

Abstrakt

Předkládaná práce se zabývá studiem významu produktů katabolické dráhy hemu, zejména s ohledem na patogenezi, diagnostiku a léčbu nekonjugovaných hyperbilirubinemií (závažná novorozenecká žloutenka a Criglerův-Najjarův syndrom). Jedním z hlavních cílů bylo ozřejmění biologických účinků produktů bilirubinu, které vznikají při fototerapii těchto onemocnění a otestování nových léčebných přístupů a to jak na úrovni genové terapie, tak farmakoterapie.

Novorozenecká žloutenka je jednou z nejběžnějších komplikací v neonatálním období. Zlatým standardem v její léčbě je fototerapie modrým světlem, jejíž použití však může být doprovázeno i závažnými nežádoucími efekty. Nutno podotknout, že fototerapie novorozenecké žloutenky je v některých zemích nadužívána, a že pacienti s Criglerovým-Najjarovým syndromem typu I jsou vystaveni celoživotní fototerapii (pokud nepodstoupí transplantaci jater).

V rámci předkládané práce jsme na experimentálním in vitro modelu studovali biologické účinky fotoizomerů bilirubinu, které vznikají v průběhu terapie novorozenecké žloutenky. Dále jsme se za použití experimentálních modelů hyperbilirubinemických potkanů a myší zabývali možnostmi zavedení vhodné genové terapie, kterou by bylo možné bezpečně použít v léčbě Criglerova-Najjarova syndromu a omezit nebo zcela odstranit nutnost celoživotní fototerapie, a dalších terapeutických modalit, jako jsou výměnná transfúze a aplikace lidského sérového albuminu v léčbě Criglerova-Najjarova syndromu a novorozenecké žloutenky.

Klíčová slova: Metabolismus hemu, bilirubin, novorozenecká žloutenka, Criglerův-Najjarův syndrom, fototerapie, fotoisomery bilirubinu, oxidační produkty bilirubinu.