

Wchłanianie leków podanych doustnie jest uwarunkowane nie tylko od właściwościami fizyko-chemicznymi samego leku lecz zależy również od szeregu czynników biologicznych, w tym aktywności enzymów metabolizujących leki oraz białek transportujących (transporterów) uczestniczących w przemieszczaniu leków przez błony biologiczne. Głównymi narządami warunkującymi ilość leku, który dostanie się do organizmu, tzw. biodostępność, po podaniu doustnym są przewód pokarmowy oraz w ścisłej współpracy z zlokalizowanymi w jego obrębie enzymami oraz transporterami.

Do chwili obecnej zdefiniowano występowanie enzymów oraz transporterów leków w przewodzie pokarmowym i w mniejszym stopniu w przewodzie pokarmowym. W tym ostatnim przypadku dane nie dotyczą całej długości przewodu pokarmowego ale najczęściej jedynie odcinków, z których można stosunkowo bezpiecznie/łatwo pozyskać tkanki do badania, a które nie są niestety najwłaściwszymi fragmentami przewodu pokarmowego uczestniczącymi we wchłanianiu leków. Ponadto dostępne obserwacje opierają się głównie na określeniu ilości mRNA. Są to więc obserwacje, które mogą dostarczyć niezbyt dokładnych danych odcinków biologicznych ról białek (które powstają na podstawie mRNA), ponieważ istnieje szereg mechanizmów regulacyjnych wpływających na ilość białek enzymów i transporterów. W wielu przypadkach nie stwierdza się istotnej zależności pomiędzy ilości mRNA i powstaniem białka. Dlatego też w niniejszym projekcie planuje się określenie ilości białek enzymów metabolizujących leki oraz transporterów leków w przewodzie pokarmowym (od dwunastnicy do jelita grubego). Ocena ilości białek badanych enzymów i transporterów umożliwi znacznie lepsze od dotychczasowej charakterystykę zdolności metabolicznych i transportowych badanych narządów, a tym samym bliższy fizjologicznemu opis procesów warunkujących biodostępność leków. Uzyskane informacje mogą służyć do projektowania tabletek uwalniających leki w odcinkach przewodu pokarmowego pozbawionych występowania enzymów rozkładających leki lub transporterów ograniczających ich wchłanianie, w celu zapewnienia większej biodostępności i przewidywalności ich wchłaniania. Ponadto zebrane informacje mogą zostać wykorzystane do opracowania modeli służyć opisowi/przewidywaniu wchłaniania leków podanych drogą doustną.

Kolejnym aspektem badanym w ramach niniejszego projektu, oprócz porównawczej ekspresji mRNA i ilości białek enzymów metabolizujących leki i transporterów leków w przewodzie pokarmowym i poszczególnych odcinkach przewodu pokarmowego, jest określenie mechanizmów zaangażowanych w odmienne ich występowanie (zarówno pod względem ilości i rodzaju). Dotychczasowe obserwacje (przede wszystkim na poziomie mRNA oraz oparte na półilościowych metodach oceny białek), również wyniki badań własnych, wskazują na odmienne rozmieszczenie enzymów i transporterów w przewodzie pokarmowym i poszczególnych odcinkach przewodu pokarmowego, co sugeruje ich odmienną regulację. Wyniki badań wstępnych wskazują na udział niektórych miRNA w regulacji ilości białek niektórych transporterów leków w przewodzie pokarmowym. Celem projektu jest więc określenie roli miRNA mogących wpływać na powstawanie białek oraz metylacji DNA wpływających na ekspresję genów w obu badanych narządach. Uzyskane wyniki pozwolą więc na scharakteryzowanie mechanizmów regulacyjnych określających występowanie enzymów i transporterów leków w przewodzie pokarmowym.