

Abstrakt

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Studentka: Klára Dohnalová

Školitel: prof. PharmDr. Petr Pávek, Ph.D.

Název diplomové práce: Studium inhibičního účinku antagonisty SPA70 na hPXR

Práce se zabývá pregnanovým X receptorem (PXR) a jeho antagonisty. PXR je ligandy aktivovaný jaderný receptor, jenž hraje dominantní roli v řízení detoxikace xenobiotik a chrání organismus před akumulací těchto mnohdy toxických sloučenin. Novější poznatky ukazují rovněž endogenní působení PXR v metabolismu lipidů, glukózy a žlučových kyselin. Aktivace PXR nepůsobí vždy protektivně, jelikož indukce biotransformačních enzymů působením agonistů PXR může vést k snížení účinnosti léčby, ke zvýšené toxicitě metabolitů léčiv nebo k rezistenci na chemoterapeutika. V poslední době se výzkum intenzivně zaměřuje na antagonisty PXR schopné vyrušit tyto nepříznivé jevy. Jednou z nových nadějných molekul z hlediska budoucího uplatnění v cílené antagonizaci lidského PXR je SPA70. V práci jsme zkoumali inhibiční účinek této sloučeniny na aktivovaný lidský PXR. Využili jsme agonistů působících přímou vazbou na PXR (rifampicin, hyperforin, SR12813) i nepřímo přes buněčné signalizační cesty (U0126, PD184352, PD0325901). Antagonistu jsme testovali metodou luciferase reporter gene assay na HepG2 buňkách. Na základě výsledků můžeme potvrdit, že SPA70 antagonizuje aktivovaný PXR. Naše výsledky rovněž nasvědčují tomu, že SPA70 inhibuje aktivaci PXR vyvolanou nepřímo působícími agonisty. Tato zjištění přináší nový pohled na SPA70 a naznačují další možné uplatnění pro tohoto antagonistu v budoucnu.