

## Abstrakt

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Kandidátka: Mgr. Lucie Jirásková  
Školitel: doc. PharmDr. Lukáš Červený, Ph.D.  
Název disertační práce: Interakce membránových transportérů s léčivými látkami v placentě a duktálním adenokarcinomu pankreatu

Membránové transportéry jsou přítomny napříč celým organismem a zastávají řadu vitálně důležitých funkcí. Významnými zástupci membránových transportérů jsou p-glykoprotein (ABCB1), breast cancer resistance protein (ABCG2) a multidrug resistance-associated protein 2 (ABCC2) patřící do rodiny ATP-binding cassette (ABC) transportérů. Dalšími důležitými zástupci jsou nukleosidové transportéry, které patří do rodiny Solute Carriers (SLC) transportérů. V poslední době je sledována jejich důležitost ve farmakokinetice léčiv a vzniku rezistence k protinádorové terapii. V rámci této disertační práce jsme se uvedeným transportérům (zejména nukleosidovým) věnovali komplexně. Podařilo se nám popsat expresní profil nukleosidových transportérů v placentě v různých fázích gestace. Dále jsme sledovali, zda se exprese nukleosidových transportérů mění v závislosti na míře diferenciaci trofoblastu či může být ovlivněna epigeneticky a popsali důležitost cAMP/proteinkináza A signální dráhy v jejich regulaci. Z pohledu farmakokinetického jsme zjistili, že z placentárních nukleosidových transportérů ekvilibrativní nukleosidový transportér 1 významně usnadňuje materno-fetální přestup nukleosidových analogů anti-HIV abakaviru a anti-HCV ribavirinu, nicméně neovlivňují placentární kinetiku anti-HIV léčiv emtricitabinu a zidovudinu. Podobně ABC transportéry zajišťující v placentě aktivní ochranu plodu nesnižovaly materno-fetální transfer ribavirinu. Zabývali jsme se i rolí ekvilibrativního nukleosidového transportéru 1 ve farmakorezistenci duktálního adenokarcinomu pankreatu vůči adjuvantnímu podávání gemcitabinu. V rámci naší kohorty pacientů se nám nepodařilo potvrdit korelaci mezi expresí ekvilibrativního nukleosidového transportéru 1 a přežíváním pacientů. Obdobný výsledek jsme pozorovali i při analýze dalších potenciálních

prognostických markerů homologní protein 3 pro neurogenní lokus (NOTCH3) a mikroRNA 21 (miR-21). Naše data a publikované práce přinesly řadu poznatků o regulaci nukleosidových transportérů a jejich zapojení do farmakokinetiky léčiv a rozšířily také znalost o zapojení ABC transportérů v placentární kinetice nukleosidových analogů.