

## Abstrakt

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Studentka: Jana Znamínková

Školitel: PharmDr. Lucie Hyršová, Ph.D.

Název diplomové práce: Studium transportu lékovými transportéry na buněčných modelech

Játra jsou hlavním biotransformačním orgánem lidského organismu. Zdaleka ne všechny látky mohou přes hepatocytární membránu pronikat prostou difúzí. V těchto případech je jejich přenos přes membránu umožněn prostřednictvím specializovaných transportních proteinů. Uptakové transportéry lokalizované na bazolaterální membráně hepatocytů mají důležitou roli při přenosu látek z krve do jater, kde následně může docházet k jejich biotransformaci. Důležitým zástupcem této skupiny je OCT1 transportér, který přenáší organické kationty. Efluxní transportéry lokalizované na apikální membráně jsou naopak důležité pro přenos látek z jaterních buněk do žluče, čímž umožňují jejich eliminaci touto cestou. Příkladem takového transportéru je BCRP. Z důvodu široké substrátové specifity patří oba lékové transportéry mezi hlavní mechanismus vzniku lékových interakcí. Cílem této práce bylo využít substráty a inhibitory těchto dvou transportérů k ověření funkčnosti buněčného modelu. Byly použity psi jaterní buňky MDCK II stabilně transfekované lidskými transportéry OCT1 a/nebo BCRP. Jako substrát těchto transportérů byl použit radioaktivně značený lamivudin. Lamivudin je nukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy, který se používá v kombinaci s jinými antiviroty k léčbě HIV. K inhibici transportérů byly využity antibakteriální chemoterapeutikum trimethoprim (inhibice OCT1) a proteázový inhibitor ritonavir (inhibice BCRP a OCT1). Zvýšení akumulace lamivudinu u buněk s OCT1 transportérem ve srovnání s kontrolními buňkami bylo stanoveno pomocí akumulční studie. Při akumulční studii provedené za snížené teploty (4 °C) došlo ke snížení akumulace lamivudinu, což potvrdilo účast aktivního transportu na přenosu této látky. Při současném podání ritonaviru nebo trimethoprimu došlo ke snížení intracelulární akumulace lamivudinu. Testovaný model tedy může být použit pro další testování a případné odhalování lékových interakcí na úrovni těchto transportních proteinů.