

Abstrakt

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Studentka: Aneta Trávníčková

Školitel: PharmDr. Lucie Smutná, PhD.

Název diplomové práce: Studium regulace genové exprese v ledvinách

Během vývoje byl každý organismus nucen vytvořit si svůj vlastní komplexní obranný systém zabraňující hromadění endogenních a cizorodých látek, včetně léčiv, v těle. Tyto obranné systémy zahrnují biotransformační enzymy I. a II. fáze metabolismu a transportní proteiny. Jednu z hlavních rolí v regulaci metabolismu endogenních a biotransformaci exogenních látek má konstitutivní androstanový receptor (CAR).

Cílem této práce bylo stanovení vlivu aktivace lidského konstitutivního androstanového receptoru (hCAR) u humanizovaných myší na genovou expresi lékových transportérů a biotransformačních enzymů v ledvinách. A následně posoudit vliv aktivace CAR na expresi vybraných genů v HK2 buněčné linii. V obou případech byla základním principem izolace mRNA pomocí standardní fenol-chloroformové extrakce následované reverzní transkripcí a qRT-PCR reakcemi.

V první části byl zkoumán vliv CITCO, agonisty hCAR, na expresi genů biotransformačních a transportních proteinů v ledvinách humanizovaných myší. Ke statisticky významnému zvýšení exprese došlo u genů *Ugt1a1* a *Slc22a1*. V druhé části experimentů jsme se zaměřili na ovlivnění exprese genů v lidské HK2 buněčné linii po přidání látek působících na CAR. V jediném případě jsme zaznamenali významné zvýšení exprese – a to u genu *CYP2B6* po podání kombinace CITCO 10 μ M + PK11195 10 μ M. Významné snížení exprese bylo pozorováno u výsledků genu *CYP3A4*, a to po podání fenobarbitalu 500 μ M a kombinace PK11195 10 μ M + CITCO 10 μ M.

Porovnání získaných výsledků s daty zkoumající regulaci genové exprese CAR v játrech naznačuje, že CAR hraje i v ledvinné tkáni významnou roli, nicméně se do značné míry odlišuje a její přesná definice vyžaduje další výzkum.