

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Studentka: Veronika Halodová

Školitel: doc. PharmDr. Lukáš Červený, Ph.D.

Název diplomové práce: *In vitro* a *ex vivo* studium lékových interakcí antivirotik na střevních membránových transportérech

Tenofovir (TFV) je lékem volby v terapii infekce virem hepatitidy B (HBV) u pacientů starších 12 let a jedním z léků volby v rámci kombinované antiretrovirální terapie (cART) infekcí vyvolaných virem lidské imunodeficiencie (HIV).

Pro p.o. aplikaci TFV byla vyvinuta dvě komerčně dostupná proléčiva, tenofovir disoproxil fumarát (TDF) a tenofovir alafenamid fumarát (TAF), která zvyšují prostupnost TFV přes buněčné membrány a jeho biodostupnost po p.o. podání.

Mezi faktory, které mohou ovlivnit biodostupnost léčiv po p.o. podání, patří mimo jiné efluxní transportéry, a to zejména P-glykoprotein (ABCB1, P-gp) a Breast cancer resistance protein (ABCG2, BCRP). Bylo již dříve prokázáno, že jak TDF, tak i TAF jsou substráty obou těchto transportérů.

Cílem této diplomové práce bylo, pomocí *in vitro* a *ex vivo* modelů střevní bariéry, zhodnotit vliv efluxních transportérů na přestup TDF a TAF přes střevní bariéru a na jejich akumulaci v ultratenkých řezech střeva potkana (rPCIS) a dále porovnat stabilitu TDF a TAF ve střevě a rychlost jejich metabolizace v lumen potkaního střeva.

Pomocí dat získaných studii provedenými na buněčné linii Caco-2 (buňky lidského epiteliálního kolorektálního adenokarcinomu) se podařilo potvrdit, že obě výše zmiňovaná proléčiva jsou substráty efluxního transportéru ABCB1. Vliv specifické inhibice ABCG2 na transport TDF a TAF se při studiích na Caco-2 buněčné linii neprojevil. Vliv inhibice ABCB1 na transport TDF a TAF byl patrný i při použití rPCIS. Inhibice ABCB1 vedla ke zvýšené akumulaci metabolitů TDF a TAF v buňkách rPCIS. Data získaná z rPCIS studií dále potvrdila, že TDF je v porovnání s TAF ve střevě méně stabilní a je rychle rozkládán střevními hydrolázami.