

Souhrn

Vliv epigallokatechingalátu na tvorbu žluče

Epigallokatechingalát (EGCG), významný katechin zeleného čaje, působil příznivě u řady experimentálních modelů poškození jater. Jeho efekt na tvorbu žluče a jaterní metabolismus cholesterolu však nebyl dosud zcela objasněn. V předkládané disertační práci byl studován účinek EGCG na tvorbu žluče a homeostázu žlučových kyselin a cholesterolu jak u zdravých potkanů tak u potkanů s intrahepatální cholestázou navozenou podáváním ethinylestradiolu. Podávání EGCG potkanům vedlo ke snížení toku žluče o 23 %. Paracelulární permeabilita a biliární exkrece žlučových kyselin nebyla ovlivněna, zatímco biliární exkrece glutathionu po podávání EGCG byla snížena významně (o 70 %). Stejně tak významné bylo snížení exprese proteinu Mrp2, hlavního transportéru pro glutathion. EGCG výrazně zvýšil biliární exkrece cholesterolu a fosfolipidů. Tyto změny těsně korelovaly se zvýšenou expresí Abcg5/8 (ATP-binding cassette transporter G5/8) a Sr-B1 (scavenger receptor class B type 1) a se sníženou expresí acyl-CoA:cholesterol acyltransferázy (Acat2). EGCG u potkanů rovněž zvýšil plazmatické koncentrace žlučových kyselin. Zatímco exprese hlavních jaterních transportérů žlučových kyselin se nezměnila, exprese Cyp7a1, klíčového enzymu v syntéze žlučových kyselin, byla po podávání EGCG výrazně zvýšena. Zvýšená syntéza žlučových kyselin u těchto zvířat byla také potvrzena zvýšenými plazmatickými hladinami 7 α -hydroxy-4-cholesten-3-onu. EGCG naopak výrazně downreguloval hlavní transportéry žlučových kyselin (Asbt a Osta) a regulační molekuly (Shp a Fgf15) v ileu.

Při současném podávání EGCG s ethinylestradiolem, nevykazoval katechin žádný dodatečný účinek na navozenou cholestázu, ale vedl ke snížení plazmatické hladiny celkového cholesterolu a VLDL cholesterolu. Dále podávání EGCG zabránilo zvýšení hmotnosti jater a kumulaci cholesterolu v játrech, navozené podáváním ethinylestradiolu. Tento účinek byl spojen s odpovídající redukcí exprese Acat2 v játrech.

Tato studie prokázala schopnost EGCG zvýšit plazmatické hladiny žlučových kyselin, zejména prostřednictvím Cyp7a1 upregulace, a snížit produkci žluče prostřednictvím snížení MRP2-závislého toku žluče. EGCG také zvýšilo biliární exkrece cholesterolu prostřednictvím upregulace Abcg5/8 a zabránilo u cholestatických potkanů hromadění cholesterolu v játrech prostřednictvím snížené exprese Acat2. Tato data významně přispívají k současným poznatkům o vlivu EGCG na homeostázu žlučových kyselin a cholesterolu.