

ABSTRAKT

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Studentka: Patřicia Čečková

Školitel: PharmDr. Ivan Vokřál, Ph.D.

Název diplomové práce: Studium interakcí léčiv s transportéry z rodiny OATP za využití střevních tkáňových řezů

Klíčovou úlohu v působení perorálně podávaných léčiv představuje ich absorpcia črevnou bariérou. Exprimuje celú radu transportérov, mimo iné OATP2B1 a OATP1A2 influxné transportéry, patriace do rodiny SLC. Sú lokalizované na apikálnej membráne enterocytov a umožňujú prúdenie endogénnych a exogénnych látok z lúmen čriev do enterocytu. Ovpływňujú nielen farmakokinetiku liečiv, ale aj ich bezpečnosť a účinnosť. Predstavujú miesta pôsobenia interakcií liečiv s inými liečivami/zložkami potravy, ktoré môžu viesť ku zmene účinnosti liečiv alebo toxicite. Keďže FDA (Úrad pro kontrolu potravín a liečiv) a EMA (Európska lieková agentúra) nemajú intestinálne OATP transportéry zahrnuté vo svojich smerniciach preklinických štúdií, nie je vypracovaný jednotný model skúmania interakcií. Limitácie bunkových modelov a geneticky modifikovaných organizmov vedú k rozvoju nových metód, akým je napríklad *ex vivo* metóda ultratenkých intestinálnych rezov (PCIS), ktorá predstavuje tkanivový model reflektujúci skutočnú 3D štruktúru črevnej bariéry.

Cieľom tejto diplomovej práce bola optimalizácia metódy PCIS na štúdium liekových interakcií črevných OATP transportérov (OATP1A2 a OATP2B1). Ako modelový substrát sme zvolili estron-3-substrát. S využitím potkaních intestinálnych rezov sme analyzovali akumuláciu estron-3-sulfátu v jednotlivých segmentoch čriev a tiež sme sa pokúsili vytvoriť jeho saturačnú krivku. Skúmali sme interakcie vybraných inhibítorov OATP1A2, OATP2B1 (cyklosporín A, verapamil, chrysín, rosuvastatín, kvercetín, naringín) a ABC transportérov (Ko, Ly, CP) na jejune potkana. Navyše sme interakcie niektorých inhibítorov (cyklosporín A, naringín) analyzovali aj na jejune človeka.

Nám sa metódu PCIS na črevné OATP transportéry nepodarilo optimalizovať. Pokiaľ však chceme bližšie pochopiť komplexné fungovanie črevnej bariéry a úlohu OATP transportérov, malo by sa v jej optimalizácii pokračovať.