

1. Raziskovalna organizacija:

Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta

2. Ime in priimek mentorja:

prof. dr. Damjana Rozman

3. Področje znanosti iz šifranta ARRS:

Medicina – metabolne in hormonske motnje

4. Kontaktni e-naslov mentorja:

damjana.rozman@mf.uni-lj.si

5. Kratak opis programa usposabljanja:

Sistemski pristopi k nealkoholnim boleznim jeter: vpogled preko s holesterolom povezanih poti

Nealkoholna (maščobna) bolezen jeter (NAFLD) predstavlja skupino večfaktorskih bolezni in je prevladujoče jetrno obolenje na svetu. Zaradi epidemije debelosti in diabetesa se njena razširjenost dramatično povečuje. Bolezenski spekter se razteza od enostavne zamaščenosti do steatohepatitisa (NASH) z različnimi stopnjami vidne zamaščenosti, ki lahko preide v cirozo in hepatocelularni karcinom (HCC) (pregled v Naik 2013, PMID 23346097). Do sedaj je znano le malo genov, katerih polimorfizmi bi v različnih populacijah sovpadali z NAFLD, najznačilnejši so polimorfizmi gena *PNPLA3*. Izsledki naših in drugih raziskav nakazujejo, da bi lahko jetrna sinteza holesterola pomembno prispevala k NAFLD. S pomočjo *Cre-loxP* tehnologije smo razvili transgeni mišji model, pri katerem smo pogojno izbili gen *Cyp51* iz sinteze holesterola samo v jetrih (LKO), saj je popolno izničenje gena embrionalno smrtno (Keber 2011, PMID 21705796). Rezultati do sedaj narejenih analiz so pokazali, da to izbitje vodi v huda patološka stanja jeter, ki se pomembno razlikujejo glede na prehrano, krvne vrednosti maščob in jetrni transkriptom pa so odvisni od spola.

Cilj doktorskega dela je s pomočjo mišjega modela z izbitim genom *Cyp51* v jetrih ovrednotiti funkcijske povezave med genotipom in fenotipom LKO miši in bolnikov NAFLD obeh spolov ter oceniti pomembnost prispevka omrežja holesterola pri poškodbi jeter oziroma lipotoksičnosti pri človeku.

Izvirnost. Predpostavljamo, da je NAFLD obolenje širšega omrežja, kjer okvare več entitet in presnovnih poti skupaj z dejavniki okolja (npr. prehrana) privedejo do bolezni. Verjamemo, da omrežje holesterola predstavlja enega od ključnih (prezrtih) dejavnikov spolnega dimorfizma bolezni jeter,

Metodologija in delovni načrt. Jetra, plazma in druga tkiva pridobljena iz *Cyp51* LKO miši obeh spolov, 8 živali na skupino, ki so bile 16 tednov hranjene s tremi dietami (standardna in zahodna dieta z ali brez 1,25 % holesterola), so že na voljo. V okviru doktorskega dela bomo dokončali biokemijsko opredelitev tkiv miši LKO. V sodelovanju s Pediatrično kliniko UKC in Outpatient Clinics na Dunaju bomo imeli dostop do kliničnih podatkov in DNA pacientov z različnimi oblikami NAFLD. Dodatne analize v okviru doktorata bodo vključevale genotipizacijo z NAFLD povezanih genov ter globoko sekvenciranje z analizo transkriptoma in proteoma na izbranih biopsijah jeter ter različne računske pristope za obdelavo podatkov, njihovo integracijo in interpretacijo.