

Pokud dojde k poškození nebo buněčné smrti transplantované tkáně, dochází k uvolnění dárcovské DNA do cirkulace příjemce, tzv. donor derived cell-free DNA (ddcfDNA). Vyšší hladiny ddcfDNA v plazmě příjemce mohou být využity jako citlivý biomarker stavu transplantovaného orgánu. Technologie digitální kapkové PCR (ddPCR) umožňuje absolutní kvantifikaci cílové sekvence DNA. Cílem studie byla validace ddPCR při časně diagnostice rejekce štěpu. **Metodika:** Do studie byly vybrány vzorky pacientů, u kterých byla endomyokardiální biopsií potvrzena rejekce srdečního štěpu. Celkově bylo analyzováno 364 vzorků DNA izolované z aortální tkáně (dárce + příjemce) odebrané při Tx, a vzorky cfDNA (N = 4) izolované z plazmy pacientů po Tx srdce. Pomocí fluidigm mikrofluidních čipů byl proveden skrining 48 SNP variant pro rozlišení genotypu příjemce vs dárce. Pomocí ddPCR jsme kvantifikovali frakce cfDNA. **Výsledky:** Z analýzy byli vyloučeni všichni heterozygoti (příjemci = 39 %; dárce = 38,3 %). Odlišní homozygoti mezi příjemcem vs dárce byli zastoupeni v průměru $3,7 \pm 3,1$. U 39 párových vzorků (22,2 %) nebyl nalezen ani 1 odlišný homozygot ze 48 variant. Pro optimalizaci a validaci metody ddPCR byli vybráni 2 jedinci po Tx s prokázanou rejekcí, u kterých byl detekován odlišný genotyp ve variantě *rs10228737*. Analýzou ddPCR jsme zjistili nárůst počtu kopií cfDNA dárce v plazmě pacienta s prokázanou rejekcí štěpu. **Shrnutí:** Nová neinvazivní metoda ddPCR využívající plazmu jako tekutou biopsii umožňuje časnou a přesnou diagnózu rejekce Tx-orgánu. Výsledky pilotní studie je třeba ověřit na větším počtu pacientů.

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. NU20-06-00061. Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena.

23PS Gen pro FTO ovlivňuje riziko vzniku akutního koronárního syndromu v závislosti na pohlaví

Hubáček JA, Staněk V, Adámková V, Dlouhá D, Mrázková J, Mesányová J, Gebauerová M, Kettner J, Kautzner J, Piřha J

Centrum experimentální medicíny, IKEM, Praha

Úvod: Aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění je nejčastější příčinou úmrtí v průmyslově vyspělých zemích. Všechny jeho tradiční rizikové faktory mají své genetické komponenty a jejich proporce se pohybují mezi 30–60 %. Gen pro FTO (fat mass and obesity related gene, demetyláza nukleových kyselin) a jeho varianty v prvním intronu byly rozpoznány jako důležitý rizikový faktor vzniku kardiovaskulárního onemocnění aterosklerotického původu u mužů. Data pro ženskou populaci však chybějí. **Metodika:** FTO varianta *rs17817449* (G C) byla analyzována u 1 113 mužů a 1 354 žen (věk do 65 let) z běžné populace (studie post-MONICA) a u 1 755 mužů a 740 žen (věk do 65 let muži, do 75 let ženy) s akutním koronárním syndromem (AKS). **Výsledky:** V porovnání s běžnou populací se GG-homozygoti častěji vyskytují mezi muži s AKS (21,2 % vs 15,9 %, $P = 0,0005$; OR 1,42; 95% CI 1,16–1,72); u žen tento rozdíl nalezen nebyl (18,4 % vs 18,3 %, $P = 0,99$; OR 1,00; 95% CI 0,79–1,26). Výsledky se významně nezměnily po adjustaci na BMI a status „diabetik“. Z rizikových faktorů AKS je FTO-variabilita spojena s hodnotami BMI a diabetem, ale ne s hodnotami plazmatického cholesterolu, triglyceridů, krevního tlaku nebo kouřáctvím. **Závěr:** Úloha FTO varianty *rs17817449* v determinaci AKS výrazně závisí na pohlaví; zatímco u mužů mají GG-homozygoti relativní riziko AKS vyšší o přibližně 40 %, u žen žádné zvýšení rizika pozorováno nebylo.

