

ABSTRAKT

Karlova Univerzita

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biochemických věd

Kandidátka: Mgr. Markéta Zajíčková

Školitelka: Prof. RNDr. Lenka Skálová, Ph.D.

Konzultant: PharmDr. Ivan Vokřál, Ph.D.

Název dizertační práce: **Metabolismus a účinnost nových potenciálních anthelmintik**

Přemnožení gastrointestinálních hlístic představuje globální zdravotní a ekonomický problém. Proto je potřeba nalézt vhodné řešení v podobě účinné anthelmintické léčby. Na trhu je k dispozici několik anthelmintik s odlišným mechanismem účinku, avšak rozšířená léková rezistence omezuje jejich účinnost. Proto je důležité najít novou možnou alternativu. V této dizertační práci byla vybrána nová potenciální anthelmintika a byl zkoumán jejich účinek proti modelové parazitické hlístici *Haemonchus contortus*. Studie zahrnovaly tři odlišné přístupy v oblasti vývoje léčiv: identifikace nových molekulárních entit a modifikace struktury, změna indikace již schváleného léčiva a screening léčivých rostlin. Předmětem našeho zájmu byly nově syntetizované sloučeniny označené jako BLK127, HBK4 a deriváty BLK127, dlouhodobě používané antipsychotikum sertralin (SRT) a extrakty z osmi evropských druhů kapradin rodu *Dryopteris*, *Athyrium* a *Blechnum*. Pro screening anthelmintické účinnosti byla použita dvě vývojová stádia, vajíčka a dospělci, *H. contortus* kmenů citlivých a rezistentních na léčiva. Pro zlepšení anthelmintického testování u dospělých červů byla zavedena a optimalizována biochemická metoda založená na měření hladiny ATP. BLK127 a několik jeho derivátů, SRT a tři extrakty z kapradin: *Athyrium distentifolium*, *Dryopteris aemula* a *Dryopteris cambrensis* prokázaly anthelmintickou aktivitu protože významně snížily hladinu ATP u dospělých jedinců citlivých i rezistentních kmenů. Následně byla hodnocena hepatotoxicita všech sloučenin a s výjimkou HBK4, která byla následně ze studie eliminována, žádná ze sloučenin nevykazovala toxicitu vůči ovčím játrům. Nakonec byla studována biotransformace SRT a BLK127 u dospělců *H. contortus* a jater ovcí. Výsledky ukázaly rozsáhlou biotransformaci v játrech ovcí, zatímco *H. contortus* vykazoval omezenou metabolickou aktivitu, neboť pouze stopy metabolitů byly detekovány. Některé získané výsledky jsou opravdu slibné a mohly by být základem pro další studie včetně testování *in vivo*.