nukleové DNA (cfnDNA) a mitochondriální DNA (cfmtDNA) u celkem 17 dospělých osob (13 mužů a 4 ženy) s akutní koronární příhodou, které byly po příhodě (ale ne před ní) léčeny statiny. Jeden vzorek byl k dispozici před léčbou statiny a tři vzorky během prvního roku léčby statiny. Vzhledem k rozptylu koncentrací plazmatických nukleových kyselin byly hodnoty porovnávány se vzorkem získaným před zahájením léčby (arbitrární hodnoty 1,00) každého analyzovaného subjektu. **Výsledky:** 7 ze 17 subjektů (tj. 41 %) uvedlo při léčbě různé stupně SAMS. Relativní změny neadjustovaných koncentrací cfnDNA a cfmtDNA byly nezávislé na přítomnosti SAMS. **Závěry:** Koncentrace cfDNA pravděpodobně nejsou hlavními plazmatickými markery svalového poškození vyvolaného léčbou statiny.

Podpořeno Ministerstvem zdravotnictví ČR, grant č. NU21-01-00146. Všechna práva vyhrazena.

## 21. Genetické rizikové skóre a riziko ICHS a ICHDK u pacientů s DM2T

Hubáček JA<sup>1,2</sup>, Dlouhá D<sup>1</sup>, Veleba J<sup>1</sup>, Pelikánová T<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

**Úvod:** Ischemická choroba srdeční (ICHS) a ischemická choroba dolních končetin (ICHDK) jsou časté komplikace u pacientů s diabetem druhého typu (DM2T). Jejich včasná předpověď analýzou genetické predispozice by byla klinicky velmi významná. Porovnávali jsme genetické rizikové skóre (GRS) a výskyt ICHDK a ICHS u českých pacientů s DM2T. **Metodika:** Z 21 varian, analyzovaných u celkem 1 032 dospělých pacientů s DM2T (359 žen a 673 mužů) bylo vybráno 7 (v genech pro FTO, TCF7L2, IRS1, JAZF1, ZMIZ1, WFS1 a NOTCH2) pro stanovení neváženého GRS. Protektivní genotyp měl hodnotu 0, genotypy s alespoň jednou rizikovou alelou hodnotu 1. ICHS byla diagnostikována u 35,0 %, ICHDK u 17,5 % pacientů. **Výsledky:** Pozorovali jsme významný lineární trend výskytu ICHDK ( $P = 0,0002$ ) ale ne ICHS ( $P = 0,25$ ) v souvislosti s narůstajícím počtem rizikových alel. Jedinci s hodnotami GRS 6 a více mají oproti jedincům s hodnotami 0–2 OR (95% CI) pro výskyt ICHDK – 6,3 (1,9–21,3). **Závěr:** Genetické rizikové skóre může být využito u pacientů s DM2T jako nástroj pro detekci zvýšeného rizika ICHDK, nikoli však ICHS.

Podpořeno MZ ČR – RVO („Institut klinické a experimentální medicíny – IKEM, IČ 00023001“) a projektem Národní institut pro výzkum metabolických a kardiovaskulárních onemocnění (Program EXCELES, ID: LX22NPO5104) – Financováno Evropskou unií – Next Generation EU.



## 22. The association of genetic variants on the chromosomal loci 9p21, 6q25.1, and 2q36.3 with cardiac allograft vasculopathy development in patients after heart transplantation

Janouskova K<sup>1</sup>, A. Hubacek JA<sup>1,4</sup>, Vymetalova J, Novakova S<sup>1</sup>, Chytilova S<sup>3</sup>, Lukasova M<sup>2</sup>, Dlouha D<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Center for Experimental Medicine, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic

<sup>2</sup>Cardio Center, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic

