

ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Školiace pracovisko	Katedra farmakologie a toxikologie
Doktorský študijný program	Farmakologie a toxikologie
Kandidát	Mgr. Martin Huličiak
Školitel'	doc. PharmDr. Lukáš Červený, PhD.
Konzultant	PharmDr. Ivan Vokřál, PhD.
Názov dizertačnej práce	Štúdium črevných transportérov a ich roly pri absorpcii liečiv

Perorálne podávanie liekov je široko akceptovanou metódou vďaka svojej praktickosti a ekonomickej výhodnosti, pričom tenké črevo zohráva kľúčovú úlohu pri absorpcii liekov, čím ovplyvňuje biologickú dostupnosť a slúži ako potenciálne miesto pre interakcie medzi liekmi (DDIs). K DDIs významne prispievajú efluxné transportéry liečiv, ako je P-glykoproteín (ABCB1) a proteín rezistencie rakoviny prsníka (ABCG2), spolu s metabolizujúcimi enzymami, ako je cytochróm P450 3A4 (CYP3A4) na črevnej bariére. Medzi rizikové faktory DDIs patria komorbidity, pokročilý vek a polyfarmakoterapia. Pacienti žijúci s HIV vyžadujúci antiretrovírusovú liečbu (ART) sú obzvlášť náchylní na DDIs, najmä ak sú súčasne infikovaní HCV. Antivirotiká, ktoré sa bežne používajú pri ART a liečbe infekcie HCV, môžu interagovať s efluxnými transportérmi a enzymami CYP, čo ovplyvňuje účinnosť a bezpečnosť liekov. Táto štúdia sa preto zameriava najmä na DDIs antivirotík na intestinálnych efluxných transportéroch.

Ultratenké rezy čreva (PCIS) predstavujú cenný *ex vivo* model na štúdium transportu a metabolizmu liečiv v čreve, ktorý verne napodobňuje podmienky *in vivo*. Túto metódu sme použili spolu so štúdiami obojsmerného transportu *in vitro* cez monovrstvy Caco-2, ktoré odporúča FDA. Vzhľadom na odlišné väzobné miesta vo väzobnej kavite ABCB1 sme na hodnotenie inhibičnej účinnosti antivirotík použili viacero substrátorov. Niektoré antivirotiká, najmä inhibítory proteáz (PI), inhibovali transport sprostredkovaný ABCB1 v modeloch *in vitro* aj *ex vivo*.

Okrem toho štúdia skúma aj vplyv sofosbuviru na absorpciu tenofovirusu a jeho proliečiv, tenofovir disoproxil fumarátu (TDF) a tenofovir alafenamid fumarátu (TAF). TDF a TAF pravdepodobne vytvárajú podobné koncentrácie tenofovirusu v portálnej žile, pričom ABCB1 ovplyvňuje rozsah ich permeácie. Naviac, sofosbuvir môže zvýšiť stabilitu TDF v črevnom prostredí.

Model PCIS sa tiež ukázal ako cenný pri štúdiu indukcie liečiv voči črevným enzýmom a transportérom, čo napomáha pochopiť potenciálne DDIs.

Štúdie *in vitro* a *ex vivo* odhalili inhibičné účinky antivirotík na transport sprostredkovany črevným ABCB1, čím sa zdôraznila potreba hodnotenia liekových interakcií. Využitie viacerých substrátov je rozhodujúce pre dôkladné posúdenie inhibičného potenciálu liečiv. Naše zistenia tiež poukazujú na užitočnosť techniky PCIS v štúdiách inhibície a indukcie zameraných na ABCB1. Táto metóda môže byť cenná aj pri kvantifikácii zapojenia črevného ABCB1 a DDIs do presystémovej eliminácie liečiv.