

## **Abstrakt**

**Úvod:** Choroby jater se staly jednou z hlavních příčin morbidity a mortality u lidí po celém světě. Předchozí studie s přírodní polyfenolickou sloučeninou resveratrolem, jakožto nespecifickým aktivátorem sirtuinu 1 (SIRT1, silent information regulator T) a AMP-aktivované proteinové kinázy (AMPK), prokázaly jeho hepatoprotektivní působení při akutním poškození jater. Ačkoli SIRT1 a AMPK jsou široce studovány již řadu let, další důkazy o vzájemném propojení jejich signálních drah a o tom, jak jsou ovlivněny syntetickými látkami modulujícími jejich aktivitu o malé molekule, nebyly v době zahájení naší experimentální práce předloženy.

**Cíle:** Hlavním cílem naší studie bylo objasnění úlohy SIRT1 a AMPK v procesu hepatoprotekce na zvířecím modelu chemického poškození jaterních buněk in vivo a in vitro.

**Metody:** Akutní hepatotoxicita byla navozena jednorázovým podáním D-galaktosaminu (GalN)/lipopolysacharidu (LPS) nebo paracetamolu (APAP) in vivo u potkanů kmene Wistar nebo in vitro na buněčných kulturách primárních hepatocytů. Současně byl aplikován resveratrol nebo další látky modulující aktivitu sirtuinu 1 nebo AMPK. Biochemické markery hepatocelulárního poškození (aminotransaminázy, celkový bilirubin), oxidačního stresu (dusitany) a lipidové peroxidace (konjugované dieny, TBARS) byly měřeny v plazmě, kultivačním médiu nebo v jaterním homogenátu. Dále byla vyhodnocena histologie jater, životnost hepatocytů a aktivita a exprese proteinů SIRT1 a AMPK.

**Výsledky:** Naše výsledky naznačují, že škodlivý účinek D-GalN/LPS a APAP byl spojen se sníženou aktivitou a/nebo expresí SIRT1 a AMPK spolu se zvýšeným oxidačním stresem v hepatocytech, který může být významně zmírněn podáním selektivního aktivátoru SIRT1. Kromě toho naše výsledky z in vitro experimentů naznačují, že hepatoprotektivní účinky SIRT1 při toxicitě APAP by mohly být alespoň částečně nezávislé na aktivitě AMPK.

**Shrnutí:** Diferencovaná modulace aktivity SIRT1 a AMPK, zejména jejich specifickými syntetickými aktivátory, by mohla v budoucnu poskytnout zajímavou a novou terapeutickou možnost pro poškození hepatocytů.

**Klíčová slova:** AICAR; aktivace enzymu; AMP-aktivovaná proteinová kináza (AMPK); CAY10591; Compound C; D-galaktózamin (GalN)/lipopolysacharid (LPS); EX-527; hepatotoxicita; hepatoprotekce; paracetamol; sirtuin 1 (SIRT1).