

ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biochemických věd

Kandidát **Mgr. Lukáš Prchal**

Školitel **prof. Ing. Barbora Szotáková, Ph.D.**

Název disertační práce **Biotransformace anthelmintik a jiných cizorodých látek u helmintů a její příspěvek k rozvoji rezistence**

Parazitické helminti jako jsou tasemnice, motolice nebo oblí červi představují hrozbu pro hospodářská, domácí i volně žijící zvířata. Způsobují jim značné zdravotní problémy a chovatelům působí ekonomické ztráty kvůli poklesu produkce a nákladům na léčbu. Léčba veterinárními anthelmintiky je základní metodou boje proti helmintózám. Ovšem dlouhodobé používání anthelmintik vedlo k vývoji lékové rezistence helmintů. Největším problémem je pak rostoucí výskyt multirezistentních kmenů u řady druhů helmintů. Výzkum mechanismů lékové rezistence helmintů se tak stal velmi aktuálním směrem vědeckého výzkumu. Zvýšená biotransformace anthelmintik, urychlení jejich transportu z těla helmintů či kontakt nižších vývojových stádií helmintů s anthelmintiky v životním prostředí jsou jedny z možných mechanismů přispívajících ke snížení účinnosti farmakoterapie a k rozvoji rezistence.

Předložená disertační práce se zaměřuje na studium těchto mechanismů u tří druhů helmintů. Při analýzách léčiv a jejich metabolitů bylo využíváno vysoce účinné kapalinové chromatografie ve spojení s hmotnostní spektrometrií. Při studiích na vlasovce slézové (*Haemonchus contortus*) jsme se zaměřili na rozdíly ve schopnosti metabolizovat a transportovat léčivo flubendazol u citlivých a rezistentních kmenů. Dále jsme zkoumali metabolismus benzimidazolových anthelmintik a aktivity enzymů, které se účastní metabolismu léčiv a jiných xenobiotik, u tasemnice ovčích (*Moniezia expansa*) a u velké jaterní motolice (*Fascioloides magna*). V další části práce byly měřeny hladiny albendazolu a jeho metabolitů v ovčím trusu a jejich vztah k rozvoji helminthorezistence. Dílčím úkolem bylo také zpracování dostupných znalostí o novém aminoacetonitrilovém anthelmintiku monepantelu do souhrnného článku.

Výsledky studií provedených na vlasovkách ukazují, že flubendazol do vlasovek prochází pasivní difúzí a není substrátem žádného transportního proteinu. Vlasovky jsou schopny biotransformovat flubendazol i řadu modelových xenobiotik. Oproti citlivému kmeni vlasovky, kmen multirezistentní má vyšší enzymové aktivity a vytváří více metabolitů, což se může podílet na vzniku rezistence. Ve studiích na tasemnici ovčích a velké motolici jaterní bylo zjištěno, že oba druhy helmintů byly schopny redukovat karbonylovou skupinu u mebendazolu a flubendazolu a oxidovat albendazol na sulfoxid, ale nebyly nalezeny žádné konjugáty těchto léčiv. Tasemnice byla schopná oxidovat sulfoxid dále na sulfon. Tato reakce u motolice chyběla a stejně tak nedocházelo k obdobné oxidaci triklabendazolu dříve popsané u motolice jaterní *Fasciola hepatica*. Farmakokinetická studie albendazolu u ovcí ukázala, že koncentrace albendazolu a jeho aktivního metabolitu v trusu dosahovaly hodnot, které jsou ovocidní i larvicidní pro vlasovky. Preinkubace vajíček a larev vlasovek se subletálními dávkami albendazolu nezvyšovala rezistenci dospělců na albendazol. Dosažené výsledky přispěly k lepšímu pochopení mechanismů, kterými se helminti chrání před anthelmintiky a dalšími xenobiotiky. Tyto znalosti budou moci být použity pro předcházení vzniku lékových rezistencí helmintů.