

ABSTRAKT

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Student: Zdeněk Záboj

Školitel: PharmDr. Lukáš Červený, Ph.D.

Název diplomové práce: Studium lékových interakcí antivirotik na střevních transportérech

Sofosbuvir je antivirotikum široce využívané v terapii chronické hepatitidy C. Toto orálně aplikované proléčivo je navrženým substrátem ATP-vázajících (ABC) efluxních transportérů, P-glykoproteinu (ABCB1) a breast cancer resistance proteinu (ABCG2). ABCB1 a ABCG2 jsou významnými determinanty střevní absorpce a jsou i místem vzniku významných farmakokinetických lékových interakcí, vedoucích ke změně expozice léčivu. Farmakokinetické lékové interakce mohou být nežádoucí (zvyšující toxicitu léčby), nebo naopak žádoucí (umožňující redukci dávkování). Protože je sofosbuvir často podáván v kombinačních režimech s jinými anti(retro)virotiky, bylo cílem předkládané diplomové práce studovat schopnost zvýšit střevní absorpci sofosbuviru. Pro studium farmakokinetických lékových interakcí na ABCB1 a ABCG2 byla využita široce etablovaná *in vitro* metoda obousměrného transportu přes polarizovanou monovrstvu tvořenou buněčnou linií Caco-2, která je odvozena od kolorektálního karcinomu. Analyzovali jsme lékové interakce sofosbuviru na těchto efluxních transportérech s vybranými anti(retro)virotiky. Jako pozitivní kontrola inhibice transportu byli použity specifické inhibitory Ko134 pro ABCG2, zosuquidar pro ABCB1 a elacridar jako inhibitor ABCB1 i ABCG2. Výsledky nám ukázaly v použité 5 μ M koncentraci sofosbuviru pouze inhibici ABCB1. Z použitých anti(retro)virotik prokázala signifikantní inhibiční potenciál (a tím i potenciál zvýšit střevní absorpci sofosbuviru *in vivo*) atazanavir, daclatasvir, ledipasvir, lopinavir, simeprevir a ritonavir, jakožto inhibitory ABCB1. Analýza dat několika zkoumaných koncentrací inhibitoru lopinaviru prokázala závislost míry inhibice na koncentraci. V diplomové práci jsme demonstrovali možnost využití interakcí léčiv na střevních efluxních transportérech jako možného aspektu vedoucího k redukci dávkování a tím k celkovému snížení ceny farmakoterapie.