<sup>3</sup>Statistical Unit, Institute for Clinical and Experiment

**Background:** Cardiac allograft vasculopathy (CAV) is an accelerated form of CAD characterized by concentric fibrous intimal hyperplasia along the length of coronary vessels, and is recognized as long-term complication after heart transplantation. The chromosomal loci 9p21, 6q25.1, and 2q36.3, represented by their respective leading variants rs10757274, rs6922269 and rs2943634, have been associated with a history of coronary artery disease (CAD) by genome-wide association studies. Our aim was to investigate the association of these variants with CAV. **Materials and Methods:** The variants rs10757274, rs6922269 and rs2943634 were genotyped using PCR-RFLP in paired aortic samples of 735 heart recipients (mean age 50.7±12.2 years; 21.5 % women) and corresponding donors (mean age 39.7±12.0 years; 26.1% women). **Results:** We found similar genotype frequencies for all SNPs in heart recipients and donors. rs10757274 GG homozygotes were more frequent in patients with primary ischemic heart disease compared to dilated cardiomyopathy (30 % vs. 18 %; P = 0.032). Carriers of at least one A allele at the 6q25.1 locus had a lower risk of ventricular assist device implantation compared to the GG homozygotes (OR 0.65; 95% CI, 0.49–0.87, +A vs. GG, P = 0.004). The recipient's variants of 9p21 (OR 1.79; 95% CI, 1.01–3.17 in GG vs. AA comparison, P = 0.045) and 2q36.3 (OR 2.70; 95% CI, 1.20–6.06 in CC vs. AA comparison, P = 0.016) were associated with higher incidence of CAV. No such association was found for donor genotypes. **Conclusion:** Our data suggest that rs10757274 and rs2943634 are significantly associated with CAV development. A lower risk of VAD implantation was found in carriers of the rs6922269 A allele.

*Supported by Ministry of Health of the Czech Republic, grant nr. NU20-06-00061, and by MH CZ – DRO (“Institute for Clinical and Experimental Medicine – IKEM, IN 00023001”). All rights reserved.*

## 23. Beneficial effects of liraglutide on lipid metabolism and oxidative stress in a non-obese prediabetic model

Lebertová L<sup>1</sup>, Marková I<sup>1</sup>, Hüttl M<sup>1</sup>, Černá K<sup>1</sup>, Malínská H<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Center for Experimental Medicine, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic

**Introduction:** Liraglutide is a drug with antidiabetic and antiobesity effects, which may favorably affect some of the other metabolic disorders accompanying prediabetes, such as hepatic steatosis, insulin resistance, or renal dysfunction. The exact mechanism is unknown, but a beneficial effect on lipid metabolism, inflammation, and oxidative stress is hypothesized, independent of its antidiabetic effects or reduction of obesity. The aim of this study was to investigate the effect of liraglutide administration on lipid metabolism and oxidative stress parameters in a non-obese prediabetic model. **Methods:** The effects of liraglutide administration at a dose of 0.2 mg/kg/day subcutaneously for 8 weeks were investigated in a model of metabolic syndrome with insulin resistance and hepatic steatosis in the absence of obesity and fasting hyperglycemia (hereditary hypertriglyceridemic rats – HHTg). **Results:** HHTg rats treated with liraglutide showed a significant reduction in body weight and visceral adipose tissue compared to the untreated group. This weight loss was accompanied by lower food intake, indicating a reduction in appetite. In addition, the treated group had lower serum levels of leptin, an appetite-regulating hormone. Administration of liraglutide reduced ectopic triacylglyceride deposition in the liver and also significantly reduced serum levels of triacylglycerides and circulating NEFAs. Liraglutide significantly reduced basal and adrenaline-stimulated adipose tissue lipogenesis and decreased basal lipolysis. Increased ration GSH/GSSG can improved oxidative stress in the kidney. **Conclusion:** Liraglutide significantly affects lipid metabolism, there was a significant reduction in circulating lipids and NEFA. Liraglutide treatment was found to reduce body weight even though the strain was non-obese. Lower leptin level likely contributed to the reduced food intake and subsequent weight loss, suggesting that the treatment affects both energy balance and appetite regulation.

