

## **ABSTRAKT**

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Kandidát: Mgr. Vojtěch Zadák

Školitel: Doc. PharmDr. Petr Pávek, Ph.D.

Název rigorózní práce:

Testování potenciálních ligandů konstitutivního androstanového receptoru CAR

Rok dokončení: 2010

Konstitutivní androstanový receptor - CAR je zástupcem nukleárních receptorů, které tvoří superrodinu ligandem-aktivovaných transkripčních faktorů ovlivňujících expresi cílových genů.

V minulém desetiletí byl CAR studován především v souvislosti s indukcí biotransformačních enzymů léčivý nebo jinými xenobiotiky, ale v posledních několika letech se výzkum soustřeďuje i na jeho funkci v hormonální, lipidové a energetické homeostáze. Nedávno byly odhaleny důležité metabolické funkce CAR, které mohou z tohoto „xenobiotického receptoru“ vytvořit nový terapeutický cíl z hlediska terapie diabetu II. typu, obezity a dyslipidémie.

Cílem této experimentální rigorózní práce bylo testování potenciálních ligandů lidského CAR (hCAR) ze zadané skupiny 16 látek definované struktury.

Za použití metod gene reporter assay, two-hybrid assay a one-hybrid assay jsme testovali tuto skupinu z hlediska interakce s hCAR. Výsledky experimentů prokázaly, že čtyři z těchto látek jsou ligandy – agonisté hCAR. Nejvýraznější interakce s hCAR byla zjištěna u 2-(acetylsulfanyl)-4-(2',4'-difluorbifenyl-4-yl)-4-oxobutanové kyseliny. Výsledky této rigorózní práce naznačují, že tato látka by mohla být dále testována jako potenciální spolehlivý specifický agonista k dalšímu objasňování funkcí lidského konstitutivního androstanového receptoru nebo snad i jako potenciální léčivo, které by prostřednictvím aktivace tohoto zajímavého receptoru mohlo ovlivňovat lidský metabolismus .