

ABSTRAKT

Zjištění zvýšené exprese určitých typů receptorů pro regulační peptidy v některých nádorech vedlo ke zkoumání analogů regulačních peptidů jako potencionálních receptorově-specifických radiofarmak pro zobrazování a cílenou terapii nádorů. Jednou z perspektivních skupin těchto peptidů jsou analogy gastrinu a cholecystokininu. Avšak kumulace radiopeptidů v ledvinné tkáni může způsobit radiotoxické poškození ledvin a limitovat jejich klinické využití. Studium ledvinných mechanismů je tedy základním předpokladem dalšího vývoje v této skupině.

Cílem této práce bylo sledovat *in vitro* míru akumulace derivátů gastrinu – DOTA-minigastrinů (DOTA-MG) značených indiem-111 a zkoumat mechanismus jejich uptake v ledvinných buňkách. Za využití ledvinného buněčného modelu byla hodnocena akumulace tří sloučenin - ^{111}In -DOTA-MG11, ^{111}In -DOTA-MG45 a ^{111}In -DOTA-MG46.

Experimenty byly prováděny za použití izolovaných ledvinných buněk potkana získaných z nativní ledvinné tkáně. Ledvinné buňky byly využity ke sledování míry akumulace ^{111}In -minigastrinů. Pro posouzení podílu aktivních a pasivních transportních mechanismů na ledvinném uptake byla stanovena akumulace za fyziologické a za snížené teploty. Pro posouzení kvantity akumulace ^{111}In -DOTA-minigastrinů byla jako srovnávací látka použita $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -dimerkaptojantarová kyselina ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA), která se aktivně kumuluje v ledvinných buňkách. Případná účast megalinového endocytárního systému na ledvinném uptake ^{111}In -minigastrinů byla testována s využitím albuminu, inhibitoru tohoto systému.

Výsledky dokumentují, že ^{111}In -minigastriny vykazují relativně nízkou míru akumulace v ledvinných buňkách potkana. Uptake ^{111}In -minigastrinů je odlišný a klesá v pořadí ^{111}In -DOTA-MG45 > ^{111}In -DOTA-MG11 > ^{111}In -DOTA-MG46. Avšak ve srovnání s $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA byl uptake všech ^{111}In -minigastrinů mnohonásobně nižší. Částečné snížení uptake (20-40%) bylo zjištěno v buňkách inkubovaných za nízké teploty, kdy jsou inhibovány energeticky závislé procesy, ale signifikantní snížení bylo pozorováno pouze u ^{111}In -DOTA-MG11 a ^{111}In -DOTA-MG46. V pokusu s albuminem se nepodařilo prokázat snížení uptake. Ze získaných výsledků je patrné, že studované radioaktivně značené minigastriny se vyznačují relativně nízkou akumulací v ledvinných buňkách *in vitro* a na jejich transportu přes buněčné membrány se v rozhodující míře podílí pasivní transportní mechanismy s částečným příspěvkem aktivních transportních mechanismů.