*The study was supported by MH CZ – DRO grant (IKEM, IN00023001).*

## 24. Humanized mice – an animal model suitable to investigate the effect of endoglin on liver alterations (MASH)

Mohammadi S<sup>1</sup>, Pericacho M<sup>2</sup>, Urbankova Rathouska J<sup>1</sup>, Igreja e Sá IC<sup>1,3</sup>, Nachtigal P<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Biological and Medical Sciences, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University, Czech Republic

<sup>2</sup>Renal and Cardiovascular Research Unit, Department of Physiology and Pharmacology, Biomedical Research Institute of Salamanca (IBSAL), University of Salamanca, Spain

<sup>3</sup>Department of Clinical Microbiology, Faculty of Medicine in Hradec Kralove, Charles University, Hradec Králové, Czech Republic

**Introduction:** Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH), formerly known as nonalcoholic steatohepatitis (NASH), has been identified as a major risk factor for cardiovascular disease. Endoglin, a transmembrane glycoprotein and a coreceptor of the transforming growth factor superfamily, has been shown to have altered expression during various liver disorders, including MASH. Endoglin is classified as a membrane endoglin (ENG) and a soluble endoglin (sENG) circulating in the blood. sENG has been suggested as a biomarker for MASH progression. However, no studies have been conducted on the effects of ENG overexpression on MASH development and progression. Thus, establishing an appropriate animal model with ENG overexpression is essential in identifying its function in liver disorders. **Aim:** The objective of this pilot study was to establish a proper animal model to study the impact of ENG in MASH. **Material and methods:** Transgenic mice expressing human L-endoglin (L-ENG<sup>+</sup>) on CBAxC57BL/6J background were generated to study the effect of ENG overexpression. The 18-week-old L-ENG<sup>+</sup> and their wildtype (WT) littermates were fed a standard chow diet and given unlimited water until the sacrifice. Plasma biochemical profile and liver enzymes were evaluated. Histological and western blot analyses of both mouse and human (transgenic) ENG expressions were performed in the liver. **Results:** L-ENG<sup>+</sup> mice were healthy and did not show significant changes in hepatic pathophysiological parameters of MASH compared to their WT littermates. These parameters included no significant increase in body weight, no increase in the ratio of liver weight to body weight, and no variation in the level of liver enzymes (alkaline phosphatase and alanine aminotransferase activity), indicating no liver damage. Furthermore, the expression of human ENG in the liver of L-ENG<sup>+</sup> mice was confirmed, while it was not detected in their WT littermates. There was no significant difference in hepatic mouse ENG expression between L-ENG<sup>+</sup> and their WT littermates, which confirmed the only difference between these mice is the human ENG expression. Moreover, human and mouse ENG were predominantly found in liver sinusoidal endothelial cells. **Conclusion:** Our results indicate that the humanized L-ENG<sup>+</sup> mouse model might be a useful tool for investigating the role of ENG in the development of liver disorders, including MASH.

*Supported by Charles University Grant Agency (GAUK)-216723.*

## 25. Imunomodulační efekt fluvastatinu na polarizaci a fenotyp makrofágů – vliv mevalonátové dráhy

Muffová B<sup>1,2</sup>, Kaueroval S<sup>1</sup>, Paukner K<sup>1,2</sup>, Králová Lesná I<sup>1,2</sup>, Poledne R<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratoř pro výzkum aterosklerózy CEM IKEM, Praha

<sup>2</sup>Katedra fyziologie, Přírodovědecká fakulta UK, Praha

**Úvod:** Kromě klasických hypolipidemických účinků byly u statinů popsány také jejich imunomodulační schopnosti, včetně jejich vlivu na makrofágy. Tato studie je zaměřena na studium vlivu fluvastatinu na polarizaci těchto buněk a jeho schopnost ovlivnit znaky už polarizovaných prozánětlivých (M1) a protizánětlivých (M2) makrofágů. Zároveň sleduje vliv meziproductů mevalonátové dráhy – mevalonát, geranylgeranyl pyrofosfát (GGPP) na tyto imunomodulační schopnosti. **Metodika:** Makrofágy M1 (IFN + LPS), M2 (IL4 + IL13) a nepolarizované M0, diferencované z monocytů z lidské periferní krve (buffy coat) byly stimulovány fluvastatinem a meziproducty mevalonátové dráhy. Pomocí qPCR, kolorimetrických testů (ELISA, Griessův test) a průtokové cytometrie byl testován vliv fluvastatinu na pro- a protizánětlivé znaky makrofágů. Zároveň byl studován vliv meziproductů na tyto imunomodulační schopnosti fluvastatinu. **Výsledky:** Fluvastatin významně snížil expresi prozánětlivých genů; NFB ( $p < 0,01$ ), IL1, IL6, iNOS ( $p < 0,0001$ ) M1 makrofágy, zároveň zvýšil expresi protizánětlivých genů TGF ( $p < 0,0001$ ) a Arg-1 M2 makrofágy. Produkce cytokinů (TNF, IL1;  $p < 0,0001$ ) a IL-6;  $p < 0,01$ ) prozánětlivými makrofágy byla působením statinu snížena, naopak produkce protizánětlivého IL10 byla v případě makrofágů M2 zvýšena ( $p < 0,0001$ ).



