

ABSTRAKT

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biochemických věd

Bc. et Bc. Kristýna Deingrubarová

Školitel: doc. PharmDr. Iva Boušová, Ph.D.

Název diplomové práce: Modulační účinek *cis*-nerolidolu, *trans*-nerolidolu a farnesolu na vybrané enzymy 1. fáze biotransformace v lidských jaterních řezech

Seskviterpeny jsou přírodní látky, které můžeme najít v alternativních léčivech či doplňcích stravy. Nicméně ne všichni zástupci působí na zdraví blahodárně. Existují totiž poznatky o vážných toxicitách a vedlejších účincích, kterým by se měla věnovat dostatečná pozornost. Cílem této diplomové práce bylo zjistit, jestli mají acyklické seskviterpeny *cis*-nerolidol (cNER), *trans*-nerolidol (tNER) a farnesol (FAR) modulační účinek na proteinovou a genovou expresi vybraných enzymů 1. fáze biotransformace - čtyři isoformy cytochromu P450 (CYP), jmenovitě CYP1A2, CYP2B6, CYP2C a CYP3A4, karbonylreduktasa 1 (CBR1) a aldo-ketoreduktasa 1C3 (AKR1C3). Zkoumaným materiálem byly ultratenké lidské jaterní řezy pocházející od pěti pacientů obou pohlaví ve věku od 45 do 81 let. Jaterní řezy byly inkubovány se studovanými látkami v koncentraci 10 μM (u jednoho pacienta cNER a tNER i v koncentraci 30 μM) při teplotě 37 °C po dobu 24 hodin. Proteinovou expresi jsem stanovovala pomocí elektroforézy s Western blotem a relativní expresi mRNA pomocí kvantitativní polymerasové řetězové reakce (qPCR).

U jednoho pacienta FAR a tNER v koncentraci 10 μM významně inhibovaly proteinovou expresi CBR1. U jiného cNER (10 a 30 μM) a tNER (30 μM) snižovaly expresi proteinu AKR1C3. Nejsilnější účinek na expresi mRNA měl tNER, který indukoval expresi CYP1A2 u pacienta č. 9 2,1x. FAR a tNER významně snížily expresi mRNA všech sledovaných enzymů u jednoho pacienta, u kterého zároveň cNER významně zvýšil expresi mRNA CYP2B6. Kromě inhibičních účinků vyvolal FAR u dvou pacientů zvýšení exprese mRNA CYP1A2 a CYP2B6. Výsledky poukázaly na interindividuální variabilitu mezi jednotlivci. Závěrem lze říci, že je málo pravděpodobné, že by tyto acyklické seskviterpeny v koncentracích běžně dostupných v potravě významně ovlivňovaly biotransformaci současně podávaných léčiv.