

Abstrakt

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biochemických vied

Kandidát: Mgr. Diana Dimunová

Školiteľ: doc. Ing. Petra Matoušková, Ph. D.

Názov dizertačnej práce:

Úloha UDP-glykosyltransferas vo vývoji liekovej rezistencie u parazitických hlístovcov

Ochorenia spôsobené parazitickými hlístovcami predstavujú závažný problém ohrozujúci zdravie hospodárskych zvierat, pretože ich farmakoterapiu komplikuje rozšírená anthelmintická rezistencia. Poznanie mechanizmov rezistencie a obranných stratégií parazitov voči liečivám je dôležité pre zachovanie účinnosti súčasných anthelmintík a vývoji nových prístupov ku kontrole týchto infekcií. K rozvoju rezistencie môže prispievať schopnosť parazitov inaktivovať anthelmintika prostredníctvom ich metabolizmu, ktorý je zabezpečený biotransformačnými enzýmami.

Nadrodina UDP-glykosyltransferas (UGT) môže chrániť parazity pred toxickým účinkom anthelmintík modifikáciou liečiv na inaktívne metabolity glykosidy. Tieto metabolity boli identifikované v metabolizme benzimidazolov vo zvýšenej miere v rezistentných kmeňoch *H. contortus*, čo nasvedčuje zapojeniu UGT do anthelmintickej rezistencie.

V genóme tejto parazitickej nematody bolo nájdených 32 génov kódujúcich UGT, ktoré sú rozdelené do 15 rodín. Ďalšia charakterizácia spomínanej skupiny enzýmov odhalila aj rozdielnu úroveň transkripcie niektorých génov UGT v citlivom a rezistentnom kmeni v priebehu života nematody, ktorá ukazuje rôznu úlohu jednotlivých enzýmov UGT v *H. contortus*. Okrem toho, expresia niektorých génov UGT bola indukovaná vystavením *H. contortus* anthelmintiku albendazol (ABZ) buď za laboratórnych podmienok alebo priamo v kontaminovanom prostredí. Následná, biotransformácia ABZ v takto ovplyvnených vzorkách mala za dôsledok zvýšenú produkciu metabolitov, čo ukazuje možný dôvod rozvoja rezistencie v spojitosti s prítomnosťou anthelmintík subletálnych dávkach v *H. contortus*. Testovanie inhibičného účinku sulfinpyrazonu (SP) na UGT aktivitu v dospelých červoch spôsobilo zníženie produkcie metabolitov ABZ-glykosidov. Získané výsledky podtrhujú prepojenie enzýmov UGT s anthelmintickou rezistenciou.