

Předkládaná práce se zabývá významem meziproductů biosyntetické a katabolické dráhy cholesterolu. Cílem první části práce bylo zjistit, zda statiny (inhibitory HMG-CoA reduktasy) mají protinádorový účinek a zda se účinky jednotlivých statinů liší. Druhá část práce je zaměřena především na využití 7 α -hydroxycholest-4-en-3-onu (C4), nadějného markeru aktivity cholesterol 7 α -monooxygenasy (CYP7A1) a malabsorpce žlučových kyselin.

Na experimentálním modelu adenokarcinomu pankreatu jsme potvrdili protinádorové účinky statinů. Ty se však mezi jednotlivými statiny v závislosti na jejich fyzikálně-chemických vlastnostech značně lišily. Naše data ukazují, že nejpravděpodobnějším (i když ne jediným) mechanismem protinádorového účinku statinů je snížení prenylace signalizačních proteinů, převážně Ras protoonkogenu.

Podářilo se nám zavést spolehlivou metodu stanovení C4 a s její pomocí prokázat, že -203A>C polymorfismus v genu kódujícím CYP7A1 může ovlivňovat její aktivitu, že za diurnální variabilitou aktivity CYP7A1 pravděpodobně stojí insulin a že insulinová rezistence u pacientů s nealkoholovou steatosou jater dochází k poškození zpětnovazebé inhibice CYP7A1, která může následně přispět k progresi onemocnění. Konečně jsme demonstrovali důležitost laboratorního stanovení malabsorpce žlučových kyselin u pacientů s Crohnovou chorobou.