

## **ABSTRAKT**

Univerzita Kalova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

**Kandidát:** Mgr. Ondřej Martinec

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

**Název disertační práce:** Interakce antiretrovirálních léčiv s membránovými transportéry

Perorální podávání léčiv je nejběžnější, nejpohodlnější a nejekonomičtější formou aplikace léčiv. Absorpce perorálně podaných léčiv probíhá zejména ve střevě. Jedním z faktorů ovlivňujících střevní absorpci jsou efluxní lékové ABC transportéry lokalizované na apikální membráně střevního epitelu, přičemž dosud nedůležitější se zdá být p-glykoprotein (ABCB1) a breast cancer resistance protein (ABCG2).

Pacienti infikovaní HIV jsou odkázáni na celoživotní farmakoterapii, zahrnující kombinaci tří a více antiretrovirotik. Častou ko-infekcí HIV je hepatitida C (HCV). Díky postupnému stárnutí je navíc HIV pozitivní populace zatížena i dalšími komorbiditami. To vše vede u těchto pacientů k nutnosti indikace polyfarmakoterapie, a tedy zvýšenému riziku lékových interakcí. Řada užívaných antiretrovirotik je substrátem, inhibitorem a/nebo induktorem ABCB1. Proto lze předpokládat, že budou kvantitativně ovlivňovat střevní absorpci současně podaných léčiv (substrátů ABCB1), a tím přispívat k efektivitě/bezpečnosti léčby. V rámci řešení disertační práce jsme se zaměřili na lékové interakce anti-HIV a anti-HCV léčiv na střevním ABCB1 transportéru a na zavedení *ex vivo* modelu, který by umožnil analyzovat indukci střevního ABCB1.

Pomocí *in vitro* a *in vivo* metodik jsme prokázali, že abakavir je substrátem střevního ABCB1 a ABCG2 a jeho vstup střevní bariérou může být zvýšen inhibicí těchto dvou transportérů. V další fázi výzkumu jsme zavedli *ex vivo* metodu založenou na akumulaci rhodaminu123 v ultratenkých intestinálních řezech (PCIS) připravených z potkaního ilea a lidského jejunu, a jako první jsme ji využili pro otestování schopnosti klinicky využívaných terapeutik, konkrétně anti-HIV a anti-HCV léčiv, inhibovat střevní ABCB1. Jako významné inhibitory jsme identifikovali lopinavir, ritonavir, saquinavir a atazanavir.

Kromě inhibice ABCB1 je dalším důležitým typem interakce indukce ABCB1 transportéru. Z důvodu řady nedostatků současně dostupných modelů úřady v oblasti výzkumu léčiv a lékové politiky neposkytují žádná doporučení pro testování indukčního potenciálu ABCB1 *in vitro*. Proto jsme se v rámci další práce zaměřili na rozvinutí metodiky PCIS pro indukci střevních transportérů. Zjistili jsme, že PCIS inkubované po dobu 48 hodin, si zachovaly neporušenou morfologii, obsah ATP a plnou funkci ABCB1. Rifampicin, modelový ligand pregnanového receptoru X (PXR), významně zvýšil funkční expresi ABCB1 a genovou expresi *CYP3A4*.

Naše výsledky mohou přispět k objasnění molekulární podstaty popsaného zvýšení biologické dostupnosti některých substrátů ABCB1, při současné léčbě anti-HIV a/nebo anti-HCV léčivy. Dále jsme ukázali, že metoda PCIS umožňuje realizaci inhibičních i indukčních studií zaměřených na ABCB1, což z této metody dělá velmi slibnou metodu využitelnou v preklinických studiích. Zároveň by tato metoda mohla být velmi důležitá pro kvantifikaci příspěvku střevního ABCB1 a lékových interakcí v pre-systémové eliminaci léčiv.