

# Abstrakt

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Kandidát: Mgr. Lucie Hyršová  
Školitel: doc. PharmDr. František Trejtnar, CSc.  
Konzultant: prof. PharmDr. Petr Pávek, PhD.  
Název disertační práce: **Nové aspekty funkce a regulace pregnanového X receptoru**

Pregnanový X receptor je receptor náležející do nadrodiny nukleárních receptorů, které působí jako na ligandu závislé transkripční faktory řídící expresi cílových genů. PXR je v posledních dvou desetiletích extenzivně studován jakožto tzv. xenosenzor, tj. receptor schopný vázat xenobiotika včetně řady léčiv, a regulovat jejich metabolismus indukcí biotransformačních enzymů I. i II. fáze biotransformace. Indukce, tj. transkripční stimulace exprese nejvýznamnějších enzymů cytochromu P450 ligandy PXR byla detailně popsána na mnoha úrovních.

V této disertační práci se věnuji aspektům regulace prostřednictvím PXR, které rozšiřují naše klasické chápání PXR jakožto receptoru, jehož výlučnou funkcí je indukovat biotransformační enzymy prostřednictvím svých agonistů.

V první projektu jsem studovala regulaci transportéru OCT1 v hepatálních buňkách a ukázala, že PXR nikoli indukuje, ale potlačuje expresi tohoto významného transportéru léčiv i endogenních látek. Tato práce je první detailní studie ukazující mechanismus potlačení exprese (tj. *down-regulace*) transportéru léčiv skrze PXR.

Ve druhé práci jsem studovala resveratrol a strukturálně podobné látky se stilbenoidní strukturou při regulaci cílových genů PXR. Resveratrol byl popsán jako jeden z několika málo

inhibitorů PXR, avšak práce na toto téma doposud publikované byly ve svých zjištěních rozporuplné.

Ve třetím výzkumném směru jsem se podílela na studiu interakcí endogenních žlučových kyselin a jejich předpokládaných intermediátů s PXR. Cílem bylo odhalit, zdali metabolity žlučových kyselin nejsou fyziologickými endogenními ligandy PXR.

Celkově lze konstatovat, že v této práci jsem rozšířila obecné znalosti o PXR z pohledu down-regulace OCT1 nebo jeho potenciální inhibice látkami strukturálně příbuznými s resveratrolelem.