

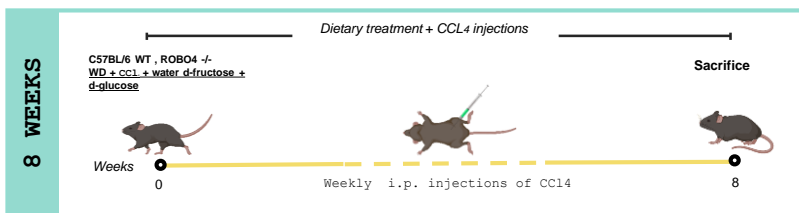
# P.29. ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΙΑ ROBO4 ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΑΠΟΡΡΥΘΜΙΣΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΕΠΑΓΟΜΕΝΗ ΑΠΟ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΜΗ-ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΛΙΠΩΔΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

**A.I. Λεγάκη<sup>1</sup>, Γ.Ι. Παπαδόπουλος<sup>1</sup>, Ι.Ι. Μουστάκας<sup>1</sup>, Ρ.Η. Βέλλιου<sup>1</sup>, Α. Χατζηγεωργίου<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Εργαστήριο Πειραματικής Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

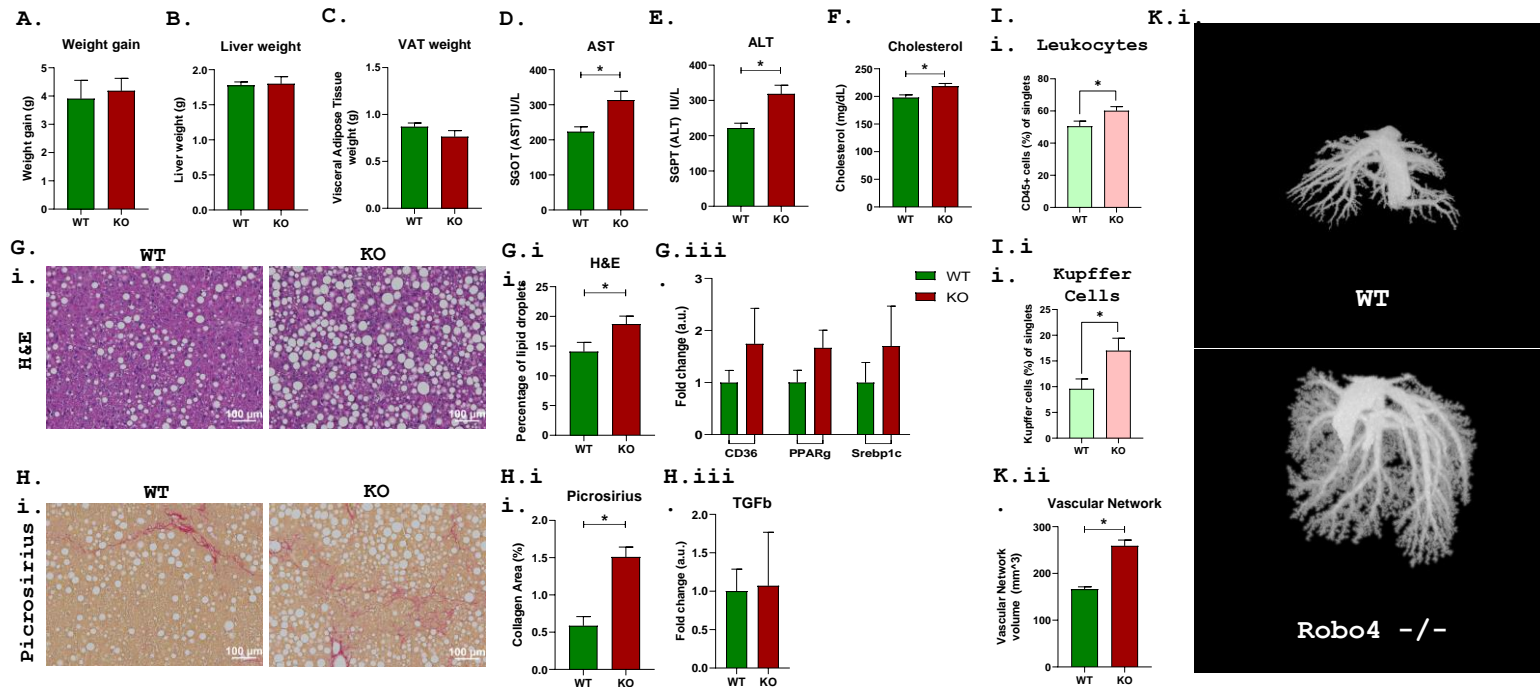
**Σκοποί:** Δεδομένης της σημασίας του ενδοθηλίου στη μεταβολική νόσο, η παρούσα μελέτη αποσκοπεί στο να προσδιορίσει τον ρόλο του Robo4, ενός διαμεμβρανικού υποδοχέα που εκφράζεται ειδικά στα ενδοθηλιακά κύτταρα και συμμετέχει στη ρύθμιση των παθολογικών και φυσιολογικών συμπεριφορών των ενδοθηλιακών κυττάρων κατά την επαγόμενη από παχυσαρκία Μη-Αλκοολική Λιπώδη Νόσο του Ήπατος (ΜΑΛΝΗ) και τη μεταβολική απορρύθμιση.

