

ABSTRAKT

Rostlinné alkaloidy aristolochové kyseliny (AA) jsou prokazatelné lidské karcinogeny, které vyvolávají dvě závažná onemocnění ledvin: nefropatii vyvolanou aristolochovou kyselinou (*Aristolochic Acid Nephropathy, AAN*) a Balkánskou endemickou nefropatii (*Balkan Endemic Nephropathy, BEN*). Charakteristickým znakem obou onemocnění je vývoj urotheliálních nádorů (*Upper Urothelial Carcinoma, UUC*). Ačkoliv jsou obě nefropatie vyvolané stejnou látkou, AA, není jejich klinická manifestace zcela totožná. Rozdíly mohou být vysvětleny jak vystavením různým dávkám AA, tak interindividuálními rozdíly v expresních hladinách a aktivitách enzymů, které AA v organismu metabolisují. Detailní znalost těchto enzymů může přispět k objasnění rozdílů v průběhu AAN a BEN a ke snížení rizika spojeného s AA. V předkládané disertační práci byly studovány enzymy, které participují jak na oxidační detoxikaci AAI, hlavní složky přírodní směsi AA, tak na redukční aktivaci, která resultuje v tvorbu aduktů AAI s DNA. V modelu laboratorního potkana byla za využití specifického inhibitoru NAD(P)H:chinonoxidoreduktasy 1(NQO1), dikumarolu, studována její úloha v redukční aktivaci AAI *in vivo*. Oxidační detoxikace AAI, která vede k tvorbě demetylovaného derivátu, AAIA (8-hydroxyaristolochové kyseliny), byla studována za využití indukce cytochromů P450 (CYP) 1A1 a 1A2, enzymů, které tuto reakci nejúčinněji katalysují. Nicméně, CYP1A1/2 mohou rovněž redukčně aktivovat AAI za tvorby aduktů *in vivo* a *ex vivo*. Proto bylo cílem předkládané disertační práce určit, která z obou metabolických drah v organismu převládá. V rámci studie byla rovněž zkoumána aetiologie BEN/UUC, konkrétně vliv dalších suspektních environmentálních faktorů na vývoj tohoto závažného ledvinného onemocnění. V modelovém organismu laboratorního potkana byl studován vliv ochratoxinu A (OTA) na metabolismus AA s cílem zodpovědět otázku, zda může tento nefrotoxický mykotoxin ovlivňovat BEN/UUC vyvolaných působením AA. V našich studiích byl rovněž zkoumán vliv ostatních hypotetických faktorů (iontů toxických kovů a organických látek uvolňovaných z lignitového podloží oblastí s výskytem BEN) na oxidační detoxikaci AAI na AAIA, potažmo na vývoj BEN/UUC. Výsledky získané v disertační práci demonstrují zásadní úlohu NQO1 v bioaktivaci AAI nejen *in vitro*, ale rovněž v podmínkách *in vivo* a majoritní úlohu CYP1A1/2 v oxidační detoxikaci AAI *in vivo*. Výsledky získané ze studie zkoumající aetologii BEN/UUC poprvé ukazují schopnost OTA potenciálně ovlivňovat metabolismus AA, a tím i vývoj BEN/UUC.