

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Studentka: Dominika Bezděková

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

Název diplomové práce: STUDIUM LÉKOVÝCH INTERAKCÍ INHIBITORU HIV PROTEÁZY DARUNAVIRU NA EFLUXNÍCH ABC TRANSPORTÉRECH IN VITRO

Abstrakt:

Darunavir je léčivo užívané v terapii HIV, patřící do skupiny proteázových inhibitorů. Tyto inhibitory proteáz bývají součástí kombinované antiretrovirální terapie. Darunavir se pro zvýšení biodostupnosti užívá vždy v kombinaci s ritonavirem či kobicistatem. Jakožto substrát CYP3A4 a ABCB1 (P-glykoproteinu) je DRV léčivem s vysokým potenciálem k lékovým interakcím a s ohledem také na množství nežádoucích účinků, kterými disponuje, je nezbytné tyto lékové interakce pro bezpečnou terapii znát. Inhibicí intestinálního ABCB1 současně podávanými léčivy by mohlo navíc dojít ke zvýšení biodostupnosti darunaviru, a tím i snížení četnosti administrace s důsledkem zlevnění terapie.

Práce se zabývá studiem lékových interakcí darunaviru *in vitro* metodami za využití dvou buněčných linií – MDCKII a Caco-2 buněk. Výsledky získané z transportu darunaviru přes monovrstvy MDCKII buněk naznačují, že je darunavir substrátem ABCB1, nikoliv ABCG2 a ABCC2 transportéru. Výsledky lékových interakcí jak s modelovým inhibitorem GF120918, tak s testovanými antiviroty na MDCKII jsou však značně nekonzistentní a MDCKII linie se tak zdá být nevhodným modelem pro studium lékových interakcí darunaviru na lidském ABCB1, převážně vzhledem k přítomnosti endogenních transportérů ovlivňujících jeho transport. Na Caco-2 linii jsme potvrdili, že darunavir je substrátem ABCB1 a v menší míře také pravděpodobně substrátem ABCG2. Jeho eflux inhibovala všechna testovaná antivirotika (lopinavir, ritonavir a asunaprevir). Testováním saturace transportérů bylo však zjištěno, že inhibice efluxu nebude mít pravděpodobně významný vliv při intestinální absorpci darunaviru, nicméně je možné, že k lékovým interakcím darunaviru na ABCB1 dochází na jiných biologických bariérách, např. v hepatocytech.