

Wątroba jest najważniejszym narządem określającym ilość leku docierającego do organizmu (biodostępność) po podaniu doustnym, ze względu na jej kluczową rolę w metabolizmie leków, zależną od występowania kluczowych enzymów uczestniczących ich metabolizmie. Aktywność tych enzymów jest, oprócz funkcji transporterów leków determinujących ilość leku docierającego do enzymów, jednym z głównych czynników warunkujących ilość leku docierającego w postaci aktywnej do poszczególnych organów, tj. miejsc działania leku.

Prawidłowa funkcja enzymów metabolizujących leki zlokalizowanych w wątrobie jest więc niezwykle ważna dla zapewnienia odpowiedniego ich metabolizmu i eliminacji z ustroju. Ponadto, wiele z enzymów

metabolizujących leki uczestniczy również w przemianie endogennych związków, ich funkcja więc jest niezbędna do zapewnienia prawidłowej homeostazy organizmu. Do chwili obecnej zdefiniowano występowanie enzymów metabolizujących leki w wątrobie, lecz większość dostępnych obserwacji opisuje jedynie dokładnie (ilościowo) ekspresję mRNA oraz w sposób mniej dokładny (półilościowo) ilość białka poszczególnych enzymów. Nie zapewnia to odpowiedniej ilościowej charakterystyki tych enzymów, ze względu na nie zawsze występującą korelację pomiędzy ekspresją mRNA i ilością białka, a także jak wspomniano powyżej, nieprecyzyjne określenie ilości białek enzymów.

Jedynie pojedyncze doniesienia opisują w sposób ilościowy białka enzymów metabolizujących leki w wątrobie zdrowej. Natomiast prawie całkowicie brak jest ilościowego opisu ww. enzymów w stanach patologicznych tego narządu. Tak więc istotnym wydaje się ustalenie ilościowego występowania enzymów metabolizujących leki na poziomie białka metodą ilościową (chromatografia cieczowa sprzężona z tandemową spektrometrią mas, LC-MS/MS) zarówno w wątrobie zdrowej jak i w stanach patologicznych wątroby o odmiennej patofizjologii, tj. wirusowej - wirusowe zapalenie wątroby typu C, cholestatycznej - pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, pierwotna marskość żółciowa wątroby i toksycznej - alkoholowe choroba wątroby. Umożliwi to dokładniejsze od dotychczasowego (opartego o metody półilościowe pomiaru białek) określenie enzymów metabolizujących leki w wątrobie w stanach patologicznych o odmiennej etiologii. Taka charakterystyka z kolei będzie miała nie tylko znaczenie poznawcze ale również umożliwi opracowanie dokładniejszych modeli matematycznych umożliwiających określenie wpływu stanów patologicznych wątroby na przemianę leków w tym narządzie.

Kolejnym celem prowadzonych badań będzie poszukiwanie mechanizmów wpływających na ekspresję genów i ilość białek enzymów metabolizujących leki w chorobach wątroby (określenie profilu miRNA, metylacja DNA). Do chwili obecnej nie opisano szczegółowo mechanizmów zaangażowanych w regulację enzymów metabolizujących leki w stanach patologicznych wątroby. Ich zdefiniowanie przyczyni się do lepszego poznania procesów patologicznych w wątrobie, które również mają wpływ na biodostępność leków. Ze względu na udział enzymów metabolizujących leki przemianach wielu substancji endogennych badania dostarczą również informacji dotyczących procesów patofizjologicznych w wątrobie.