Meziprodukty (mevalonát a GGPP) částečně zvrátily některé fluvastatinem indukované změny, zejména v případě produkce prozánětlivých cytokinů a oxidu dusnatého (NO) makrofágy M1 ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,0001$ ) exprese protizánětlivých genů a produkce protizánětlivého IL10 M2 makrofágy ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ ). **Závěr:** Výsledky demonstrují významný protizánětlivý vliv fluvastatinu na polarizované makrofágy (M1 a M2) a jasně prokazují, že neovlivňuje polarizaci makrofágů jako takovou (tedy bez přítomnosti polarizačních stimulů). Data také naznačují vazbu imunomodulačních schopností fluvastatinu na mevalonátovou dráhu, které jsou pravděpodobně vázané na proces (a různou úroveň) izoprenylace. Tyto výsledky dále prohlubují naše znalosti v problematice imunomodulační role statinů, jejich mechanismu a potvrzují potenciál využití fluvastatinu, a celkově této skupiny léčiv, v translační medicíně.

*Finančně podpořeno MZ ČR-RVO (Institut klinické a experimentální medicíny, IKEM, IČ 00023001).*

## 26. Effects of dietary interventions on metabolic parameters and endothelial dysfunction development in ApoE\*3Leiden mice

Němečková I<sup>1</sup>, Urbánková Rathouská J<sup>1</sup>, Eissazadeh S<sup>1</sup>, Nachtigal P<sup>1</sup>

Department of Biological and Medical Sciences, Faculty of Pharmacy in Hradec Kralove, Charles University in Prague, Czech Republic

ApoE\*3Leiden transgenic mice are genetically predisposed to endothelial dysfunction, atherosclerosis and NASH development, making them an interesting model for studying cardiovascular and metabolic diseases. Our pilot study aimed to assess the effects of different dietary regimens on metabolic parameters, and endothelial dysfunction biomarkers in ApoE\*3Leiden mice. Female 10 weeks old ApoE\*3Leiden mice were fed chow diet or high fat diet (HFD) containing 1% of cholesterol for 10 weeks and 10 weeks old female C57BL/6J mice were fed only chow diet. Liver enzymes and glucose levels were measured from blood serum, and a Western blot analysis of the aorta was performed. Significant differences in metabolic parameters were observed between C57BL/6J and ApoE\*3Leiden mice on chow diet. HFD feeding resulted in a lipemic appearance of serum, indicating hypertriglyceridemia. Surprisingly, HFD has no effect on the liver enzymes activity in ApoE\*3Leiden mice. On the other hand, HFD induced hyperglycemia and hyperbilirubinemia in these transgenic mice. Western blot analysis did not show a statistically significant changes in the expression of endothelial dysfunction biomarkers. In conclusion, our preliminary findings suggest that while genetic predisposition and dietary interventions affect some metabolic parameters the role of endothelial dysfunction markers in these processes requires further investigation to clarify the specific mechanisms involved in this transgenic mouse model.

