

ABSTRAKT

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Student/ka: Eliška Marková

Školitel: doc. PharmDr. Martina Čečková, Ph.D.

Název diplomové práce: Hodnocení vlivu vybraných nových antiretrovirálních léčiv na transport karnitinu v placentě

Antiretrovirální léčba HIV-pozitivních těhotných žen představuje v současnosti standardní přístup pro omezení přenosu HIV z matky na plod. Přes nezbytnost této terapie je nicméně důležité, znát její bezpečnost a rizika. Pro správný vývoj plodu a funkci placenty je mj. nezbytný optimální přísun L-karnitinu, klíčového faktoru pro oxidaci mastných kyselin, z krve matky do placenty a krevního oběhu plodu. Publikované studie naznačují častější výskyt onemocnění kardiovaskulárního systému a kardiomyopatií u dětí narozených matkám, jímž byla v průběhu těhotenství podávána antiretrovirální terapie. Optimální transport karnitinu do buněk placenty je zajištěn díky přítomnosti funkčního transportního proteinu OCTN2 v apikální mikrovilózní membráně trofoblastu. Cílem této práce bylo vyhodnotit, zda antiretrovirální léčiva ze skupin nukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy (rilpivirin a efavirenz), inhibitorů proteáz (ritonavir, sachinavir, tipranavir, lopinavir a atazanavir) a inhibitorů integrázy (dolutegravir a elvitegravir) nejsou schopna inhibovat funkci OCTN2 transportéru, a tím omezovat aktivní přenos karnitinu do buněk. Pro experimenty byl využit *in vitro* model buněčné linie BeWo odvozené od choriokarcinomu placenty a *ex vivo* model membránových vezikul z izolované mikrovilózní membrány lidských placent odebraných po porodu.

Naše výsledky prokázali výrazný inhibiční efekt proteázových inhibitorů ritonaviru a sachinaviru na uptake L-karnitinu u obou použitých modelů. Inhibice OCTN2 elvitegravirem a rilpivirinem se projevila pouze u buněk a nebyla pak potvrzena na izolovaných mikrovilózních membránách. Tato práce tak naznačuje, že pro terapii využívající proteázové inhibitory (ritonavir a sachinavir) by bylo vhodné vzít v potaz možný deficit karnitinu, zatímco u ostatních testovaných léčiv se jeví jejich používání v těhotenství z pohledu dostupnosti L-karnitinu v placentě jako bezpečné.