

3736490 SCPS/D : MAJOR : PHYSIOLOGY ; Ph.D. (PHYSIOLOGY)

KEY WORDS : ORGANIC ANION TRANSPORTER/ NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS/ PROSTANOIDS/ EXCHANGER

NOPPORN APIWATTANAKUL : TRANSPORT PROPERTIES OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS AND PROSTANOIDS BY ORGANIC ANION TRANSPORTER 1. THESIS ADVISORS : SAMAISUKH SOPHASAN, Ph.D. CHUMPOL PHOLPRAMOOL, Ph.D. PAWINEE PIYACHATURAWAT, Ph.D. PIYARAT GOVITRAPONG, Ph.D. WATTANA WATANAPA, M.D., Ph.D. 176 p. ISBN 974-662-862-3

The organic anion transporter 1 (OAT1) has recently been cloned from rat kidneys (23). OAT1 is considered to be dicarboxylate/organic anion exchanger of proximal tubules and to play the central role in the excretion of various anionic drugs from the body. The present study was aimed at characterizing the exchanger and multispecific property of OAT1 using both *Xenopus laevis* oocyte and stable mouse renal proximal tubule S₃ cell line expression systems. OAT1 exhibited nearly the same transport characteristics in [¹⁴C] para-aminohippurate (PAH) uptake by both systems. Preincubation with glutarate or PAH enhanced the subsequent [¹⁴C] PAH uptake. All 21 tested drugs, including nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and some other analgesic drugs, with different chemical structures, and prostanoids were shown to inhibit OAT1-mediated PAH uptake. When 7 of these NSAIDs and 2 other analgesic drugs were further studied, the kinetics of all of them showed competitive inhibition. Radiolabelled acetylsalicylate, salicylate, and indomethacin were taken up by OAT1. The uptake rate of these NSAIDs was enhanced by the outwardly-directed dicarboxylate gradient. The efflux of the preloaded [¹⁴C] PAH from OAT1-expressing oocytes was trans-stimulated by hydrophilic substrates. In contrast, for hydrophobic NSAIDs, the efflux was concentration dependent. At high concentration, efflux was suppressed, whereas it was stimulated at lower concentration. Noticeably, paracetamol, meclufenamate, and diclofenac exerted higher cytotoxicity toward OAT1-expressing S₃ cells than non-expressing S₃ cells. Furthermore, all prostanoid tested, PGE₁, PGE₂, PGD₂, PGI₂, TxB₂ and 6-keto PGF_{1α}, inhibited [¹⁴C] PAH uptake. [³H] PGE₂ was proved to be transported by OAT1. Similarly, the induction of [¹⁴C] PAH efflux by PGE₂ was also concentration dependent. The present study clearly showed that OAT1 is a multispecific transporter and is not only responsible for renal uptake and secretion of the unchanged form of NSAIDs and prostanoids but also drug induced cytotoxicity. This transporter also functions as an exchanger. Hydrophilic substrates are likely to be transported by OAT1. In contrast, transport of hydrophobic substrates by OAT1 may be concentration dependent. At high substrate concentration, exchanging activity of OAT1 may be inhibited. From this study, it was concluded that OAT1 functions as an exchanger; it can interact with all drugs tested and can transport some NSAIDs tested and PGE₂. OAT1 may be one of the important transporter in the kidney responsible for elimination of the tested substances from the body.

3736490 SCPS/D : สาขาวิชา : สรีรวิทยา ; ปร.ค. (สรีรวิทยา)

คำสำคัญ : ออร์แกนิกแอนไอออนทรานสปอร์ตเตอร์ / ยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่
สเตียรอยด์ / พรอสตานอยด์ / เอ็กซ์เซนเจอร์

นพพร อภิวัฒนากุล : คุณสมบัติของ ORGANIC ANION TRANSPORTER 1 ในการขนส่งยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์และสารกลุ่มพรอสตานอยด์ (TRANSPORT PROPERTIES OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS AND PROSTANOIDS BY ORGANIC ANION TRANSPORTER 1). คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์ : สมัยศึก โสภาสรรค์, Ph.D., ชุมพล ผลประมูล, Ph.D., ภาวิณี ปิยะจตุรวัฒน์, ปร.ค., ปิยะรัตน์ โกวิททรงศ์, Ph.D., วัฒนา วัฒนาภา, พ.บ., Ph.D. 176 หน้า. ISBN 974-662-862-3