*This work was supported by GACR No. 22-14961S, SVV 260 663 and EFSA-CDN; No. CZ.02.1.01/0.0/0.0/16\_019/00 00841. The project New Technologies for Translational Research in Pharmaceutical Sciences /NETPHARM, project ID CZ.02.01.01/00/22\_008/0004607, is co-funded by the European Union.*

## 27. Akumulace neesterifikovaného cholesterolu v plazmatické membráně podporuje prozánětlivou polarizaci makrofágů

Paukner K<sup>1</sup>, Bartušková H<sup>1</sup>, Kauerová S<sup>1</sup>, Mareš J<sup>2</sup>, Muffová B<sup>1</sup>, Králová Lesná I<sup>1</sup>, Poledne R<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratoř pro výzkum aterosklerózy CEM IKEM, Praha

<sup>2</sup>Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

**Úvod:** Neesterifikovaný cholesterol (FC – Free Cholesterol) je součástí buněčné membrány buněk, přičemž byl prokázán přímý přestup FC z lipoproteinů na buněčnou membránu. Nedávné studie prokázaly, že excesivní akumulace FC v plazmatické membráně makrofágů a jeho transport do endoplazmatického retikula aktivují inflamason specifickou cestou bez účasti lyzozomů. Tento přímý prozánětlivý vliv FC může významně přispívat k rozvoji prozánětlivého stavu provázejícího atherogenezi. **Metody:** Makrofágy byly izolovány z buffy coats od zdravých dárců krve. FC byl transportován do makrofágů pomocí metyl cyklodextrinu. Přenesený FC byl analyzován in vitro pomocí detekce 14C-cholesterolu v suspenzi makrofágů

po inkubaci v časovém intervalu 5 až 90 minut, při různé počáteční koncentraci FC v inkubačním médiu a při snížené teplotě 4 °C. Fenotyp a polarizace makrofágů po 90 minutové inkubaci s FC byly hodnoceny na základě genové exprese a analýzy povrchových markerů polarizace (receptory CD14; CD16; CD36; CD163; CD206). **Výsledky:** Přenos FC do makrofágů byl přímo úměrný délce inkubace a počáteční koncentraci FC v inkubačním médiu, přičemž tento přenos byl při teplotě 4 °C významně snížený. Inkubace s FC vedla k prozánětlivým změnám makrofágů, které byly potvrzeny jak nárůstem exprese prozánětlivých genů (TNF a CCL3), tak změnou fenotypu, tj. zvýšením granularity, změnou exprese prozánětlivého markeru CD16 a poklesem exprese protizánětlivého markeru CD206. Použitý model neprokázal vliv inkubace s FC na povrchovou expresi scavengerového receptoru cholesterolu (CD36) ani na jeho genovou expresi stejně jako na expresi genu spojeného s intracelulární esterifikací cholesterolu (ACAT). **Závěr:** Popsaný přímý prozánětlivý vliv cholesterolu na polarizaci makrofágů může být jedním z mechanismů propojujících dyslipidemii a subklinický zánět. Tento vliv zřejmě přesahuje běžně hodnocené riziko hodnocené hladinou LDL-částic a podporuje význam zahrnutí i dalších částic (včetně remnantních lipoproteinů) v hodnocení reziduálního rizika pacientů.

Podpořeno MZ ČR – RVO („Institut klinické a experimentální medicíny – IKEM, IČ 00023001“).

## 28. Metylace genu *ADORA2* ve vzorcích krve a tkáně pacientů s kardiovaskulárními nemocemi – prvotní výsledky

Petřková J<sup>1</sup>, Sikorová K<sup>2</sup>, Kocourková L<sup>2</sup>, Strnad A<sup>3</sup>, Dobiáš M<sup>4</sup>, Gavronová A<sup>4</sup>, Svrchokryl V<sup>4</sup>, Petřek M<sup>3</sup>

