

# ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Školící pracoviště Katedra biochemických věd

Doktorský studijní program Xenobiochemie a patobiochemie

**Kandidátka / kandidát** Mgr. Karolína Štěrbová

Školitelka / školitel prof. RNDr. Lenka Skálová, Ph.D.

Konzultantka / konzultant doc. Ing. Petra Matoušková, Ph.D.

**Název disertační práce** Využití transkriptomické analýzy pro studium lékové rezistence hlístic

Haemonchóza, infekce přežvýkavců způsobená hlísticí *Haemonchus contortus*, negativně ovlivňuje zdravotní stav zvířat a živočišnou výrobu. Přestože jsou anthelmintika základním nástrojem k léčbě haemonchózy, jejich účinnost rapidně klesá v důsledku rozvoje lékové rezistence. Rychlejší inaktivace a eliminace léčiva podmíněné vyšší transkripcí enzymů metabolizujících xenobiotika (XME) patří k významným mechanismům rezistence. Informace o XME u *H. contortus* jsou však dosud omezené. Hlavním cílem této práce bylo rozšířit poznatky o mechanismu lékové rezistence u parazitické hlístice *H. contortus* se zaměřením na analýzu konstitutivní exprese vybraných XME během životního cyklu a porovnání změn v expresi mezi kmeny s odlišnou úrovní rezistence a po kontaktu s vybranými anthelmintiky. V genomu *H. contortus* bylo identifikováno 46 členů nadrodiny reduktáz/dehydrogenáz s krátkým řetězcem (SDR) a 22 členů aldo/ketoreduktáz (AKR), jejichž konstitutivní exprese byla analyzována ve vajíčkách, larvách i dospělých a porovnávána v kmeni citlivém a rezistentním na anthelmintika. Zvýšená exprese *akr19* v rezistentním kmeni a po kontaktu se subletálními dávkami flubendazolu (FLU) naznačuje možnou účast tohoto enzymu na lékové rezistenci. Bylo prokázáno, že i volně žijící stádia jsou schopna deaktivovat FLU a účinnější redukce byla pozorována u larev a samic rezistentního kmene. Sledování změn v expresi UDP-glykosyltransferáz (UGT) během životního cyklu ukázalo vyšší expresi většiny UGT v juvenilních stádiích oproti dospělým, přičemž *ugt368b2* se jeví jako vhodný kandidát pro další studie. Kontakt dospělců s albendazolem (ABZ) vedl k výrazné indukci několika XMEs, které mohou přispívat k účinnějšímu metabolismu anthelmintik. Vystavení volně žijících stádií subletálními dávkám ABZ během vývoje vyvolává změny v expresi genů UGT a *Pgp*, přičemž některé z těchto změn jsou stabilní během životního cyklu hlístic a přenášejí se do další generace.