

Abstrakt

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Studentka: Zuzana Matiašková

Školitelka: doc. PharmDr. Martina Čečková, Ph.D.

Název diplomové práce: Role vybraných ABC a SLC transportérů v přestupu maraviroku přes buněčné membrány: vliv na transport v placentě

Antiretrovirální léčivo maravirok patří do skupiny inhibitorů vstupu CCR5-tropního viru HIV do hostitelské buňky. V současné době je maravirok podáván v rámci kombinované antiretrovirální terapie (cART) především u dospělých a dětí starších dvou let, a též u těhotných žen pro snížení rizika přenosu viru HIV na plod. Znalost interakce maraviroku s lékovými transportéry v placentě je klíčová pro optimalizaci terapie v těhotenství, jak z pohledu efektivity, tak případných nežádoucích účinků. Maravirok je popsáným substrátem ABCB1 transportéru, který svou efluxní aktivitou v apikální membráně trofoblastu plní ochrannou roli pro plod. Výsledky nedávné studie na duální perfúzi lidské placenty nicméně naznačují, že do transplacentární farmakokinetiky maraviroku je pravděpodobně zapojeno více lékových transportérů, zejména těch působících v opačném směru než ABCB1.

Cílem této práce bylo pomocí *in vitro* studií zjistit, zda maravirok interaguje s dalšími placentárními transportéry kromě ABCB1. Nejprve byla provedena akumulací studie a studie obousměrného transportu maraviroku přes monovrstvu placentárních BeWo b30 buněk. Signifikantní snížení akumulace maraviroku v přítomnosti inhibitoru verapamilu (100 μM), ritonaviru (10 μM) a elacridaru (2 μM) naznačuje zapojení influxního transportéru, naopak zvýšení akumulace v přítomnosti inhibitoru MK-571 (50 μM) specifického pro ABCC transportéry dále nasvědčuje zapojení některého z ABCCs transportérů. Po vyhodnocení transportní studie byl pozorován výraznější přestup maraviroku v B-A směru citlivý na přítomnost inhibitorů ritonaviru a MK-571. Pro identifikaci interagujících transportérů byly provedeny *in vitro* studie na MDCKII buněčné linii exprimující lidský ABCC1 transportér a A431 liniích exprimujících lidský OATP2B1, -1A2 nebo -1B3 transportér. Odhalena tak byla substrátová afinita maraviroku k ABCC1, OATP1A2 a OATP1B3 transportním proteinům, ale nikoliv k OATP2B1.

Ze získaných dat lze usuzovat, že maravirok interaguje na placentě s více lékovými transportéry, které by mohly částečně zvrátit účinek apikálně lokalizovaného ABCB1. Vzhledem k povaze antiretrovirální léčby, která je ve vyspělých zemích vždy kombinovaná, lze současně předpokládat, že maravirok bude náchylný k lékovým interakcím a tato nově získaná data by mohla přispět k lepšímu pochopení transplacentární farmakokinetiky maraviroku a tím i optimalizaci terapie.