

## Abstrakt

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Studentka: Karolína Ondraszková

Školitel: PharmDr. Tomáš Smutný, Ph.D.

Název diplomové práce: **Hledání selektivních antagonistů konstitutivního androstanového receptoru**

Konstitutivní androstanový receptor (CAR) je významný, ligandem-řízený xenosenzor, který reguluje transkripci důležitých enzymů biotransformujících léčiva (např. CYP2B6). Pregnanový X receptor (PXR) spadá do stejné skupiny nukleárních receptorů jako CAR. Struktura a funkce obou receptorů vykazují mnohé společné rysy. PXR má ale větší a flexibilnější ligand-vázací doménu. V současné době není prakticky k dispozici selektivní, vysoce potentní a netoxický inhibitor CAR.

Tato práce si klade za cíl určit afinitu dříve identifikovaných látek v naší skupině s antagonistickou aktivitou vůči CAR. Jde o replikační studii. Pro tyto účely jsme látky testovali pomocí gene reporter a two-hybrid assay.

Ze všech testovaných látek jsme dosáhli nejlepšího výsledku s látkou 1A. Metodou gene reporter assay jsme zjistili, že substance 1A je schopna redukovat bazální expresi CAR, ale potlačuje také expresi CAR indukovanou pomocí modelového agonisty CITCO. Vysoká afinita látky k receptoru byla potvrzena pomocí two-hybrid assay. Látka navíc neovlivňuje funkci PXR. U látky 1A byla pomocí testů cytotoxicity stanovena hodnota  $IC_{50}$  (= 18,88  $\mu$ M).

Závěrem této diplomové práce je, že látka 1A má vysokou afinitu a vykazuje antagonistický účinek na CAR, přičemž neaktivuje PXR. Výsledky práce mohou pomoci identifikovat nové látky, které umožní studovat unikátní funkce CAR bez současného ovlivnění aktivity PXR.