

Souhrn

Dynamika změn metabolomiky žlučových kyselin u cholestázy indukované estrogény

Žlučové kyseliny jsou důležitá endobiotika s množstvím exokrinních a endokrinních funkcí. V této disertační práci se věnujeme vyhodnocení třech faktorů, u kterých bylo podezření, že modifikují metabolomiku žlučových kyselin: a) vlivu metforminu u estrogény indukované cholestázy, b) roli MRP2 (multidrug resistance-associated protein 2) proteinu v popsaném riziku častější intrahepatální cholestázy v těhotenství, c) popisu změn v důsledku excesivní kumulace železa v játrech.

Metformin byl testován s ohledem na jeho potenciální použití u žen s těhotenskou cukrovkou (GDM), u kterých je popisována vyšší incidence intrahepatální cholestázy (ICP). Jako model ICP jsme využili experimentální cholestázu navozenou u myši podáním ethinylestradiolu. Podání metforminu za této situace výrazně zvýšilo koncentrace žlučových kyselin v systémové cirkulaci, které dosáhly hodnot považovaných u těhotných žen za výrazně toxické. Tato data poukazují na zvýšenou pravděpodobnost rozvoje ICP při použití metforminu u těhotných žen.

V další studii jsme prokázali, že MRP2 transportér hraje významnou roli v biliární eliminaci žlučových kyselin a samotný genetický defekt způsobil zvyšování jejich plazmatických koncentrací u potkanů. Aplikace estrogenu MRP2 negativním potkanům vedla k mnohem výraznějšímu zvýšení plazmatických koncentrací žlučových kyselin, než jaké bylo detekováno u estrogenní cholestázy u kontrolních zvířat. Naše experimentální data tak poprvé vysvětlila mechanismy častějšího výskytu ICP u těhotných s deficitem MRP2 transportéru.

Třetím studovaným faktorem byl vliv nadbytku železa v játrech na metabolomiku žlučových kyselin. Použitým modelem byla opakovaná parenterální aplikace železa u potkanů. Následná analýza odhalila u těchto zvířat výrazně sníženou biliární sekreci žlučových kyselin v důsledku poklesu jejich syntézy redukováním CYP7A1 enzymem a současně byla snižená jaterní exprese hlavních eliminačních transportérů, NTCP, BSEP a MRP2. Výraznější systémové kumulaci zabránilo snížení reabsorpce žlučových kyselin v ileu. Tento efekt byl pravděpodobně způsoben zvýšenou syntézou málo absorbovatelné hydroxycholesterolové kyseliny změněnou bakteriální mikroflórou střeva. V této studii se tak podařilo detailně popsat změny metabolomiky žlučových kyselin vlivem kumulace železa. Tyto změny mohou přispívat k rozvíjejícímu se poškození jater, které provází ukládání železa v tomto orgánu.