

ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Kandidát: Mgr. Lenka Ťupová

Školitel: doc. PharmDr. Martina Čečková, Ph.D.

Název dizertační práce: Interakce vybraných antiretrovirálních léčiv a metylrtuti s membránovými transportéry placenty

Zejména ve vyspělých zemích jsou těhotné ženy exponovány velkému množství xenobiotik zahrnující enviromentální polutanty, ale též vědomě užívaná léčiva pro kompenzaci akutních nebo chronických obtíží. Antiretrovirální terapie (ART) je podávána HIV pozitivním těhotným ženám nejen za účelem jejich léčby, ale též kvůli prevenci přenosu viru na vyvíjející se plod. Farmakokinetika mnohých antiretrovirálních léčiv je limitována nebo urychlována řadou ATP-vázajících (ABC) transportérů či transportérů solutů (SLC), z nichž celá řada je přítomna i v lidské placentě. ART je ve vyspělých zemích složena vždy z kombinace 3–4 antiretrovirálních léčiv, výrazně zvyšující riziko rozvoje lékových interakcí na ABC a SLC transportérech. V této práci jsme především pomocí *in vitro* studií na několika typech buněčných linií a metody duální perfúze potkaní a lidské placenty podrobně popsaly zapojení ABC a SLC transportérů, konkrétně MDR1, MRP1, OATP1A2 a OATP1B3, do přestupu antagonisty chemokinového receptoru 5 - maraviroku, přes placentu. Dále jsme studovali vliv ne-nukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy etravirinu a rilpivinu na transport tenofovir disoproxil fumarátu (TDF) a/nebo abakaviru zprostředkovaný MDR1 a BCRP transportéry. Etravirin, který inhibuje pouze BCRP transportér, významně ovlivnil přestup abakaviru i TDF přes monovrstvu MDCKII-BCRP buněk, relevance této interakce pro placentu však byla potvrzena pouze u TDF, nikoli u abakaviru. Rilpivirin inhibující kromě BCRP i MDR1 transportér též prokázal efekt na transport abakaviru *in vitro* a následně zvýšil i jeho orální biodostupnost *in vivo* u potkanů. Interakce přímo na placentární tkáni však nebyla studována. Hlavním zdrojem metylrtuti v lidském organismu je konzumace určitých druhů mořských ryb. Je známo, že metylrtuť vstupuje do placenty a proniká dále do plodu, kde vykazuje neurotoxické působení, avšak informace o toxickém působení metylrtuti přímo na placentární tkáň jsou omezené. V naší studii jsme pomocí transportní studie na MDCKII-MRP1 buňkách poprvé přímo prokázaly, že metylrtuť je ze syncytiotrofoblastu přesunuta dále do placenty prostřednictvím MRP1 transportéru. Útlum exprese MRP1 v placentární buněčné linii HTR-

8/SVneo zvýšil koncentraci metylrtuti v buňkách, a tím došlo ke zvýšení oxidačního stresu a urychlení apoptózy. Tato data prokazují významnou roli MRP1 v ochraně před toxickým působení metylrtuti na placentu.