

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Studentka: Markéta Vašků

Školitel: PharmDr. Tomáš Smutný, Ph.D.

Název diplomové práce: Molekulární mechanismy poškození jater navozených léky

Léky navozené poškození jater je častým důvodem k zastavení vývoje nových léčiv a v minulosti vedlo ke stažení řady léčiv z trhu. Cílem této diplomové práce je popsat molekulární mechanismy zodpovědné za polékovou hepatotoxicitu, představit způsoby preklinického a klinického testování léčiv, které mají odhalit případnou hepatotoxicitu a uvést příklady hepatotoxických léčiv.

Aktuálně je známo pět mechanismů způsobujících DILI, a to mitochondriální poškození, formování reaktivních forem kyslíku, stres endoplazmatického retikula, lysozomální poškození, inhibice transportu žlučových kyselin a aktivace imunitní odpovědi. Nicméně tyto mechanismy nejsou ještě plně prozkoumány a vyžadují další výzkum. Bohužel i testování má stále rezervy. Preklinické *in vitro* modely, ani zvířecí modely nejsou úplně vyhovující a nejsou schopné spolehlivě odhalit DILI. To stejné platí i o klinickém testování. DILI je velmi komplexní jev a jeho vznik vyžaduje souhru více faktorů, což se v klinickém testování nemusí projevit. Především idiosynkratické DILI je poměrně málo častý nežádoucí účinek, a proto se může projevit až v postmarketingovém sledování. Příkladem léčiv stažených z trhu z důvodu DILI jsou troglitazon, tolkapon a fialuridin.

Hodnocení hepatotoxicity je klíčovým prvkem v procesu vývoje nových léků, který pomáhá zajistit bezpečnost a účinnost léčiv pro pacienty. DILI představuje problémem nejen z hlediska zdravotního, ale také z finančního, a proto je třeba dále zkoumat jeho mechanismy, lépe je pochopit a zlepšovat metody testování.