

ABSTRAKT

Aristolochové kyseliny (AA) jsou lidskými karcinogeny, které rovněž vykazují silné nefrotoxické vlastnosti. Směs AA je obsažena v rostlinách čeledi podražcovitých (*Aristolochiaceae*), které byly a nadále jsou užívány v tradiční medicíně, zejména v Asii. Aristolochové kyseliny se podílí na vzniku dvou typů nefropatií. Jedna z nich dokonce nese označení nefropatie vyvolaná aristolochovou kyselinou (*Aristolochic Acid Nephropathy*, AAN). Druhým onemocněním je balkánská endemická nefropatie (*Balkan Endemic Nephropathy*, BEN). Obě onemocnění jsou doprovázena malignacemi v urotheliální tkáni, které jsou vyvolány karcinogenním působením AA. Zvláštním znakem AAN a BEN je skutečnost, že ne všichni pacienti vystavení působení AA byli postiženi nefropatií a vývojem nádorového onemocnění. Jednou z příčin této skutečnosti mohou být rozdíly v aktivitách a expresních hladinách enzymů biotransformujících AAI, hlavní toxickou složku obsaženou v rostlinném extraktu. Detailní poznání enzymů podílejících se na metabolismu AAI může přispět k objasnění interindividuální vnímavosti vůči AAN, BEN a malignacím. Aristolochová kyselina I je v organismu buď oxidačně detoxifikována anebo redukčně aktivována. Redukční bioaktivace AAI vede ke tvorbě kovalentních aduktů AA s DNA, které resultují ve vznik unikátní transversní mutace AT→TA v tumorovém supresorovém genu *p53*. Oxidační detoxifikace vede k tvorbě 8-hydroxyaristolochové kyseliny I (AAIa), která představuje hlavní detoxifikační metabolit AAI. V předkládané diplomové práci byla studována participace cytochromů P450 (CYP) jak na bioaktivaci, tak i na detoxifikaci AAI potkaními a myšimi jaterními systémy oxidas se smíšenou funkcí. K identifikaci cytochromů P450, které se podílí na metabolismu AAI, byly užity induktory a inhibitory CYP, rekombinantní potkaní cytochromy P450 a též speciální transgenní myší modely. Sledován byl také vliv cytochromu b_5 na detoxifikaci a aktivaci AAI. Tento protein je fakultativní složkou systému oxidas se smíšenou funkcí a může ovlivňovat aktivity cytochromů P450. Výsledky v předkládané diplomové práci potvrzují majoritní roli CYP1A1 a 1A2 v detoxifikaci AAI jak *in vitro*, tak i *in vivo*. Vedle oxidační detoxifikace se CYP1A1/2 za anaerobních podmínek podílí též na redukční aktivaci AAI, která vede ke vzniku reaktivního *N*-acylnitreniového iontu a následně k transversní mutaci AT→TA v genu *p53*.