

Abstrakt

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra Farmakologie a toxikologie

Školitel: doc. PharmDr. Lukáš Červený, Ph.D.

Konzultant: MSc. Mohammed Naji Husaen Ali

Autor: Jakub Tomek

Název diplomové práce: Studie ontogeneze enzymů zahrnutých v *de novo* syntéze nukleotidů a jejich záchranných reakcích v placentě

Placenta je vysoce komplexní, multifunkční orgán, jehož správný růst a vývin je stěžejní pro nekomplikovaný průběh těhotenství, vývin a programování plodu. Nukleos(t)idy hrají zásadní roli v různých buněčných procesech, včetně biosyntetických reakcí, stavby a funkcí koenzymů a signálních mechanismů. Tyto mechanismy jsou obzvláště významné ve tkáních s vysokou proliferační aktivitou, jako je placenta. Nicméně naše porozumění dynamickým změnám v homeostáze nukleos(t)idů v různých fázích gestace a v průběhu diferenciaci trofoblastu zůstává omezené.

V této studii jsme zkoumali expresi genů zapojených do *de novo* syntézy a záchranných drah purinů/pyrimidinů, adenosinového metabolismu a signalizaci u prvotrimestrálních placent, placent ze spontánních předčasných porodů, placent z donošeného těhotenství a u *in vitro* buněčných modelů – izolovaných primárních buněk trofoblastu a buněčné linie BeWo. Pro zjištění exprese definovaných skupin genů jsme použili laboratorní metodu qRT-PCR. Naše výsledky ukázaly zvýšenou expresi genů kódující enzymy zapojené do *de novo* syntézy a záchranných reakcí purinových a pyrimidinových nukleos(t)idů, stejně tak adenosinového metabolismu v placentách z donošených těhotenství. Zajímavé zjištění je, že placenty ze spontánních předčasných porodů vykazovaly zvýšenou expresi genů *de novo* syntézy pyrimidinů, purinových záchranných drah, adenosinového metabolismu, transportu a adenosinových receptorů. U diferenciovaných primárních buněk trofoblastu jsme pozorovali posun v expresi genů týkajících se zejména adenosinového metabolismu. Naše výsledky naznačují, že metabolismus nukleos(t)idů je v průběhu vývinu placenty regulován a že dysregulace tohoto dynamického procesu může být spojena s předčasným porodem, a to i ve smyslu kompenzačních mechanismů. Dále změny adenosinového metabolismu a signalizace, které jsme v naší studii pozorovali, poukazují na klíčovou fyziologickou roli tohoto nukleosidu. Je zapotřebí provést další výzkum k plnému objasnění mechanismů metabolismu nukleos(t)idů v lidské placentě a také jakým způsobem je placentární metabolismus nukleos(t)idů ovlivňován v potravě běžně přijímanými methylxantiny (např. kofein), či antiretrovirálními léčivými (např. abakavir) odvozenými od nukleos(t)idů, které se v těhotenství využívají ve farmakoterapii HIV.