

UNIVERZITA KARLOVA  
FARMACEUTICKÁ FAKULTA

TRANSPORT A AKUMULACE RECEPTOROVĚ SPECIFICKÝCH PEPTIDŮ  
V LEDVINNÝCH BUŇKÁCH

Hradec Králové 2007

Mgr. Marie Vaňková

ABSTRAKT RIGORÓZNÍ PRÁCE

Rigorózní práce byla zaměřena na využití metody čerstvě izolovaných ledvinných buněk ke studiu akumulace vybraných radioizotopy značených receptorově specifických analogů somatostatinu. Za tímto účelem bylo provedeno srovnání akumulace dvou látek z uvedené skupiny potencionálních radiofarmak -  $^{111}\text{In}$ -DOTA-oktreotátu a  $^{125}\text{I}$ -Gluc-oktreotátu s vybranými modelovými látkami ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub>, sacharóza, metylglukóza). Současně byl zkoumán mechanismus transportu do ledvinných buněk a účast transportního systému megalin/kubilin. Izolované ledvinné buňky potkana byly získány in situ perfúzí ledvin médiem obsahujícím kolagenázu s následnou digescí buněčného preparátu s kolagenázou. Po izolaci byla provedena separace na dvě frakce s využitím centrifugace v hustotním gradientu. Životnost buněk byla ověřována pomocí trypanové modři. Míra akumulace modelových látek s pasivním nebo aktivním průnikem do buněk byla porovnána s akumulačními parametry zkoumaných radiopeptidů. Povaha transportu peptidů byla ověřena inkubací za nízkých teplot inhibujících energeticky závislé transportní systémy. Účast megalinu na transportu byla zkoumána kompetitivní inhibicí systému pomocí albuminu a gentamicinu. Byla zavedena metoda izolovaných ledvinných buněk potkana pro rutinní testování transportních mechanismů látek a byla provedena separace na dvě velikostně odlišné frakce buněk. Avšak předpokládaný rozdíl v akumulaci modelových látek a radiopeptidů ve dvou frakcích izolovaných ledvinných buněk potkana nebyl zjištěn. Nalezená míra akumulace  $^{111}\text{In}$ -DOTA-oktreotátu a  $^{125}\text{I}$ -Gluc-oktreotátu v izolovaných buňkách byla srovnatelná s modelovými látkami s výrazným aktivním transportem do buněk. Inkubace za nízké teploty vedla k výraznému snížení uptake. Akumulace byla snížena v přítomnosti albuminu. Míra akumulace  $^{125}\text{I}$ -Gluc-oktreotátu v ledvinných buňkách byla přibližně třikrát vyšší než míra akumulace  $^{111}\text{In}$ -DOTA-oktreotátu.  $^{111}\text{In}$ -DOTA-oktreotát a  $^{125}\text{I}$ -Gluc-oktreotát jsou akumulovány v izolovaných ledvinných buňkách potkana pomocí mechanismu zahrnujícího alespoň částečně aktivní transportní systém. Inhibiční působení albuminu na uptake by mohlo svědčit o účasti megalin/kubilinového transportního systému. Strukturní obměny molekuly oktreotátu mohou vést k významným změnám v míře akumulace.