

ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Kandidátka: Mgr. Hana Horáčková

Školitel: prof. PharmDr. František Štaud, Ph.D.

Název disertační práce: Vliv antidepresiv na placentární homeostázu monoaminů

Deprese v těhotenství je stále častějším problémem a uvádí se, že až 25 % těhotných žen trpí depresí a přibližně 13 % z nich jsou předepisována antidepresiva. V současné době jsou v těhotenství nejčastěji předepisovanými antidepresivy selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI). Bezpečnost této léčby je však stále sporná, protože u těhotných žen užívajících antidepresiva byly hlášeny nepříznivé účinky na průběh těhotenství a vývoj plodu, jako jsou orgánové malformace, zvýšený výskyt neurologických poruch či preeklampsie. Nicméně v současné době stále chybí znalost zodpovědných mechanismů, které doposud nebyly dostatečně zkoumány. Přestože vliv antidepresiv na dostupnost serotoninu (5-HT), dopaminu (DA) a noradrenalinu (NA) v mozkové tkáni je v literatuře podrobně charakterizován, interakcím antidepresiv s placentárními monoaminovými transportéry nebyla do dnešní doby věnována pozornost. Správná koncentrace monoaminů ve fetoplacentární jednotce je však kritická pro správný vývoj placenty a plodu a jakékoliv narušení může vést ke změnám ve fetálním programování.

Z tohoto důvodu jsem se v této disertační práci zabývala akutním a chronickým efektem antidepresiv na fetoplacentární homeostázu monoaminů. Pro splnění těchto cílů jsem nejprve stanovovala transportní mechanismy, kterými jsou monoaminy placentou vychytávány z mateřské a fetální cirkulace. Po identifikaci serotoninového transportéru (SERT), noradrenalinového transportéru (NAT) a transportéru organických kationtů 3 (OCT3), hlavních transportérů zprostředkovávajících vychytávání monoaminů na mikrovilózní (MVM) a bazální membráně (BM), jsem stanovila inhibiční efekt antidepresiv na jejich transportní funkci v placentě. Následně jsem potvrdila vhodnost použití potkaního modelu pro studium vlivu dlouhodobé léčby paroxetinu na homeostázu monoaminů v placentě a fetálním mozku a na uteroplacentární a fetoplacentární cirkulaci, která byla poslední částí mého výzkumu.

K získání výsledků bylo využito široké spektrum experimentálních metod, které zahrnovaly potkaní modely, konkrétně *in situ* duální a umbilikální perfuze potkaní placenty a dlouhodobou léčbu březích potkaních samic paroxetinem. Dále byly využity akumulární studie využívající *ex vivo* izolované lidské

placentární membránové vezikuly, *in vitro* buněčné kultury (HRP-1, transfekované MDCKII), metody molekulární biologie ke stanovení relativní a absolutní genové exprese, qRT-PCR a ddPCR, a metoda Western blotu ke stanovení exprese proteinu. Na závěr, Dopplerovská ultrasonografie, unikátní zobrazovací metoda, byla použita ke studiu rezistence uterinních a umbilikálních arterií.

Výsledky této disertační práce poskytují v první řadě vhled do fyziologických aspektů transportu 5-HT, DA a NA přes lidskou a potkaní placentu a v druhé řadě přináší dosud nepopsaný mechanismus, kterým akutně a chronicky podaná antidepressiva během těhotenství narušují fetoplacentární homeostázu těchto monoaminů: 1) Antidepressiva inhibují vychytávání monoaminů z mateřské cirkulace zprostředkované SERT a NAT a z fetální cirkulace zprostředkované OCT3. 2) Paroxetin podávaný v průběhu celé gestace u potkana má za následek zvýšenou rezistenci uterinních a umbilikálních arterií, která může být způsobena akumulací monoaminů v krevním řečišti společně s predominancí nevětvícího typu placentární angiogeneze. 3) Paroxetin podávaný v průběhu celé gestace u potkana down reguluje expresi všech genů důležitých pro placentární homeostázu 5-HT, DA a NA a up reguluje expresi dopamin- β -hydroxylázy (DBH) a transportéru aminokyselin typu L1 ve fetálním mozku. Vzhledem k tomu, že v klinické praxi neexistuje momentálně vhodnější volba antidepressivní terapie, jsou naše zjištění farmakologicky relevantní pro zajištění bezpečnosti užívání těchto léčiv během těhotenství.