**Studium vlivu polysubstituovaných pyrimidinů na expresi genů spojených se zánětlivou reakcí**

Hájek M.1, Kužmová E.1, Šmídková M.1, Kolman V.1, Zídek Z.2, Jansa P.3

*1Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, v.v.i., Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha, hajek@uochb.cas.cz*

*2Ústav experimentální medicíny AV ČR, v.v.i., Vídeňská 1083, 142 20 Praha, zidekz@biomed.cas.cz*

*3Gilead Sciences, Inc, 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, jansa@uochb.cas.cz*

Některé nové látky ze skupiny polysubstituovaných pyrimidinů zmírňují průběh experimentálního střevního zánětu vyvolaného dextransulfátem sodným (DSS). V systému *in vitro* bylo prokázáno, že zástupce této skupiny látek, PJ-32A, významně snižuje expresi genů spojených se zánětlivou reakcí prostřednictvím inhibice NF-B a JAK2/STAT1 signálních drah. Cílem této práce bylo pomocí microarray analýzy stanovit vliv PJ-32A na expresi klíčových cytokinů a enzymů metabolických drah vedoucích k zánětlivé odpovědi v modelové buněčné linii myších makrofágů J774A.1. Celogenomové expresní profilování bylo provedeno mikročipovou technologií ve firmě Generi Biotech v Hradci Králové. Vzorky byly hybridizovány na 2 skla Agilent 4x44K v duplikátech s vzájemně opačným barvením. Tímto způsobem byly porovnány expresní profily nestimulovaných makrofágů, makrofágů 4 hodiny po aktivaci LPS/IFN-, aktivovaných makrofágů po 4 hodinovém působení 10 M PJ-32A a nestimulovaných makrofágů po 4 hodinovém působení 10 M PJ-32A. Výsledky byly zpracovány v programovacím prostředí R s využitím softwarového balíčku LIMMA. Diferenciálně exprimované geny byly analyzovány v programu MultiExperiment Viewer 4.9 a dále vyhodnoceny pomocí webové aplikace DAVID Bioinformatics Resources 6.7. Analýzou genové ontologie bylo zjištěno, že v souboru genů, jejichž exprese byla u aktivovaných makrofágů testovanou látkou snížena, jsou významně zastoupeny geny, jejichž produkty se podílí na imunitní odpovědi (GO:0006955), aktivitě cytokinů (GO:0005125), aktivitě chemokinů (GO:0008009) a chemotaxi (GO:0006935). Z hlediska lokalizace jsou mezi nimi výrazně zastoupeny geny, jejichž produkty jsou součástí extracelulárního prostoru (GO:0005615). Z analýzy zapojení produktů inhibovaných genů do buněčných drah vyplynulo, že nejvíce zastoupená je signální dráha spojená s interakcí cytokinů a jejich receptorů. Ze získaných dat budou vybrány zajímavé geny, u kterých bude studován biologický význam jejich regulace zvláště ve vztahu k ovlivnění migrace prozánětlivých leukocytů do místa zánětu. Protizánětlivý účinek PJ-32A bude následně ověřen na experimentálním modelu myší ulcerózní kolitidy imunohistochemickým stanovením míry infiltrace střevní stěny zánětlivými buňkami.