

## ABSTRAKT

Fototerapie (PT) modrozeleným světlem (420-490 nm) se řadí mezi standardní léčbu těžké novorozenecké žloutenky, která brání toxickému působení bilirubinu (BR) u kojenců. Vystavením se modrozelenému světlu je BR přeměněn na polárnější fotoizomer (PI) lumirubin (LR) a další oxidační produkty (mono-, di-, tripyrroly), které lze snadněji vyloučit z těla močí a/nebo žlučí. Ačkoli je PT považována za bezpečnou, je doprovázena zvýšeným rizikem různých patofyziologických stavů (zánětlivých procesů, alergií, cukrovky i některých typů rakoviny), zejména u novorozenců s extrémně nízkou porodní hmotností. Účelem této práce bylo pochopení mechanismu vylučování BR v různých tkáních i buněčných liniích a zkoumání bioaktivních vlastností BR i jeho hlavního fotooxidačního produktu LR.

Nejprve jsme se zaměřili na detekci BR v žluči a stolici hyperbilirubinemických potkanů Gunn. Současně jsme testovali antioxidační a prooxidační účinky nekonjugovaného BR u lidských hepatoblastomových (HepG2), proximálních tubulárních (HK2), neuroblastomových (SH-SY5Y) a myších endotelových (H5V) buněk, jejich vystavením postupně se zvyšujícím koncentracím BR. Pro porovnání účinků BR a LR na markery metabolismu a oxidačního stresu byly biologické aktivity zkoumány *in vitro* na buňkách lidského hepatoblastomu (HepG2), fibroblastu (MRC5) a myších makrofázích (RAW 264.7). Zaměřili jsme se také na proliferaci, morfologii, expresi specifických genů i proteinů a diferenciaci neurálních kmenových buněk (NSC).

Naše experimenty potvrdily, že souvislost mezi regulací transintestinálního vylučování cholesterolu a plazmatickými koncentracemi nekonjugovaného BR u potkanů Gunn není přítomna. U všech studovaných buněčných linií jsme zjistili, že nízké koncentrace BR vedly k antioxidačním účinkům, zatímco vyšší koncentrace k prooxidačním nebo cytotoxickým účinkům, čím se potvrzuje, že každý typ buněk má jiný práh pro BR. Při porovnání s LR, jsme sledovali výrazně nižší toxicitu a zachování antioxidační kapacity v séru. LR také potlačil aktivitu vedoucí k produkci mitochondriálního superoxidu, avšak byl méně účinný v prevenci lipoperoxidace. Naše data také potvrdily vliv BR a LR na časnou fázi diferenciaci NCS a schopnost LR ovlivňovat polaritu a identitu NSC během časného vývoje lidského neuronu, což může mít klinický význam, protože buněčná polarita hraje významnou roli během vývoje CNS.

**Klíčová slova:** Metabolismus hemu, bilirubin, fotooxidační produkty, novorozenecká žloutenka