

ABSTRAKT

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Študent: Martin Huličiak

Školiteľ: PharmDr. Lukáš Červený, Ph.D.

Názov diplomovej práce: Studium interakcií antivirálných látok s intestinálnymi
lékovými efluxnými ABC transportéry

P-gp, MRP2 a BCRP sú efluxné transportéry, ktoré sú členmi rodiny ATP binding cassette (ABC) transportérov. Tieto transportéry sú lokalizované na apikálnej membráne črevného epitelu, kde môžu obmedziť absorpciu orálne podávaných liekov. Štúdium liekových interakcií s/ná črevných efluxných transportéroch je potrebné na zabezpečenie bezpečnej a účinnej liečby. Bunková línia caco-2 je FDA odporúčaný *in vitro* model intestinálnej bariéry a používa sa na obojsmerné testovanie substrátov a inhibítorov ABC transportérov v predklinickom výskume. Avšak táto metodika má niekoľko nedostatkov, takže potreba zavedenia nových experimentálnych modelov sa zvyšuje a metóda *ex vivo* založená na ľudskom alebo potkaňom čreve je sľubnou možnosťou. Precision-cut intestinal slices (PCIS) predstavujú mini-model orgánu a obsahujú všetky typy buniek tkaniva. Použili sme *in vitro* model s využitím monovrstiev caco-2 buniek pre štúdium transportu liečiv a novo zavedenú *ex vivo* metódu PCIS pre akumuláciu štúdiu a rhodamín123 (RHD123) ako modelový substrát P-gp. Analyzovali sme interakcie vybraných inhibítorov proteázy (saquinavir, atazanavir) a nukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy (zidovudín, tenofovir dizoproxil fumarát) na tomto efluxnom transportéri s následným porovnaním oboch metód. Z testovaných antiretrovirov saquinavir a atazanavir spôsobili koncentračne závislý pokles efluxného pomeru a zvýšenie *ex vivo* akumulácie RHD123 v experimentoch *in vitro*, respektíve *ex vivo*. Na záver sme potvrdili, že saquinavir a atazanavir môžu inhibovať intestinálny P-gp a tým zvýšiť absorpciu substrátov P-gp. Dôležité je, že sme preukázali, že potkanie PCIS poskytujú porovnateľné výsledky s výsledkami získanými použitím modelu caco-2. Preto potkanie PCIS môžu predstavovať viac fyziologickú alternatívu k súčasne preferovanej metóde *in vitro* a zavedenie ľudských PCIS by bolo ďalším krokom bližšie k skutočnému klinickému prostrediu.