

ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Školící pracoviště Katedra biochemických věd

Doktorský studijní program Xenobiochemie a patobiochemie

Kandidátka / kandidát Mgr. Michaela Šadibolová

Školitelka / školitel doc. PharmDr. Iva Boušová, Ph.D.

Konzultantka / konzultant

Název disertační práce Biotransformácia sekundárnych rastlinných metabolitov a ich modulačné účinky na enzýmy metabolizujúce liečivá

Seskviterpény a prenylované flavonoidy predstavujú dve triedy rastlinných sekundárnych metabolitov tvoriace prirodzenú súčasť ľudskej stravy. Majú mnoho prospešných biologických účinkov a sú podľa toho využívané ako aktívne súčasti rastlinných prípravkov. Ako xenobiotiká ale interagujú s množstvom enzýmov metabolizujúcich liečivá, môžu obratom meniť ich aktivitu a/alebo expresiu, čo môže následne vyústiť do liekových interakcií. Seskviterpény a prenylflavonoidy zmienené v tejto dizertácii sú v tomto aspekte málo preskúmané.

Tri acyklické seskviterpény (farnazol, cis-nerolidol, trans-nerolidol) a tri cyklické seskviterpény (α -humulén, β -karyofylén, β -karyofylénoxid) aktivovali génovú expresiu sprostredkovanú pregnanovým X receptorom, no nespôsobili významné zmeny v mRNA alebo proteínovej expresii jeho cieľových génov, cytochrómu P450 (CYP) 3A4 a CYP2C, a neovplyvnili ani hlavné pečenné karbonyl redukujúce enzýmy.

Seskviterpény sú substrátmi enzýmov metabolizujúcich liečivá, ktoré modifikujú ich štruktúru s cieľom uľahčenia ich následnej eliminácie. Seskviterpénový laktón helenalín podstúpil dva typy biotransformačných reakcií, oxidáciu a redukciu. Oxidácia bola katalyzovaná niekoľkými ľudskými CYP. Z nich bola najefektívnejšia izoforma CYP2A13, ktorá bola ale obratom ireverzibilne inaktivovaná mechanizmom tvorby reaktívneho medziproduktu/metabolitu. Taktiež bola pozorovaná aj kompetitívna inhibícia CYP3A4.

Črevné enzýmy metabolizujúce liečivá sú často prehliadané aj napriek tomu, že sa výrazne podieľajú na presystémovej eliminácii perorálne prijatých liečiv a xenobiotík. Prenylované flavonoidy xantohumulol, izoxantohumulol, 8-prenylnaringenín a 6-prenylnaringenín však značne zvýšili aktivitu glutatión-S-transferázy a katechol-O-metyltransferázy, mRNA expresiu uridíndifosfát-glukuronozytransferázy a popritom znížili aktivitu sulfotransferázy. Celkovo sme teda zistili, že niektoré zo študovaných zlúčenín môžu predstavovať riziko z hľadiska rozvoja liekových interakcií.