

Abstrakt

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Studentka: Kateřina Kejvalová

Školitel: PharmDr. Lucie Smutná, Ph.D.

Název diplomové práce: Role lékových transportérů v aktivaci pregnanového X receptoru

Nukleární pregnanový X receptor (PXR) se podílí na udržování homeostázy endogenních látek, ale také na regulaci exkrece látek exogenních. Aktivací PXR dochází k regulaci exprese transportních proteinů a biotransformačních enzymů I. a II. fáze. Vzhledem k vysoké flexibilitě ligand vázající domény PXR, může být aktivovaný širokou škálou různých xenobiotik. Mezi takové látky spadá např. rifampicin, který jakožto modelový agonista PXR způsobuje klinicky významné lékové interakce. Rifampicin však není za fyziologických podmínek stabilní a dochází ke vzniku degradačních produktů (rifampicin chinon, 25-desacetylrifampicin, 3-formylrifamycin SV a rifampicin N-oxid).

Cílem našich experimentů bylo porovnat mezidruhovou aktivaci PXR rifampicinu a jeho derivátů u člověka, opice, myši a potkana. K tomuto účelu byly provedené gene reporter experimenty s využitím HepG2 buněčné linie. Statisticky významné výsledky v aktivaci PXR byly pozorovány u lidského hPXR a opičího oPXR u všech derivátů rifampicinu s výjimkou 25-desacetylrifampicinu. Podobnost v aktivaci hPXR a oPXR vykazovali všechny deriváty rifampicinu, avšak v případě oPXR docházelo k několikanásobně nižší aktivaci reportérového konstruktů. Potenciál rifampicinu a jeho derivátů transportovat se pomocí MDR1 byl stanovován nepřímo, opět s využitím metody gene reporter assay provedené na buněčné linii HepG2 transfekované MDR1 nebo prázdným vektorem. Afnitu k MDR1 transportéru jsme pozorovali u rifampicinu, rifampicin chinonu, rifampicin N-oxidu, 3-formylrifamycinu SV a 25-desacetylrifampicinu.

Námi studované interakce rifampicinu a jeho derivátů s PXR a MDR1 transportérem hrají významnou roli v lékových interakcích, dosud však nebyly podrobněji zkoumány.