<sup>1</sup>I. interní klinika – kardiologická LF UP a FN Olomouc

<sup>2</sup>Laboratoř kardiogenomiky ÚKMP FN Olomouc

<sup>3</sup>Ústav patologické fyziologie LF UP a FN Olomouc

<sup>4</sup>Ústav soudního lékařství a medicínského práva FN Olomouc

Epigenetické regulace prostřednictvím metylace DNA a dalších změn v podobě histonových modifikací a na úrovni microRNA mohou hrát roli v celé řadě patologických procesů včetně onemocnění srdce a cév. V rámci spolupráce olomoucké kardiologické kliniky a Ústavu patologické fyziologie jsme začali studovat úroveň metylace v genech relevantních pro onemocnění myokardu. Zavedli jsme metodiku na základě technologie MassARRAY (MassARRAY EpiTYPER system, Agena Bioscience, technika MassCLEAVE). Následně, v první fázi studie jsme se zaměřili se na adenosinový receptor A2A (*ADORA2A*): v pilotním souboru 9 pacientů s akutním srdečním postižením jsme vyhodnotili úroveň metylace. Celkem jsme analyzovali 6 míst CpG v regulační oblasti genu *ADORA2A* ve vzorcích krve a srdeční tkáně. V našem sdělení budeme referovat o možnosti metodiky, o zjištěných rozdílech v úrovni metylace mezi oběma sledovanými lokalitami a zmíníme perspektivy těchto analýz mj. u pacientů zemřelých na náhlou srdeční smrt. JP a KS se na této práci podílely stejným dílem.

Grantová podpora: MZ ČR – RVO (FNOI, 00098892) a IGA\_LF\_2024\_005.

## 29. Nové poznatky v myší termální fyziologii a jejich význam pro biomedicínský výzkum

Škop V<sup>1,2</sup>, Liu N<sup>3</sup>, Xiao C<sup>3</sup>, Chen KY<sup>3</sup>, Hall KD<sup>3</sup>, GavriloVA O<sup>3</sup>, Reitman ML<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>Ústav biochemie a mikrobiologie, VŠCHT, Praha

<sup>3</sup>National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, NIH, Bethesda, MD, USA

**Úvod:** Laboratorní myš je nejčastěji používaným zvířecím modelem v biomedicínském výzkumu, včetně výzkumu aterosklerózy. Její popularita pramení zejména ze snadné genetické manipulace, nízkých nákladů a podobností metabolických drah k člověku. Používání myší však má i svoji stinnou stránku. Přenos myších výsledků na člověka má extrémně nízkou úspěšnost. Jedním z hlavních důvodů proč tomu tak je, jsou rozdíly v termální fyziologii mezi těmito druhy. Abychom zvýšili úspěšnost přenosu výsledků, studovali jsme myší termální fyziologii a její rozdíly vůči lidské. **Metodika:** Termální fyziologii myší v okolních teplotách od 23 do 35 °C jsme studovali pomocí nepřímé kalorimetrie s rychlým vzorkováním, v kom-

binaci s telemetrickým měřením tělesné teploty, elektroencefalografie a elektromyografie. Data byla analyzována pomocí nově vyvinuté metody, která pracuje s individuálními daty a umožňuje identifikaci epizod vysokého nebo nízkého energetického výdeje. **Výsledky:** Myš má zásadní epizodickou fyziologii, ve všech studovaných teplotách bylo období bdění charakterizováno zvýšeným energetickým výdejem, tělesnou teplotou, srdeční činností a fyzickou aktivitou. Těchto epizod má myš přibližně 6 ve světlé (neaktivní) a 6 v temné (aktivní) fázi. Dříve popsáné cirkadiánní změny v myší fyziologii jsou tak dány zejména rozdílnou délkou epizod bdění mezi světlou a temnou fází. Energetická rovnováha je klíčová pro studium obezity, proto nás zajímalo, co způsobuje prudký a velký (někdy až 50%) nárůst energetického výdeje při probuzení. Naše matematické modely ukázaly, že energetický výdej je řízen zejména změnou nastavení tělesné teploty, která je o ~ 1,5 °C vyšší v bdělém stavu a menší úlohu má fyzická aktivita. Podobné výsledky byly nalezeny u samců i samic. **Závěr:** Výsledky ukazují, že na rozdíl od lidské, jsou myší termální fyziologie a energetický výdej řízeny změnami v tělesné teplotě, které jsou organizovány do mnoha krátkých epizod během jednoho dne a synchronizovány s bdělým stavem. Tato informace má zásadní význam pro to, jak jsou myší výsledky interpretovány a přenášeny na lidi, zejména při studiích, u nichž záleží na energetické rovnováze, jako je výzkum obezity.

