

ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra Katedra farmakologie a toxikologie

Kandidát **Mgr. Rona Karahoda**

Školitel **Prof. PharmDr. Frantisek Staud, Ph.D.**

Název disertační práce **Fyziologické a farmakologické aspekty homeostázy tryptofanu a serotoninu ve fetoplacentární jednotce**

Placenta je dočasný orgán, zajišťující spojení mezi matkou a plodem. Po dobu těhotenství vykonává řadu funkcí, včetně endokrinních, transportních a imunoprotektivních, které jsou zcela zásadní pro zdárný průběh gestace, normální růst a vývoj embrya/plodu. Nejnovější výzkumy poukazují na spojitost mezi endogenními (např. onemocnění, stres nebo zánět) a exogenními (např. farmakoterapie) faktory a změnami ve fyziologických funkcích placentárních trofoblastů. Příkladem může být narušení homeostázy látek s neuroaktivními, imunosupresivními nebo antioxidačními vlastnostmi. To může vyústit v nesprávné programování plodu a s tím spojené vyšší riziko závažných onemocnění v dospělosti. Jedním ze zdrojů takových metabolitů je esenciální aminokyselina, tryptofan. Je známo, že metabolismus tryptofanu probíhá serotoninovou a kynureninovou cestou, nicméně komplexní charakterizace enzymů a transportérů ovlivňujících placentární homeostázu tryptofanu, serotoninu a kynureninu je stále nedostatečná. V rámci řešení této disertační práce jsme se tedy soustředili na studium: 1) změn serotoninové a kynureninové dráhy během těhotenství v placentě, 2) podílu fetálního mozku, střeva, jater a plic v prenatálním metabolismu tryptofanu, 3) schopnosti placenty vylučovat serotonin z fetální cirkulace a 4) účinku antidepresiv na placentární serotoninový systém. Byla použita široká škála metodických přístupů, zahrnujících in vitro transportní experimenty, in situ duální perfúze potkaní placenty, ex vivo akumulační experimenty, izolace membránových vezikul a primárních buněk trofoblastu z lidské placenty, analýzy absolutní a relativní genové exprese pomocí ddPCR a qRT-PCR, analýzy exprese proteinů pomocí western blotu a funkční analýzy klíčových enzymů.

Naše výsledky prokazují, že placentární homeostáza tryptofanu podléhá během těhotenství přísné regulaci. Placentární produkce kynureninu se v průběhu gravidity zvyšuje, nicméně další fetální orgány ke zvýšení produkce kynureninu velkou měrou nepřispívají. Na druhou stranu, placentární syntéza serotoninu je důležitá převážně v první polovině těhotenství; ve druhé polovině dochází k poklesu placentární produkce serotoninu, která je postupně nahrazována syntézou v mozku a střevě plodu. Z hlediska udržování hladin serotoninu ve fetoplacentární jednotce se ukázal být zásadní transportér pro organické kationty 3 (OCT3) lokalizovaný na bazální straně trofoblastu. Serotoninový transportér (SERT) naopak vylučuje serotonin z maternální strany. Zvýšená exprese a funkce obou těchto placentárních transportérů a enzymu (MAO-A) ke konci těhotenství naznačuje účinnou extrakci a metabolickou degradaci serotoninu placentou. Jedná se pravděpodobně o ochranný mechanismus proti hyperserotonemii ve fetoplacentární jednotce. V navazující studii jsme dále prokázali, že placentární clearance serotoninu je výrazně narušena antidepresivy; tento poznatek může alespoň částečně vysvětlovat nežádoucí účinky antidepresiv na vývoj a programování plodu.