

Abstrakt

Předkládaná práce se zabývá rolí katabolické dráhy hemu v patogenezi vybraných jaterních onemocnění. Cílem bylo objasnit, zda může modulace enzymu hemoxygenázy (Hmox) a vznikajících produktů- zvláště oxidu uhelnatého (CO) a bilirubinu- ovlivnit vznik a průběh zánětlivých a cholestatických pochodů v játrech.

U modelu zánětu vyvolaného podáním endotoxinu se nám podařilo prokázat, že indukce *hmox1* chrání jaterní tkáň před hepatocelulárním poškozením. Podávání CO potkanům s cholestázou indukovanou endotoxinem mělo za následek snížení exprese zánětlivých cytokinů v jaterní tkáni a zároveň zabránilo snížení exprese jaterních transportérů, což vedlo k významným hepatoprotektivním účinkům. Dále jsme jako první popsali *in vivo* distribuci a eliminaci inhalovaného CO ve tkáních potkana.

V *in vitro* experimentech a u modelu extrahepatální cholestázy jsme sledovali roli bilirubinu v ochraně hepatocytů před oxidačním poškozením. Rovněž jsme prokázali, že indukce *hmox1* zvyšuje expresi jaterních transportérů u modelu cholestázy indukované estrogény, což vede ke stimulaci odtoku žluče a normalizaci plazmatických markerů cholestázy a jaterního poškození.

Výsledky předložené práce dokazují, že katabolická dráha hemu se významně zapojuje do patogeneze cholestatických a zánětlivých onemocnění, a regulace této dráhy by mohla vést k vývoji nových terapeutických postupů.

Klíčová slova: hemoxygenáza, hem, oxid uhelnatý, bilirubin, jaterní nemoci, cholestáza