

ABSTRAKT

Studium ledvinné bioeliminace xenobiotik na buněčné úrovni I.

Syntetické analogy somatostatinu značené vhodnými kovovými radionuklidy jsou v nukleární medicíně používány pro scintigrafické zobrazení a nověji i k cílené radioterapii některých typů maligních nádorů, u nichž se vyskytuje zvýšená exprese somatostatinových receptorů. Jejich terapeutické použití je však omezeno potencionálními radiotoxickými účinky na ledviny v důsledku akumulace těchto radiopeptidů v buňkách ledvinných tubulů. Tato kumulace je způsobena reabsorpcí radiopeptidů v ledvinných tubulech zatím ne zcela objasněnými mechanismy. Cílem této práce bylo studovat ledvinnou akumulaci vývojového receptorově specifického derivátu somatostatinu DOTA-TATE (DOTA-Tyr³-oktreotát) značeného indiem-111 (¹¹¹In-DOTA-TATE). Experimenty byly zaměřeny především na studium mechanismu ledvinného uptake a na možnosti ovlivnění nežádoucí kumulace studovaného radiopeptidu v ledvinných buňkách potencionálními inhibitory vybraných ledvinných transportních systémů. Jako experimentální model jsme použili čerstvě izolované ledvinné buňky potkana, které byly získávány z ledvin zvířat kolagenázovou metodou. Ověření životnosti buněk bylo prováděno s pomocí trypanové modři. Preparáty izolovaných buněk vykazovaly zpravidla životnost kolem 90% a byly tedy vhodné pro daný typ experimentů. Albumin, který je substrátem a inhibitorem megalinového endocytárního systému, namísto očekávané inhibice uptake radiopeptidu paradoxně mírně zvyšoval jeho akumulaci v ledvinných buňkách. Probenecid, který inhibuje transportéry pro organické anionty, překvapivě akumulaci radiopeptidu výrazně snižoval. Získané výsledky by mohly ukazovat, že pro ledvinný uptake ¹¹¹In-DOTA-TATE mají význam jak transportéry pro organické anionty, tak transportéry pro peptidy. Avšak je třeba vyloučit, že použité koncentrace těchto inhibitorů nejsou cytotoxické, což by mohlo též snižovat míru kumulace radioaktivity v důsledku poklesu počtu aktivních buněk ve vzorcích. Předpokládanou účast megalinového receptoru na akumulaci radiopeptidů jsme v provedených pokusech nepotvrdili.