

## Role Nrf2 u vybraných modelů poškození jater

Oxidační stres provází řadu typů poškození jater, včetně jaterní resekce a toxického poškození jater. Dvoutřetinová parciální hepatektomie (PHx) je zavedený model pro studium regenerace jater po resekci. Sledovali jsme vliv epigalokatechingalátu (EGCG), antioxidantu ze zeleného čaje, na časnou fázi regenerace jater po PHx. Samcům potkanů kmene Wistar jsme aplikovali tři dny po sobě vodu pro injekce nebo EGCG, poté potkani podstoupili laparotomii nebo PHx. Zjistili jsme nižší inkorporaci bromdeoxyuridinu, což poukazuje na nižší syntézu DNA, u hepatektomovaných potkanů dostávajících EGCG v dávce 50 mg/kg než u potkanů dostávajících vodu. Aktivita kaspáz 3/7, exprese p-p53 a hladiny tkáňového IL-6 vykazovaly obdobný trend. EGCG v dávce 20 mg/kg tyto účinky neměl.

Další potkaní samci kmene Wistar podstoupili PHx nebo laparotomii. 24 hodin od výkonu byly izolovány hepatocyty a vystaveny různým koncentracím EGCG po dobu 24 hodin. Morfologická kritéria, testy buněčné viability a syntéza albuminu prokázaly toxicitu EGCG od koncentrace 10  $\mu\text{mol/l}$ . Syntéza DNA byla vyšší v hepatocytech izolovaných z potkanů po PHx a inhibována EGCG. Dále jsme zjistili, že EGCG zvyšoval aktivitu kaspáz 3 a 7, zejména v hepatocytech z potkanů po PHx.

Ve druhé části naší studie jsme se zabývali souvislostí mezi genotypem apolipoproteinu E (ApoE) a náchylností myších hepatocytů k toxicitě acetaminofenu (APAP). Nedávno byla popsána rozdílná exprese Nrf2 u myší s genotypy ApoE3 a ApoE4. Nrf2 je transkripční faktor důležitý pro zmírnění oxidačního stresu v játrech a dalších orgánech, a detoxikaci hepatotoxických látek včetně APAP. Porovnávali jsme toxicitu APAP na primární kulturu hepatocytů izolovaných z transgenních myší s lidskou alelou ApoE3 nebo ApoE4 nebo z wild-type (WT) myší. APAP vedl k toxicitě, která byla na dávce závislá ve všech testovaných kmenech. Toxicita byla nejméně vyjádřená u WT myší a nejvíce u ApoE3 myší. Zároveň jsme pozorovali pokles mitochondriálního membránového potenciálu, zejména v případě ApoE3 hepatocytů. Tvorba reaktivních forem kyslíku po 24hodinové inkubaci s 2,5 mmol/l APAP vykazovala nejvyšší nárůst u hepatocytů z ApoE3 myší. Kaspázy 3 a 7 nebyly aktivované expozicí APAP. U hepatocytů z obou transgenních kmenů jsme zjistili akumulaci lipidů, která byla vyšší než u WT kontrol. Exprese Nrf2-dependentních genů byla vyšší u ApoE3 než u ApoE4 hepatocytů.