

Abstrakt

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra Farmakologie a toxikologie

Studentka: Kateřina Erbenová

Školitelka: PharmDr. Martina Čečková, Ph.D.

Název diplomové práce: Studium interakce antiretrovirotika maraviroku s lékovými transportéry ABCB1 a ABCG2.

Maravirok je inhibitor vstupu CCR5 HIV viru do buněk představující jednu z důležitých komponent antiretrovirální terapie. Pro optimalizaci léčebné strategie a minimalizaci rizik kombinované antiretrovirální léčby s využitím maraviroku je důležitá znalost interakce tohoto léčiva s ostatními antiretrovirotiky. Konkrétně interakce na membránových transportérech by mohly ovlivnit farmakokinetiku, a tím koncentrace podaných léčiv ve tkáních a navodit buď nedostatečnou účinnost terapie, nebo zvýšení její toxicity.

Náplní této práce bylo experimentálně vyhodnotit interakci maraviroku s dvěma nejvýznamnějšími aktivními lékovými transportéry z rodiny ABC transportních proteinů, ABCB1 (P-glykoproteinem) a ABCG2 (BCRP). S pomocí *in vitro* metod na buněčných liniích byly řešeny dva základní cíle: (1) schopnost maraviroku inhibovat eflux modelového substrátu pomocí ABCB1 a ABCG2 a (2) schopnost těchto transportérů přenášet maravirok jako svůj substrát.

Z dat získaných v rámci této práce je patrné, že maravirok neinhibuje eflux fluorescenčního substrátu Hoechst 33342 z ABCB1- ani ABCG2- exprimujících buněk *in vitro* a s největší pravděpodobností tak není inhibitorem ani jednoho z těchto transportérů. Transportní studie na monovrstvách ABCB1- a ABCG2- exprimujících MDCKII buněk prokázaly, že maravirok není substrátem ABCG2. Překvapivě toto antiretrovirotikum není transportováno ani lidským ABCB1, naše studie ale prokázala, že je substrátem endogenního psího Abcb1 v MDCKII

buňkách, což poukazuje na mezidruhové rozdíly v substrátové afinitě tohoto transportéru k maraviroku.

S ohledem na optimalizaci bezpečnosti a účinnosti kombinované antiretrovirální terapie u HIV pacientů a studium vzájemných lékových interakcí jednotlivých antiretrovirotik lze konstatovat, že riziko farmakokinetických lékových interakcí na úrovni ABCB1 a ABCG2 transportérů je pro kombinaci s maravirokem minimální.