24PS Empagliflozin zmírňuje metabolické poruchy spojené s rozvojem nealkoholické jaterní steatózy

Malínská H¹, Hüttl M¹, Marková I¹, Miklánková D¹, Zapletalová I², Poruba M², Haluzík M¹, Vaněčková I³

¹Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

²Ústav farmakologie LF UP v Olomouci

³Fyziologický ústav AV ČR, Praha

Úvod: NAFLD – jaterní manifestace metabolického syndromu a nezávislý kardiovaskulární rizikový faktor, se vyskytuje u 50 % obézních a 70 % diabetiků. Poruchy metabolismu lipidů spojené s rozvojem jaterní steatózy jsou rovněž přítomny u neobézních osob a u prediabetických stavů. Posledních studie upozorňují, že podání perorálních antidiabetik – SGLT2-inhibitorů může snižovat obsah lipidů v játrech u diabetických i nediabetických pacientů, a to nezávisle na jejich antidiabetických účincích. Přesný mechanismus jejich vlivu na lipidový a sacharidový metabolismus v játrech znám není. **Cílem** studie bylo sledovat vliv podávání SGLT2-inhibitoru – empagliflozinu u neobézního prediabetického modelu na metabolické poruchy spojené s rozvojem nealkoholické jaterní steatózy. **Metodika:** Metabolické účinky empagliflozinu jsme sledovali u here-

ditárně hypertriglyceridemických potkanů – neoběžného modelu metabolického syndromu s inzulinovou rezistencí, zhoršenou glukózovou tolerancí a akumulací lipidů v játrech. Empagliflozin byl podáván 8 týdnů v dávce 10 mg/kg/den. **Výsledky:** Léčba empagliflozinem u prediabetického modelu vedla v játrech ke snížení akumulace jak neutrálních lipidů triacylglycerolů (-18 %; $p < 0,01$), tak lipotoxických intermediátů diacylglycerolů (-39 %; $p < 0,001$). Koncentrace cholesterolu v játrech ovlivněny nebyly. Snížení ukládání lipidů v játrech doprovázelo významné ovlivnění relativní exprese enzymů (SCD-1, FAS) a transkripčních faktorů (SREBP1, PPAR), které se uplatňují v procesu lipogeneze. Naopak exprese genů zapojených do oxidace lipidů ovlivněny nebyly. V mechanismu příznivého účinku empagliflozinu by se mohly uplatnit změny relativních expresí proteinů cytochromu P450, zejména zvýšení CYP2E1 a snížení CYP4A a CYP1A1. Ke snížení lipogeneze a zmírnění oxidačního stresu v játrech může přispět také zvýšená mRNA exprese transkripčního faktoru Nrf2 ($p < 0,05$). Empagliflozin dále snížil hladiny fetuinu-A (-30 %; $p = 0,01$), důležitého hepatokin, který může zvyšovat inzulinovou senzitivitu v játrech i periferních tkáních. **Závěr:** V mechanismu příznivého účinku empagliflozinu na lipidový metabolismus v játrech se může uplatnit snížení exprese genů zapojených do lipogeneze, změny exprese cytochromu P450 i zvýšení transkripčního faktoru Nrf2. Pozorované změny v lipidovém metabolismu byly doprovázeny ovlivněním hladin cirkulujících hepatokinů a mohou přispívat ke zmírnění účinků NAFLD v časných stádiích rozvoje a před manifestací diabetu.

