

MUDr. Lucie Muchová, Ph.D.

Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky, 1. LFUK, Praha

Téma přednášky: Biologické účinky oxidu uhelnatého

Oxid uhelnatý (CO) je znám především jako toxický plyn vznikající nedokonalým spalováním organických látek. Vazba CO na hemoglobin, která je více než 200x pevnější než vazba kyslíku, vede ke vzniku karboxylhemoglobinu a následné hypoxii organismu. CO je však také produkován endogenně během katabolismu hemu a v organismu slouží jako významná signální molekula hrající důležitou roli především v regulaci zánětu, buněčné proliferace a cytoprotekci.

Velká nevýhoda CO tkví v jeho toxicitě při vyšších koncentracích. Aby bylo možné zaručit bezpečnost a efektivitu léčby během inhalace CO, je nutné monitorovat nejen hladiny karboxylhemoglobinu, ale také zajistit optimální koncentrace CO v cílových tkáních. Detailní analýza kinetiky inhalovaného CO ve tkáních laboratorního potkana ukázala, že jak koncentrace, tak eliminační poločas CO jsou tkáňově závislé. Tento fakt by měl být brán v potaz při plánování frekvence podávání, délky expozice a způsobu aplikace CO v *in vivo* studiích.

V játrech se CO podílí na regulaci jaterní perfuze, toku žluči a imunitní odpovědi. Inhalace CO působí hepatoprotektivně a protizánětlivě na modelu jaterního poškození vyvolaného lipopolysacharidem. CO může rovněž vykazovat protektivní účinky u různých typů cholestatických onemocnění především díky ovlivnění kontraktility žlučovýchodů, stimulace toku žluči a modulaci exprese jaterních transportérů. Antiproliferační účinky CO byly prokázány na *in vitro* a *in vivo* modelu karcinomu pankreatu. Jak inhalační, tak intraperitoneální aplikace CO ve formě molekuly uvolňující oxid uhelnatý CORM-2 významně inhibovaly růst pankreatických tumorů xenotransplantovaných athymickým myším.

Slibné výsledky *in vivo* studií nás přivedly na myšlenku vyvinout takovou molekulu, která by neobsahovala přechodný kov, byla by minimálně toxická a uvolňování CO by nebylo jednorázové, ale kontinuální a dalo by se do určité míry řídit. Molekulu s centrálním atomem boru založenou na BODIPY chromoforech je možno aktivovat viditelným až infračerveným světlem *in vitro* i *in vivo*. Míra uvolňování CO pak závisí na intenzitě záření, ve tmě k produkci CO nedochází.

Závěr: CO je významná signální molekula se značným terapeutickým potenciálem. Vzhledem k toxicitě CO po inhalačním podání a nerovnoměrné distribuci do tkání je nutné znát kinetiku CO v organismu. Velmi slibně se jeví vývoj nových molekul uvolňujících CO.

Tři nejvýznamnější publikace se vztahem k tématu přednášky:

1. **Muchová L**, Váňová K, Šuk J, Mičuda S, Doleželová E, Fuksa L, Černý D, Farghali H, Zelenková M, Leníček M, Wong RJ, Vreman HJ, Vitek L. Protective effect of heme oxygenase induction in ethinylestradiol-induced cholestasis. *J Cell Mol Med.* 19(5):924-933 (2015). **IF 4.938**
2. Váňová K, Šuk J, Petr T, Černý D, Slanař O, Vreman HJ, Wong RJ, Zima T, Vitek L, **Muchová L**. Protective effects of inhaled carbon monoxide in endotoxin-induced cholestasis is dependent on its kinetics. *Biochimie.* 97:173-80 (2014). **IF 2.963**
3. Palao, E., Slanina T., **Muchová L.**, Šolomek T., Vitek L., Klán P. Transition-Metal-Free CO-Releasing BODIPY Derivatives Activatable by Visible to NIR Light as Promising Bioactive Molecules. *J Am Chem Soc.* 138(1):126-33 (2016). **IF 13.858**