

# **Abstrakt**

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

**Kandidátka:** Mgr. Zuzana Kadová

**Školitel:** Prof. PharmDr. František Štaud, PhD.

**Konzultant:** Prof. MUDr. Stanislav Mičuda, PhD.

**Název dizertační práce:**

## **Vliv modulace zánětu na exkreční mechanismy během intrahepatální cholestázy**

Intrahepatální cholestáza doprovází celou řadu onemocnění a může být vyvolána i některými léčivými. Všechny formy cholestázy jsou spojeny s určitým stupněm zánětu. Cíl této studie byl tedy zaměřen na hodnocení změn v jaterní a ledvinné eliminaci v průběhu různých forem cholestázy, a to především indukované endotoxinem. Současně byla sledována modulace hodnocených procesů vlivem užívaných nebo potenciálních protizánětlivých látek.

Sepse navozená gram-negativními bakteriemi způsobuje akutní ledvinné selhání (AKI) prostřednictvím aktivace imunitní odpovědi, vyvolané lipopolysacharidy (LPS) na jejich povrchu. V této studii jsme se zabývali možností zabránit takovému poškození dvěma účinnými protizánětlivými látkami, dexametasonem a anakinrou, antagonistou na IL-1 receptorech. Biochemické i molekulární znaky renálního poškození byly pozorovány u potkanů, kterým byl aplikován LPS ze *Salmonella typhimurium*, po předchozí premedikaci fyziologickým roztokem, dexametasonem nebo anakinrou. U neléčených endotoxemických potkanů se během 10-ti hodin objevily znaky typické pro renální poškození, charakterizované sníženou glomerulární filtrací, mikroalbuminurií a sníženou tubulární sekrecí azitromycinu, modelového

substrátu pro transportéry Mdr1 a Mrp2. Premedikace oběma imunosupresivy zmírnila všechny tyto znaky typické pro AKI a došlo k obnovení tubulární sekrece azitromycinu na úroveň kontrolních potkanů. Tento účinek byl spojen s up-regulací bazolaterálních transportérů pro organické anionty, ale ne apikálních Mdr1 a Mrp2, které byly paradoxně po aplikaci obou látek sníženy. Dále, dexametazon zvýšil exkreci žlučových kyselin snížením transportéru pro jejich reabsorpci Asbt. U obou látek došlo ke snížení plazmatických koncentrací cytokinů, podílejících se na vzniku zánětu a snížení koncentrace NO, jako odpověď na redukci exprese iNOS v ledvinách a játrech. Dexametazon i anakinra byly schopny zmírnit příznaky AKI a modulovat změny v expresi transportérů zapojených do renálního vylučování léčiv, které byly navozeny aplikací endotoxinu. V této práci jsme prokázali významnou úlohu IL-1 beta pro rozvoj renálního poškození během sepse.

Dalším krokem bylo objasnění změn žlučové exkrece látek, ke kterým dochází během sepse. Hodnotili jsme protektivní vliv klinicky dostupných chelátorů železa na rozvoj akutního poškození jater po aplikaci endotoxinu, kdy lipopolysacharid byl podáván samostatně nebo po předchozí předléčbě dexrazoxanem (DEX) nebo deferoxaminem (DFO). Přestože obě látky dokázaly snížit obsah železa v játrech, pouze DFO prokázal protektivní účinek proti jaternímu poškození.

K experimentálně často studovaným formám cholestázy patří stav navozený aplikací ethinylestradiolu a porucha provázející nealkoholové ztukovatění jater (NAFLD). U obou forem jsme analyzovali choleretický potenciál boldinu, včetně molekulárních mechanismů. Boldin urychlil tvorbu žluče u potkanů s aplikovaným ethinylestradiolem. Důležitým zjištěním bylo, že po aplikaci boldinu dochází k up-regulaci Bsep se zvýšenou biliární clearance jeho substrátů, žlučových kyselin. V této souvislosti jsme prokázali schopnost boldinu stimulovat FXR, transkripční regulátor Bsep. Tento mechanismus byl potvrzen v následné studii, kde byla cholestáza provázející NAFLD indukovaná aplikací vysokosacharidové diety (HSD) potkanům s dědičnou hypertriglyceridémií (HHTg). Zde boldin zmírnil negativní dopady rozvíjející se NAFLD na biliární exkreci žlučových kyselin i glutathionu. Tato data podporují pozitivní vliv FXR agonistů v terapii NAFLD.