

## ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

**Kandidát:** Mgr. Sára Karbanová

**Školitel:** prof. PharmDr. František Štaud, Ph.D.

**Konzultant:** doc. PharmDr. Lukáš Červený, Ph.D.

**Název disertační práce:** Studium interakcí antivirotik s vybranými placentárními transportéry

Terapie infekce HIV u těhotných žen je založena na podávání kombinované antiretrovirální terapie zajišťující vysokou efektivitu potlačení proliferace viru v krevním oběhu matky. Součástí je vždy také antiretrovirotikum s dobrým placentárním přechodem, které zajišťuje profylaxi plodu proti vertikální nákaze. Pro gravidní pacientky infikované hepatitidou C (HCV) doposud žádný doporučený farmakoterapeutický postup není k dispozici, nicméně současné důkazy naznačují, že snížení množství viru v oběhu matky koreluje se sníženou pravděpodobností přenosu viru na plod. Aby bylo možné dále rozvíjet farmakoterapeutické postupy léčby těchto onemocnění v těhotenství a zajistit jejich bezpečnost pro plod, je nutné znát mechanismy placentárního přestupu anti(retro)virotik z matky do plodu. V této disertační práci jsme se věnovali látkám odvozeným od nukleosidů (anti-HIV abakaviru, emtricitabinu, zidovudinu, tenofoviru disoproxil fumarátu a anti-HCV ribavirinu) s popsáním vysokým placentárním přestupem a hlavním tématem bylo zkoumání hypotézy, zda je materno-fetální přestup těchto látek přes placentu usnadňován nukleosidovými transportéry. Navíc jsme se věnovali ontogenezi exprese placentárních nukleosidových transportérů a v této souvislosti řešili také otázku, zda je placentární exprese epigeneticky regulována a souvisí s mírou diferenciace cytotrofoblastu. Pro studium jsme použili široké spektrum *in vitro*, *ex vivo* a *in situ* experimentálních přístupů. Zjistili jsme, že nukleosidový transportér ENT1 usnadňuje materno-fetální transfer abakaviru a ribavirinu, zatímco emtricitabin a zidovudin prostupuje placentou za účasti jiných mechanismů. Popsali jsme vysokou variabilitu genové exprese nukleosidových transportérů v lidské placentě v prvním a třetím trimestru. V této souvislosti naše výsledky ukázaly, že ekvilibrační nukleosidové transportéry jsou exprimovány spíše konstitutivně, zatímco genová exprese koncentračních nukleosidových transportérů v průběhu gestace roste a je u nich možnost epigenetické regulace. Nad rámec původně stanovených cílů jsme také přinesli první informaci o tom, že S-(4-Nitrobenzyl)-6-thioinosin, inhibitor používaný pro selektivní inhibici ekvilibračních nukleosidových transportérů, blokuje rovněž efluxní aktivitu jednoho z placentárních ABC transportérů.

Výsledky předkládané v rámci této dizertační práce přispívají k porozumění problematice transplacentární kinetiky antivirových léčiv a jejich vlivu na expresi vybraných transportérů v placentě a dalších mateřských i fetálních orgánech.