ORGANIC ANION TRANSPORTER 1 (OAT1) ได้ถูกโคลนมาจากไตหนู พบว่าเป็นโปรตีนที่ทำหน้าที่ขนส่งสารอินทรีย์ประจุลบโดยแลกเปลี่ยนกับสารกลุ่มไคคาร์บอกซิลิก โปรตีนนี้พบในท่อไตส่วนต้นและมีบทบาทสำคัญในการขับสารอินทรีย์ประจุลบหลายชนิดออกจากร่างกาย ในการศึกษาที่มีจุดมุ่งหมายเพื่อศึกษาคุณสมบัติของโปรตีนตัวนี้ในการแลกเปลี่ยนสารในการขนส่งและคุณสมบัติในการมี substrate ได้หลายชนิดโดยให้โปรตีนตัวนี้มีการแสดงออกในไข่ของกบซีโนปูลิส เลวิส และ stable S₃ cell line ที่ได้จากหนูเมาส์ จากการศึกษาพบว่า OAT1 มีคุณสมบัติในการขนส่ง [¹⁴C] para-aminohippurate (PAH) ได้เกือบเหมือนกันไม่ว่าโปรตีนนี้จะถูกแสดงออกในไข่ของกบซีโนปูลิส เลวิส หรือ S₃ cell line การให้ glutarate หรือ PAH เข้าไปในเซลล์ก่อนทำให้มีการขนส่ง [¹⁴C] PAH ในเวลาต่อมาเพิ่มขึ้น ยา 21 ชนิดที่ได้ทำการศึกษาซึ่งรวมถึงยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์และยาแก้ปวดบางชนิดที่มีความแตกต่างของโครงสร้างทางเคมีและสารกลุ่มพรอสตานอยด์สามารถยับยั้งการขนส่ง PAH โดย OAT1 นอกจากนี้ ยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ 7 ชนิดและยาแก้ปวดชนิดอื่นอีก 2 ชนิดได้ทำการศึกษาพบว่ากลไกยับยั้งการขนส่งนี้เป็นแบบ competitive OAT1 สามารถขนส่งยาแอสไพริน ซาลิซิลิก และอินโดเมทาซินที่ติดฉลากรังสีได้ ในการทดลอง efflux พบว่ายาละลายน้ำได้ดีสามารถกระตุ้น efflux ของ PAH ได้ ในทางตรงกันข้ามยาละลายน้ำได้ไม่ดีที่ความเข้มข้นสูงจะยับยั้งกระบวนการขนส่งนี้ แต่ที่ความเข้มข้นต่ำกลับกระตุ้นได้ พบว่ายารพาราเซตามอล เมกโคลเฟนาเมท และโคโคฟีแนคมีพิษต่อเซลล์ที่มีการแสดงออกของ OAT1 มากกว่าเซลล์ที่ไม่มีการแสดงออกของ OAT1 สารพรอสตานอยด์ที่ทดสอบทุกชนิดสามารถยับยั้งการขนส่ง PAH โดย OAT1 ได้เช่นกัน และพบว่า OAT1 สามารถขนส่ง PGE₂ ที่ติดฉลากรังสีได้ ในการทดลองพบว่า PGE₂ มีคุณสมบัติในการยับยั้งหรือกระตุ้น PAH efflux คล้ายยาละลายน้ำได้ไม่ดี การศึกษานี้สรุปได้ว่า OAT1 สามารถจับกับยาที่ทดสอบได้ทุกชนิดและสามารถขนส่งยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์บางชนิด และ PGE₂ ได้ OAT1 จึงน่าจะเป็นโปรตีนตัวหนึ่งของไตที่มีบทบาทสำคัญในการกำจัดสารต่าง ๆ ที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้จากร่างกายได้