25PS Zhoršený metabolismus lipidů a cytochromu P450 v játrech předchází dyslipidemií v séru u postmenopauzálního metabolického syndromu

Marková I¹, Hüttl M¹, Mikláňková D¹, Zapletalová I², Poruba M², Malínská H¹

¹Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

²Ústav farmakologie LF UP v Olomouci

Úvod: Menopauza je často doprovázena nárůstem tělesné hmotnosti, přírůstkem viscerálního tuku, inzulinovou rezistencí, jaterní steatózou a dysregulacemi lipidového a glukózového metabolismu. Tyto poruchy provází metabolický syndrom (MS), jehož prevalence je výrazně vyšší v postmenopauzálním období než u žen ve fertilní fázi života. **Cíl:** Pro objasnění mechanismů rozvoje těchto poruch v jejich raných fázích vývoje jsme sledovali vliv ztráty ovariálního cyklu na inzulinovou senzitivitu tkání, glukózový a lipidový metabolismus a jaterní steatózu. **Metodika:** Samicím potkanů kmene Wistar byla ve věku 8 týdnů chirurgicky provedena bilaterální ovariectomie (W-OVX), kontrolám sham operace. Následující 4 měsíce, během nichž se u W-OVX-potkanů rozvíjely poruchy spojené s postmenopauzálním MS, byly samice krmeny standardní dietou ad libitum, byl měřen příjem potravy a sledována tělesná hmotnost. **Výsledky:** W-OVX-samice vykazovaly o 9 % vyšší příjem potravy ($p < 0,01$), vyšší tělesnou hmotnost ($p < 0,05$) a množství viscerálního tuku ($p < 0,05$), zvýšenou koncentraci leptinu v cirkulaci ($p < 0,001$) a inzulinovou rezistenci svalové i tukové tkáně v porovnání s kontrolami. Sérové koncentrace glukózy, inzulinu, adiponektinu i hs-CRP stejně jako glukózová tolerance se mezi skupinami nelišily. Ovariectomie vedla k nadměrnému ukládání triacylglycerolů (TAG) do jater ($p < 0,001$), přestože sérové koncentrace TAG i cholesterolu nebyly zvýšeny. Zvýšená exprese CYP2E1 a snížená aktivita CYP4A v játrech se mohou podílet na snížené oxidaci mastných kyselin a jaterní steatóze pozorované u W-OVX. Zvýšená hladina reaktivního dikarboxylu metylglyoxalu ($p < 0,01$) a zhoršený poměr GSH/GSSG – indikátoru oxidačního stresu u W-OVX v játrech doprovázené zvýšenými hladinami AST a GGT ukazují na zhoršený oxidační i dikarboxylový stres, který se podílí na patogenezi jaterní steatózy. **Závěr:** Zhoršený metabolismus lipidů v játrech hraje důležitou roli v časných fázích postmenopauzálního MS. Tyto změny předchází zvýšení TAG a cholesterolu v séru i zhoršení glukózové tolerance. Zvýšený obsah TAG v játrech a porušená regulace některých izoforem CYP 450 spolu se zvýšeným oxidačním i dikarboxylovým stresem se mohou podílet na rozvoji jaterní steatózy.

26PS Využití chytrých hodinek ke kardiorehabilitaci pacientů po infarktu myokardu: pilotní výsledky studie SmartRehab.

Mrázková J¹, Suchánek P¹, Svoboda J², Wohlfahrt P³

¹Laboratoř pro výzkum ateroskleróz IKEM, Praha

²Oddělení datového centra IKEM, Praha

³Klinika kardiologie IKEM, Praha

Úvod: Důležitým cílem kardiorehabilitace u pacientů po infarktu myokardu (IM) je zvýšení fyzické aktivity a kondice. Vzhledem k omezené dostupnosti kardiorehabilitačních programů sledujících tyto cíle v ČR je nutné hledat nové přístupy. **Cílem** randomizované studie SmartRehab je ověřit vliv kardiorehabilitace založené na využití chytrých hodinek ke zvýšení funkční