

Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Student: Viktor Gala

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

Název diplomové práce: Efekt abakaviru na expresi nukleosidových transportérů, adenosinových receptorů a enzymů podílejících se na syntéze a biodegradaci adenosinu v trofoblastu

Nukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy (NRTI) abakavir (ABC) je dnes základním pilířem kombinované antiretrovirální terapie (cART) HIV u těhotných žen. Zavedení cART společně s několika dalšími opatřeními snížilo přenos viru HIV z matky na plod v posledních letech na méně než 1 %. Placenta je klíčovým orgánem pro zdraví plodu i matky. Dysbalance ve vývinu placenty může vyústit v adaptační změny a chyby v programování plodu. cART doporučená v těhotenství je známá pro svůj dobrý bezpečnostní profil, nicméně některé epidemiologické studie naznačují vyšší riziko snížené hmotnosti plodu, předčasného porodu apod. Placenta je rychle rostoucí orgán závislý na dodávce stavebních látek, který se v určitých aspektech podobá růstu nádorů. Nukleosidy podporují nádorovou proliferaci a podílí se na rozvoji imunotolerance. Placenta je komplexně vybavena pro syntézu, vychytávání, metabolismus nukleosidů a interakci s fyziologicky nejdůležitějším nukleosidem adenosinem (Ado). Na jiných orgánových systémech bylo prokázáno, že NRTI mají potenciál ovlivňovat produkci a metabolismus adenosinu. Cílem této diplomové práce je tedy otestovat vliv ABC na genovou expresi nukleosidových transportérů, adenosinových receptorů a enzymů podílejících se na syntéze a biodegradaci Ado v trofoblastu. Analýzy byly provedeny na buněčné linii BeWo a placentárních explantátech. Genová exprese vybraných genů byla poté měřena za pomoci RT-PCR. Tato zjištění by mohla vézt k výraznému zlepšení bezpečnostního profilu cART. Zjistili jsme, že ABC má minimální regulační vliv; v neterapeutické koncentraci 100 μM zvyšoval pouze expresi genu pro adenosinový receptor A_{2B} v buněčné linii BeWo. Naproti tomu Ado prokázal regulační vliv i ve fyziologických koncentracích na enzym adenosindeaminázu a ektonukleotidázu CD73 a v suprafyziologické koncentraci 100 μM na adenosinový receptor A_{2A} . Efekt Ado byl pozorován pouze v placentárních explantátech připravených z placent na konci gestace, které v porovnání s BeWo buňkami představují komplexnější model. ABC tedy neovlivňuje genovou expresi molekul zapojených do homeostázy a regulačních mechanismů Ado. Naše zjištění rozšiřují znalosti o bezpečnostním profilu ABC v terapii HIV u těhotných žen.