

Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Studentka: Bc. Michaela Jahodová

Školitel: PharmDr. Lukáš Červený, Ph.D.

Název diplomové práce: *In vitro* a *ex vivo* studium lékových interakcí antiretrovirálních látek na střevních ATP-vázajících lékových transportérech

Absorpce perorálně podaných léčiv probíhá zejména ve střevě, kde může být ovlivněna aktivitou lékových ABC transportérů lokalizovaných na apikální membráně střevního epitelu. Studium lékových interakcí na střevních ABC transportérech je nezbytné pro zajištění efektivní a bezpečné farmakoterapie. Testování obousměrného transportu na buňkách Caco-2 je obecně preferovanou metodou pro *in vitro* hodnocení substrátů a inhibitorů ABC transportérů. Nevýhody modelu Caco-2 zvyšují nutnost a potřebu zavádění nových modelů. Velký potenciál má zapojení *ex vivo* metodik na lidském či potkaním střevě. Cílem práce bylo tedy zavedení *in vitro* metodiky využívající monovrstvu buněk Caco-2 a *ex vivo* metodiky ultratenkých potkaních intestinálních řezů. Metodou obousměrného transportu jsme analyzovali lékové interakce modelového substrátu P-gp a BCRP Rhodaminu 123 (RHD123) a klinicky využívaného antiretrovirotika (ARV) tenofoviru disoproxil fumarátu (TDF) s vybranými navrženými inhibitory P-gp/BCRP ze skupiny ARV. Lopinavir, ritonavir a abakavir snížily efluxní poměr RHD123 a *ex vivo* akumulární studie s RHD123 prokázaly, na koncentraci závislý inhibiční účinek lopinaviru a ritonaviru. Lopinavir navíc významně ovlivňoval transport TDF přes monovrstvu Caco-2 buněk. Závěrem lze říci, že se podařilo zavést *in vitro* a *ex vivo* metodiky pro analýzu lékových interakcí na střevních P-gp a BCRP a dále jsme potvrdili, že některá ARV (zjm. ze skupiny inhibitorů proteázy) mohou inhibovat střevní P-gp a BCRP a měnit transmembránový transport TDF.