

# ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra Katedra farmaceutické technologie

Kandidát **Mgr. Anna Nováčková**

Školitel **doc. Mgr. Jarmila Zbytovská, Dr. rer. nat.**

Název disertační práce **Studium látek ovlivňujících propustnost kožní bariéry**

Kožní bariéra hraje zásadní roli v ochraně lidského organismu a umožňuje tak savcům suchozemský život. Hlavní bariérovou funkci má epidermis díky několika vrstvám buněk, které se postupně diferencují do svého konečného stádia, rohové vrstvy (stratum corneum, SC). SC je tvořeno zrohovatělými keratinocyty (tzv. korneocyty) obklopenými lipidovou matrix. Tato mezibuněčná hmota se skládá z přibližně ekvimolárního množství ceramidů, volných mastných kyselin a cholesterolu. Jsou to látky velmi specifické, tvořené v epidermis z prekurzorů během diferenciaci keratinocytů a jejich správné uspořádání do multivrstevných lamel je zásadní pro nepropustnost kožní bariéry. Některé látky nebo faktory však mohou kožní bariéru narušit. Většinou se jedná o narušení nežádoucí, kdy dochází k nerovnováze lipidů, což zapříčiní poruchy a onemocnění kožní bariéry. Avšak existují i látky, které byly cíleně vyvinuty pro reverzibilní narušení kožní bariéry (tzv. enhancerů), aby umožnily průnik léčiv při (trans)dermálním podávání.

Cílem této práce bylo studovat obě tyto skupiny látek a jejich vliv na kožní bariéru za použití vhodných modelů kožní bariéry. Byly využity především modely lipidické, jejichž výhoda spočívá ve snadné modifikovatelnosti a oddělení ostatních biochemických procesů probíhajících v kůži. Díky tomu bylo možné studovat vliv prekurzoru ceramidů a měnícího se pH při vzniku kožní bariéry. Byla objevena nová funkce kyselého pH v kožní bariéře, a to přímý vliv na formování multivrstevných útvarů v mezibuněčné matrix. Dále byly pomocí lipidických modelů sledovány interakce lipidů kožní bariéry s potencionálními enhancerů – dendrimery. Do budoucna se jedná o zajímavou metodu pro charakterizaci látek interagujících s kožními lipidy. Dalším využitým modelem byly 3D buněčné modely epidermis nebo kůže, které lze geneticky modifikovat a vytvořit tak model simulující onemocnění kůže nebo pozorovat vliv jednotlivých složek kůže v komplexnějším měřítku. Takto byla připravena rekonstruovaná lidská epidermis s defektem v syntéze  $\omega$ -O-acylceramidu, který byl pak do epidermis dodáván pomocí lipidických formulací a byl pozorován jeho efekt na regeneraci kožní bariéry. Byly porovnány dva typy modelů a vyvinut protokol pro aplikaci těchto formulací na modely. Modely rekonstruované lidské kůže byly připraveny kolegy z Německa za účelem pozorování interakcí mezi buňkami epidermis (keratinocyty) a dermis (fibroblasty). Bylo zjištěno, že přítomnost fibroblastů je důležitá pro diferenciaci keratinocytů do kožní bariéry, čemuž napomohly i analýzy lipidů SC provedené u nás v laboratoři. Posledním v této práci využitým modelem byly kožní štěpy ex vivo. Je to svým složením model nejkomplexnější, který však nelze modifikovat jako ty předchozí. Na druhou stranu je často využíván pro svou dokonalou bariérovou funkci pro testování permeability látek. V této práci byl využit pro testování v naší výzkumné skupině nově syntetizovaných enhancerů kožní permeace. Byly zjištěny výhodné vlastnosti esterů terpenů na doručení léčiva cidofovir do kůže bez nežádoucích vedlejších účinků. Dále byl zjišťován vliv generace a koncentrace dendrimerů na (trans)dermální doručení 5-fluorouracilu, kdy se jako nejvýhodnější jeví nižší koncentrace třetí generace syntetizovaných dendrimerů.

Byly tedy objeveny nové poznatky z oblasti látek ovlivňujících kožní bariéru a zároveň bylo prokázáno, že modely mají nezastupitelnou roli v jejich výzkumu. Je třeba zmínit, že není možné vybrat jeden univerzální model, ale vždy je potřeba ho přizpůsobit zamýšlenému výzkumu.