

## ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

**Kandidátka:** Mgr. Veronika Váchalová

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

**Název disertační práce:** Regulace monoaminů ve fetoplacentární jednotce z pohledu fyziologie a farmakologie

Během těhotenství je placenta životně důležitým orgánem pro růst a vývoj plodu a její správný vývoj a funkce jsou nezbytné pro úspěšný průběh těhotenství. Současný výzkum naznačuje, že faktory odvozené od matky, jako je nemoc nebo farmakoterapie, mohou ovlivnit funkci její klíčové struktury, trofoblastu. Tato vrstva, skládající se z terminálně diferencovaných syncytiotrofoblastů a jejich progenitorových buněk, cytotrofoblastů, hraje významnou roli v regulaci primární homeostázy monoaminů. Monoaminy, jako je serotonin, noradrenalin a dopamin, se podílejí na vývoji orgánů plodu, včetně mozku. Udržení správné homeostázy monoaminů ve fetoplacentární jednotce je proto zásadní pro zdravé programování plodu, s potenciálními důsledky pro život.

K zajištění této rovnováhy je trofoblast vybaven regulačními proteiny podobnými těm, které se nacházejí v mozku. Enzymy pro syntézu a degradaci monoaminů spolu s monoaminovými transportéry regulují homeostázu monoaminů ve fetoplacentární jednotce. Funkční charakteristiky těchto systémů ve vrstvě trofoblastu a jejich aktivita v nediferencovaných cytotrofoblastových progenitorových buňkách však zůstávají neúplně pochopeny. Navíc není dobře charakterizována regulace složek monoaminové dráhy v placentě související se stupněm těhotenství. Monoaminové transportéry jsou také citlivé na léky běžně používané během těhotenství, jako jsou antidepresiva a antidiabetika (metformin).

Proto jsme se v této práci zaměřili na: 1) studium regulace monoaminových transportérů v trofoblastu a monoaminové rovnováhy během přechodu z cyto- na syncytiotrofoblasty, 2) hodnocení syntézy, metabolismu a transportu monoaminů ve fetoplacentární jednotce v závislosti na stupni gestace a 3) zkoumání účinků v těhotenství běžně používaných léčiv (antidepresiva a metformin) na transport monoaminů v placentě.

Kvůli přísným etickým omezením výzkumu placenty *in vivo* byly použity alternativní modely placenty. K dosažení našich cílů jsme použili řadu experimentálních přístupů, včetně buněčných modelů vývoje

syncytií (primární lidské trofoblasty, BeWo a JEG-3 buňky), vilózní fragmenty a membránové vezikuly izolované z lidské placenty po porodu v termínu. Dále byly použity buňky HRP-1 odvozené z placenty potkana a perfúze placenty potkana před termínem, jako zvířecí modely. Expresí genů a proteinů klíčových monoaminových transportérů byla hodnocena pomocí kvantitativní PCR a Western blottingu. Účinky diferenciací trofoblastů a inhibitorů na vychytávání monoaminů byly zkoumány prostřednictvím funkčních studií.

Výsledky našeho výzkumu objasňují změny v transportu monoaminů v diferencujících se trofoblastech a popisují vzory exprese regulačních složek monoaminů ve fetoplacentární jednotce během těhotenství. Dále tato studie zdůrazňuje expresní a funkční rozdíly mezi modely buněk odvozených z placenty, což je klíčové pro výběr optimálního modelu pro výzkum monoaminů. Nakonec naše zjištění naznačují, že léky běžně používané během těhotenství interagují s monoaminovými transportními systémy, inhibují jejich funkci a tím mění homeostázu monoaminů ve fetoplacentární jednotce.