*Studie byla podpořena programem EXCELES (LX22NPO5104) – Next Generation EU a projektem MZ ČR-RVO (IKEM, IČ 00023001).*

### 30. Sex-differences in triglyceridemic genetic risk scores and risk of myocardial infarction

Todorovová V<sup>1</sup>, Hubáček JA<sup>1,2</sup>, Adámková V<sup>2</sup>, Staněk V<sup>2</sup>, Vrablík M<sup>1</sup>, Šatný M<sup>1</sup>

<sup>1</sup>3<sup>rd</sup> Department of Internal Medicine – Department of Endocrinology and Metabolism, The General University Hospital and 1<sup>st</sup> Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic

<sup>2</sup>Center for Experimental Medicine, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic

**Background:** Increased plasma triglyceride (TG) levels are an independent risk factor for the development of atherosclerotic cardiovascular disease, including myocardial infarction (MI). Final TG levels are influenced by both environmental (such as dietary habits or physical activity) and genetic factors. **Objective:** To focus on potential sex-differences in the genetic determination of MI using the genetic risk score (GRS). **Design:** Single nucleotide polymorphisms (SNP) within 10 genes (GCKR, APOE, APOA5, CAPN3, NAT2, FRMD5, TYW1B, LPL, CYP26A1 and CILP2) have been genotyped in controls (890 males and 1341 females) and MI patients (913 males and 680 females). Only adults aged between 18 and 65 years at the time of examinations have been included. Based on the comparisons of individual SNPs, male-specific (mGRS) and female-specific (fGRS) GRSs have been created. **Results:** With two exceptions (APOA5 and GCKR), SNPs were associated with an increased risk of MI with P between 0.01 and 0.1 in either males, females or both. However, for five genes (CAPN3, FRMD5, TYW1B, LPL, and CILP2), the risk alleles differed between males and females. Regardless of the type of comparison, fGRS was not associated with an increased risk of MI in females and was not informative in males. Males with mGRS values more than 6 were at increased risk of MI (OR; 95% CI = 1.85; 1.34–2.56; P < 0.0005) when compared with subjects with mGRS 3 or less. mGRS was not informative for females (OR; 95% CI = 0.84; 0.57–1.25; P = 0.40). **Conclusions:** The genetic risk of increased TG seems to be associated with an increased risk of MI only in males. Sex-differences need to be taken into account and sex-specific GRSs need to be created to estimate the genetic risk of MI associated with triglycerides.

*Supported by MH CZ – DRO („Institute for Clinical and Experimental Medicine – IKEM, IN 00023001“) and by MH CZ – DRO („General University Hospital in Prague – GUH, IN 00064165“).*

### 31. Effect of glipizide on the expression and function of endoglin and related biomarkers of endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus

Vašinová M, Tripská K, Nachtigal P

Department of Biological and Medical Sciences, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University, Czech Republic

Endoglin (Eng) is a membrane glycoprotein expressed in vascular endothelium and it is associated with the development of endothelial dysfunction and inflammation. Given its potential therapeutic effects on vascular function, this study aimed to investigate how glipizide, an antidiabetic drug used in the treatment of type 2 diabetes mellitus, affects the expression and function of endoglin and biomarkers of endothelial dysfunction in human coronary artery endothelial cells from patients with type 2 diabetes mellitus. The objective of this study was to examine the effect of glipizide on the expression and function of endoglin, transcription factors, and related biomarkers of endothelial dysfunction. Additionally, soluble endoglin (sEng) levels and monocyte adhesion to endothelial cells were analyzed. Human coronary artery endothelial cells from patients with type 2 diabetes mellitus (D-HCAECs) passage 6, were cultured in EGM-2 media with appropriate supplements and 10 % FBS until reaching 90% confluence. Cells were pretreated with 200  $\mu$ M glipizide at various time points. Endoglin and biomarkers of endothelial dysfunction were measured using flow cytometry. THP-1 monocyte adhesion to endothelial monolayer was also assessed using flow cytometry. Levels of sEng were measured by ELISA, and mRNA expression of endoglin, its transcription factors, and inflammatory markers were determined by PCR. Premedication with 200  $\mu$ M glipizide resulted in a decrease in endoglin expression after 24 and 48 hours. An increase in the expression of the adhesion molecule ICAM-1 was observed after 24 hours. Additionally, mRNA expression of the transcription factors Sp1 and HIF-1, as well as the inflammatory marker CCL2, was reduced after 16 hours of premedication with 200  $\mu$ M glipizide. In contrast, increased mRNA expression of ICAM-1 and E-selectin was observed following 8 hours of premedication. Under the tested conditions, glipizide had no significant effect on monocyte adhesion or sEng formation. Glipizide was found to influence the expression of endoglin, and related adhesion molecules and markers associated with endothelial dysfunction. The reduction in endoglin expression suggests the potential therapeutic role of glipizide in regulating vascular function. Further detailed in vitro and in vivo studies are required to fully understand and confirm the effects of glipizide on endoglin and other aspects of endothelial dysfunction.

