

ABSTRAKT

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biochemických věd

Kandidát: Bc. Martin Horní

Školitel: doc. PharmDr. Boušová Iva, Ph.D.

Konzultant: Mgr. Michaela Šadibolová

Název diplomové práce: Metabolismus a transport 6-prenylnaringeninů *in vitro*

Prenylflavonoidy představují skupinu rostlinných sekundárních metabolitů s řadou pozitivních účinků na lidské zdraví. Chmel otáčivý (*Humulus lupulus* L.) představuje bohatý zdroj prenylflavonoidů včetně 6-prenylnaringeninů (6-PN). 6-PN má řadu biologických účinků včetně analgetické, antiproliferativní a estrogen-modulační aktivity. I přes jeho potenciál být využit jako nutraceutikum, jsou farmakokinetické vlastnosti 6-PN stále neznámé. Tato diplomová práce měla proto dva cíle. Prvním cílem bylo stanovit jaterní a střevní metabolismus 6-PN u lidí a jaterní metabolismus 6-PN u potkanů a myši *in vitro* v modelu ultratenkých tkáňových řezů (PCTS). Vzorky byly analyzovány pomocí UHPLC-MS/MS. 6-PN byl metabolizován převážně na metabolity II. fáze biotransformace se čtyřmi glukuronidy a čtyřmi sulfáty identifikovanými ve studovaných PCTS. Poprvé byl identifikován nový metabolit 6-PN vznikající současnou glukuronidací a sulfatací, který nebyl dosud identifikován u jiných strukturně podobných chmelových prenylflavonoidů. Sulfonace probíhala ve větší míře v lidských střevních (jejunum) PCTS než v lidských jaterních PCTS. Pokud jde o mezidruhové rozdíly, 6-PN byl metabolizován na dva hlavní glukuronidy v PCTS hlodavců, ale pouze na jeden hlavní glukuronid v lidských PCTS. Druhým cílem bylo stanovit, zda je 6-PN substrátem effluxního transportéru ABCB1. Ke stanovení byly použity lidské PCTS z jejunum, které byly inkubovány s inhibítorem nebo bez inhibítora ABCB1 a poté byla pomocí UHPLC-MS/MS porovnávána míra akumulace 6-PN. Přítomnost inhibítora neměla vliv na akumulaci 6-PN v PCTS, 6-PN proto patrně není substrátem transportéru ABCB1. Tato studie poskytuje nový pohled na jaterní a střevní metabolismus 6-PN u lidí, stejně jako mezidruhové rozdíly týkající se jeho biotransformace. Dále poskytuje nové poznatky týkající se střevního transportu 6-PN.