

Abstrakt

Identifikace a funkční charakterizace řady přenašečových systémů na sinusoidální a kanalikulární membráně hepatocytů významně přispěly k objasnění molekulární podstaty dědičných hyperbilirubinemií. Porucha regulace hepatobiliárních transportních systémů se rovněž podílí na vzniku žloutenky u mnoha získaných jaterních chorob. Předkládaná práce rozšiřuje současné znalosti metabolické dráhy degradace hemu s důrazem na nové poznatky o mechanismu transportu bilirubinu v hepatocytech, vyplývající z objasnění molekulární podstaty Rotorova syndromu.

První předkládaná práce se zabývá antioxidačním působením bilirubinu v jaterní tkáni u modelu obstrukční žloutenky. Ve druhé práci jsme v rámci charakterizace nemocných s dědičnými formami konjugované hyperbilirubinémie zachytili několik nových mutací v genu *ABCC2*, jehož deficit podmiňuje Dubin-Johnsonův syndrom. V klíčové třetí práci o Rotorově syndromu jsme ukázali, že příčinou hyperbilirubinémie Rotorova typu je digenní porucha jaterního vychytávání konjugovaného bilirubinu podmíněná deficitem OATP1B1 a OATP1B3. Ukazuje se, že přímo do žluče je secernována pouze část bilirubinu konjugovaného v hepatocytech. Zbytek je nejprve vyloučen do krve prostřednictvím transportéru MRP3 a teprve následně vychytán zpět sinusoidálními transportéry OATP1B1 a OATP1B3. Ve čtvrté práci jsme potvrdili, že při konjugované hyperbilirubinémii provázející pokročilá stádia cholestatických onemocnění jater dochází ke snížení exprese rotorovských transportérů. Dále jsme zjistili, že exprese proteinů OATP1B inverzně koreluje s hladinou konjugovaného i celkového bilirubinu v séru. Je tedy velmi pravděpodobné, že pokles exprese až absence OATP1B1 a OATP1B3 je vedle zvýšení exprese MRP3 dalším mechanismem přispívajícím ke zvýšení konjugované složky hyperbilirubinémie v terminálních stádiích jaterních chorob provázených zejména obstrukčním typem cholestázy.

Klíčová slova: Bilirubin, hyperbilirubinémie, žloutenka, cholestáza