

Abstrakt

Předkládaná práce se zabývá metabolismem hemu s hlavním zaměřením na žlučové pigmenty. Data z posledních let ukazují, že bilirubin není jen pouhým odpadním produktem katabolické dráhy hemu, ale že vykazuje řadu významných biologických vlastností, včetně účinků antiproliferačních. Metabolismus bilirubinu však není doposud zcela poznán, což brání posoudit i jeho potenciální působení protinádorové. Cílem předkládané disertační práce bylo tedy osvětlit některé metabolické aspekty katabolické dráhy hemu, se zřetelem na antiproliferační vlastnosti jejích produktů.

Vzhledem k faktu, že bilirubin významně ovlivňuje kancerogenezi tlustého střeva, zabývali jsme se nejprve dosud ne příliš známými aspekty metabolismu bilirubinu střevními bakteriemi. Dále jsme studovali neurotoxické účinky bilirubinu na zvířecím modelu hyperbilirubinemických Gunnových potkanů - distribuci v mozku a odbourávání za patologických podmínek, jako jsou např. novorozenecká žloutenka či Criglerův-Najjarův syndrom. Zabývali jsme se možným zlepšením dosavadní léčby závažných nekonjugovaných hyperbilirubinemií a to zvýšením účinků fototerapie podáváním sérového albuminu. Hlavním důvodem těchto studií byla skutečnost, že mechanismy neurotoxických účinků bilirubinu jsou povětšinou shodné s mechanismy, kterými se bilirubin uplatňuje v inhibici nádorového růstu. Zkoumali jsme dále protinádorové účinky dalšího významného produktu katabolické dráhy hemu - oxidu uhelnatého. Tetrapyrolová struktura žlučových pigmentů patří v přírodě k evolučně zachovalým strukturním motivům. Právě tento fakt nás přivedl ke studiu kyanobakteriálních a rostlinných tetrapyrolových sloučenin, u kterých jsme antioxidační a protinádorové účinky také prokázali.

Klíčová slova: Žlučové pigmenty, bilirubin, fykobiliny, chlorofyl, tetrapyroly, metabolismus hemu, hyperbilirubinemie.