Supported by The Charles University Grant Agency (GA UK, 288322).

### 32. Imunitní systém a chronický stres – protihráči hypolipidemické farmakoterapie

Vitásková M<sup>1</sup>, Vydálková J<sup>2</sup>, Adámková V<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pracoviště preventivní kardiologie IKEM, Praha

<sup>2</sup>Ambulance klinické imunologie a alergologie PLM IKEM, Praha

**Úvod:** Fungování lidského těla je komplexní a jedinečné a lze je přirovnat k orchestru, v němž falešné tóny jednoho z nástrojů naruší celkové vyznění díla. Tak jako se uplatňují faktory vnitřní a vnější, tak kromě lipidy indukované imunitní odpovědi v periferních tkáních hraje svoji roli i celkové nastavení imunitního systému a samozřejmě i případná celková zánětlivá reakce. **Charakteristika souboru:** Ve skupině pacientů léčených inhibitory proprotein konvertázy subtilizin kexinového typu 9 (PCSK9i) může být tato léčba neúčinná, a to z různých důvodů a po odlišné době podávání. V tomto sdělení prezentujeme 2 případy, u nichž nebyla touto léčbou udržena, resp. dosažena cílová koncentrace LDL-cholesterolu, a to bez zdánlivě zjevných a měřitelných příčin.

1. Několikaletá léčba PCSK9i: 64letý polymorbidní pacient se smíšenou dyslipidemií a imunodeficiencí s převahou poruch protilátek zahájil užívání PCSK9i dne 19. 9. 2022. Z důvodu nadlimitní koncentrace sérových triacylglycerolů nebylo možné hodnotit koncentraci LDL-cholesterolu a pro kontrolu účinnosti léčby jsme proto použili koncentraci nonHDL-cholesterolu, vstupní hodnota byla 4,1 mmol/l. Po období účinné léčby byla dne 9. 9. 2024 koncentrace nonHDL-cholesterolu 3,5 mmol/l, a to bez zjevných příčin. Proto bylo podávání PCSK9i ukončeno a byla zahájena léčba inkalisiranem.

2. Několikaměsíční léčba PCSK9i: 46letý pacient se smíšenou dyslipidemií a s chronickým koronárním syndromem zahájil aplikaci PCSK9i dne 2. 3. 2023 při koncentraci LDL-cholesterolu 3,6 mmol/l. Při kontrole dne 19. 6. 2023 byla koncentrace LDL-cholesterolu 3,2 mmol/l a léčbu PCSK9i jsme pro neúčinnost ukončili. Manželka pacienta v březnu 2023 podala

žádost o rozvod, díky čemuž byl pacient ve velmi špatném psychickém stavu. Následně nasazená léčba inklisiranem vedla ke snížení koncentrace LDL-cholesterolu na 2,8 mmol/l.

**Závěr:** Stejně jako je každý pacient jedinečný, tak i průběh léčby PCSK9i nemusí probíhat vždy stejně. Při biologické léčbě monoklonálními protilátkami může chronický stres výrazně ovlivnit její účinnost stejně jako to může nastat v terénu imunodeficitu předem známého. Předsazení hypolipidemické terapie až na úroveň nukleových kyselin ve formě léčby na bázi siRNA může pomoci.