

ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Kandidát: Mgr. Iveta Nováková

Konzultant: Prof. PharmDr. František Štaud, Ph.D.

Název rigorózní práce: Transport NSA přes hematoencefalickou bariéru *in vitro* modelu založeného na buněčné linii PBMEC/C1-2

Hematoencefalická bariéra (HEB) má významnou roli v regulaci transportu látek do centrálního nervového systému (CNS) a opět z něj ven. HEB částečně zabraňuje průchodu látkám škodlivým pro mozek, zčásti reguluje dodávání potřebných látek a také se podílí na odstraňování odpadních látek. Vyváženost těchto regulačních systémů je nezbytná pro správnou funkci CNS, bez které by došlo k narušení homeostázy.

Nesteroidní antiflogistika (NSA) jsou velmi dobře známa pro svůj protizánětlivý účinek, pro schopnost snižovat horečku a pro tlášení bolesti. Díky jejich každodennímu užívání byly pozorovány určité vedlejší účinky na mozek (ospalost, závratě, nevolnost). To vyvolalo otázku, jak vlastně NSA prostupují hematoencefalickou bariéru.

Monovrstva vytvořená z buněk PBMEC/C1-2 byla použita jako *in vitro* model hematoencefalické bariéry. Transportní vlastnosti byly zkoumány u následujících NSA látek: celecoxib, diklofenak, ibuprofen, lornoxikam, meloxikam, piroxikam a tenoxikam. Pokusy byly prováděny s použitím pouze jedné látky NSA (jednoduché transportní pokusy) nebo s více látkami najednou (skupinové transportní pokusy). Během skupinových pokusů byly simulovány odlišné podmínky (různá transportní media, přítomnost séra, přidání transportních inhibitorů verapamilu nebo probenecidu, vyloučení některých NSA látek), aby bylo možno pozorovat případný vliv na transportní vlastnosti NSA. Pro standardizaci získaných dat byly přidány vnitřní standardy diazepam (transcelulární marker) a carboxyfluorescein (paracelulární marker).

Pořadí studií jednotlivých látek bylo podobné pořadí odpovídající skupinové studii. Skupinové studie byly nejvíce odlišné při použití transportního media bez séra, po přidání transportních inhibitorů verapamilu nebo probenecidu a po použití media k podpoře růstu astrocytů. Studie s mediem bez séra potvrdila u některých NSA silnou vazebnou schopnost na plazmatické bílkoviny a tím i jejich vliv na transportní schopnosti. Skupinové studie s transportními inhibitory poukázaly na transportní proteiny, které jsou zapojeny do transportních vlastností vybraných NSA. Nakonec i domněnka, že se všechny látky mohou navzájem ovlivňovat, byla také potvrzena.

Nepochybně bylo prokázáno, že většina NSA může značně prostupovat hematoencefalickou bariéru a tudíž ovlivňovat funkce centrálního nervového systému.