

## Abstrakt

Tato práce vychází ze dvou příložených prvoautorských publikací, které se zabývají vlivem přírodních látek rostlinného původu na transkripční aktivitu jaderných a steroidních receptorů a jejich vlivu na expresi cytochromu P450, podrodiny CYP1A. Studovanými látkami jsou anthokyanidiny a stilbeny, patřící do široké kategorie fenolických látek.

Cílem první studie bylo vyhodnotit vliv nejběžnějších anthokyanidinů (kyanidinu, delfinidinu, malvidinu, pelargonidinu a peonidinu) na transkripční aktivitu jaderných a steroidních receptorů. Transkripční aktivita jaderných receptorů: receptor vitamínu D (VDR), retinoidní X receptor (RXR), receptor kyseliny retinové (RAR), pregnanový X receptor (PXR) a thyroideální receptor (TR) a steroidních receptorů: progesteronový receptor (PR), estrogenový receptor (ER), androgenový receptor (AR), glukokortikoidní receptor (GR) byla hodnocena buď pomocí stabilně nebo transientně transfekovaných buněčných linií s luciferázovým reportérovým genem (gene reporter assay). Testy cytotoxicity a gene reporter assay byly provedeny po 24h inkubaci s testovanými anthokyanidiny s rostoucí koncentrací v rozsahu od 10 nM do 50  $\mu$ M. Výsledky experimentů ukázaly, že žádný ze zkoumaných anthokyanidinů v testovaných koncentracích nezpůsobuje významnou změnu v transkripční aktivitě studovaných steroidních receptorů. Avšak transkripční aktivita jaderných receptorů indukovaná modelovým agonistou byla s rostoucí koncentrací anthokyanidinů mírně inhibována.

Cílem druhé studie bylo popsat účinky třinácti různých hydroxy- a methoxystilbenů včetně jejich *cis/trans* isomerů na transkripční aktivitu aryl hydrokarbonového receptoru (AhR) a expresi genů CYP1A v jaterních nádorových buňkách HepG2 a primárních lidských hepatocytech. Byly využity metody, jako gene reporter assay, qRT-PCR, Simple Western blotting pomocí Sally Sue<sup>TM</sup> a electrophoretic mobility shift assay (EMSA). Všechny testované látky aktivovaly AhR, ale jejich účinnosti, potence a profily závislosti účinku na koncentraci se podstatně lišili. Nejsilnějším aktivátorem AhR a induktorem CYP1A1 v HepG2 buňkách byly látky DMU-212 ((E)-3,4,5,4'-tetramethoxystilben), *trans*-piceatanol, *cis*-piceatanol, *trans*-trismethoxyresveratrol a *trans*-pinostilben. DMU-212 a *trans*-trismethoxyresveratrol také indukovali CYP1A1 a CYP1A2 v primárních lidských hepatocytech, na rozdíl od *trans*-piceatanolu, *cis*-piceatanolu a *trans*-pinostilbenu, kde již účinek nebyl pozorován. Na druhou stranu, *trans*-4-methoxystilben byl silným induktorem CYP1A v primárních hepatocytech, ale ne v HepG2 buňkách. Rozdíly mezi účinkem stilbenů v HepG2 buňkách a primárních hepatocytech jsou pravděpodobně způsobeny extenzivní fází I a II metabolismu xenobiotik u primárních hepatocytů. Tato získaná data mohou mít toxikologický význam.