**Μέθοδοι:** Καινοτόμα πειραματικά μοντέλα αναστολής του Robo4 (Robo4<sup>-/-</sup>) και αντίστοιχα C57Bl/6 WT αρσενικά ποντίκια ηλικίας 8-10 εβδομάδων τέθηκαν σε δίαιτα δυτικού τύπου (Western Diet), η οποία είναι υψηλή σε λιπαρά, φρουκτόζη και χοληστερόλη, σε συνδυασμό με νερό υψηλής συγκέντρωσης σακχάρων (φρουκτόζη και γλυκόζη) και με χορήγηση χαμηλής δόσης εβδομαδιαίου ενδοπεριτοναϊκού τετραχλωράνθρακα (CCl<sub>4</sub>) για το συνολικό διάστημα 8 εβδομάδων.



Πραγματοποιήθηκε φαινοτυπικός, ιστολογικός και βιοχημικός χαρακτηρισμός της ΜΑΛΝΗ και στις δύο ομάδες. Επιπλέον, αναλύθηκε το ποσοστό των ενδοηπατικών λευκοκυττάρων και μακροφάγων με τη χρήση κυτταρομετρίας ροής (Fluorescence-activated cell sorting), καθώς και αξιολόγηση των επιπέδων γονιδιακής έκφρασης για μοριακούς δείκτες σχετιζόμενους με τη στεάτωση και την ίνωση στους ηπατικούς ιστούς των υπό μελέτη πειραματοζώων. Έλεος, καθώς η μελέτη εστιάζει στο ηπατικό αγγειακό δίκτυο λόγω της σημαντικής εμπλοκής του στη μεταβολική απορρύθμιση που σχετίζεται με τη ΜΑΛΝΗ, χρησιμοποιήθηκε μια μη επεμβατική *in vivo* τεχνική απεικόνισης (μικροτοπολογιστική τομογραφία μCT) για να αξιολογηθεί η αρχιτεκτονική και η πυκνότητα του αγγειακού δικτύου και η αγγειογένεση στους ηπατικούς ιστούς των δύο ομάδων.

## Αποτελέσματα:



Η ανεπάρκεια του υποδοχέα Robo4 οδήγησε σε εκτενέστερη βλάβη των ηπατοκυττάρων κατά τη διάρκεια της ΜΑΛΝΗ, όπως υποστηρίζεται από αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών στην κυκλοφορία (D-F). Επιπλέον, τα δεδομένα ιστολογικής ανάλυσης αποκάλυψαν αυξημένη παρουσία ηπατικής στεάτωσης (G.i, G.ii) και ίνωσης (H.i, H.ii) σε ποντίκια Robo4<sup>-/-</sup> σε σύγκριση με ποντίκια WT, το οποίο υποστηρίζεται και από τα ανεβασμένα επίπεδα έκφρασης γονιδίων σχετιζόμενων με τη στεάτωση (G.iii) και την ίνωση (H.iii). Ακόμη τα Robo4<sup>-/-</sup> ποντίκια παρουσίασαν αυξημένη διήθηση λευκοκυττάρων και μακροφάγων (Kupffer cells) στο ήπαρ κατά τη διάρκεια της ΜΑΛΝΗ σε σχέση με τα WT, υποδηλώνοντας υψηλή παρουσία ηπατικής φλεγμονής (I.i, I.ii). Τα αποτελέσματα της μη επεμβατικής *in vivo* τεχνικής μCT έδειξαν πως τα Robo4<sup>-/-</sup> ποντίκια παρουσίασαν αυξημένη πυκνότητα ηπατικού αγγειακού δικτύου και αγγειογένεση (K.i, K.ii).

**Συμπεράσματα:** Ο Robo4 υποδοχέας φαίνεται να έχει πρωτεύουσα σημασία στη ρύθμιση της μεταβολικής ομοιόστασης στην επαγόμενη από παχυσαρκία ΜΑΛΝΗ, ενεργώντας προστατευτικά με τρόπο εξαρτώμενο από το ενδοθήλιο.

## Στοιχεία Επικοινωνίας:

Αίγλη-Ιωάννα Λεγάκη, MSc / [elinalegaki@med.uoa.gr](mailto:elinalegaki@med.uoa.gr)  
Αντώνιος Χατζηγεωργίου (MD, PhD) / [achatziq@med.uoa.gr](mailto:achatziq@med.uoa.gr)

## Χρηματοδότηση:

FONDATION SANTÉ



## Ενδεικτική βιβλιογραφία:

Jones, C. A. et al. Robo4 stabilizes the vascular network by inhibiting pathologic angiogenesis and endothelial hyperpermeability. *Nat. Med.* 14, 448–453 (2008). / Tsuchida, T., et al., A simple diet- and chemical-induced murine NASH model with rapid progression of steatohepatitis, fibrosis and liver cancer. *J. Hepatol.* (2018). / Hadjihambi, A. et al. Novel In Vivo Micro-Computed Tomography Imaging Techniques for Assessing the Progression of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *J. Vis. Exp. JoVE* (2023).