

Abstrakt

Změny obsahu železa patří mezi nejčastější metabolická onemocnění s řadou možných patofyziologických důsledků na různé funkce organismu. Průvodním jevem těchto situací jsou změny v homeostáze cholesterolu s možným přesahem na žlučové kyseliny, tj. zásadních exekutivních a regulačních molekul v metabolismu endobiotik, což může sehrát důležitou roli v přidružených orgánových dysfunkcích. Jelikož existovalo pouze minimum informací o podstatě těchto jevů, cílem této práce se stalo zhodnocení vlivu nadbytku a nedostatku železa na procesy zahrnuté v obratu žlučových kyselin s identifikací zapojených molekulárních mechanismů.

První posuzovanou oblastí bylo hodnocení vlivu nedostatku železa (ID) za použití vhodného potkaního modelu, kdy byl ID navozen specifickou dietou. Prokázán byl výrazný indukční vliv deplece železa jak na klasickou, tak i v alternativní cestu syntézy žlučových kyselin z cholesterolu. Společně s indukcí biliární sekrece cholesterolu proto u ID skupiny docházelo k statisticky významnému poklesu plasmatických koncentrací cholesterolu. Následný choleretický efekt v důsledku zvýšené biliární sekrece žlučových kyselin byl zprostředkován jejich zvýšenou jaterní dispozicí, bez ovlivnění exprese odpovídajících transportérů, což bylo ověřeno kinetickou studií s ³H-taurocholátem. Klinická relevance tohoto zjištění byla poté potvrzena za použití HepaRG lidských jaterních buněk, kde byla detekována upregulace CYP7A1 za podmínek ID. Luciferázové reportérové testy rovněž ukázaly, že ID-zprostředkovaná aktivace CYP7A1 promotoru, je za podmínek použití chelátorů železa indukována nezávisle na aktivaci farnesoidního X (FXR), pregnanového X (PXR) nebo jaterního X (LXR α) receptoru.

Druhou posuzovanou oblastí bylo hodnocení homeostázy žlučových kyselin a cholesterolu při přetížení železem. Opakovanou intraperitoneální aplikací železa se podařilo obejít absorpční bariéru GITu pro železo. Tím se dosáhla kumulace železa (IO) v játrech. IO významně snížil tok žluči v důsledku snížení biliární sekrece žlučových kyselin. Tento pokles byl spojen se sníženou expresí Cyp7a1 a sníženou expresí Bsep transportéru zodpovědného za sekreci žlučových kyselin do žluči. Navzdory významně snížené biliární sekreci však u IO zvířat nedošlo ke změně celkového obsahu žlučových kyselin ve stolici v důsledku jejich zvýšené střevní přeměny na špatně absorbovatelnou kyselinu hyodeoxycholovou. Navíc IO zvyšoval koncentrace cholesterolu v plazmě, což odpovídá snížené expresi Cyp7a1 a zvýšené expresi HmgCR, enzymu určujícímu rychlost syntézy cholesterolu *de novo*.

Z výsledků této dizertační práce vyplývá, že snížený i zvýšený obsah železa v játrech má komplexní účinek na tvorbu žluče a homeostázu žlučových kyselin a cholesterolu. Klíčovou rolí v těchto účincích hraje modulace Cyp7a1, hlavního enzymu v procesu syntézy žlučových kyselin. Důležité jsou však i paralelní změny v jaterním vychytávání, syntéze a biliární sekreci cholesterolu. Tato zjištění přispívají k poznání patofyziologie klinicky často se vyskytujících situací se změněným obsahem železa v organismu, jakými jsou např. nedostatek železa vznikající zejména během jeho zvýšených ztrát nebo nadměrné potřeby během těhotenství a nadměrná jaterní kumulace provázející ztukovatění jater během obezity.