



PARAZITOLOGICKÝ ÚSTAV SLOVENSKEJ AKADÉMIE VIED, V. V. I.



Dátum: 26.8.2023

Prof. Ing. Vladimír Wsóla, PhD.

Č.j.:
Vybavuje:

Oponentský posudok na dizertačnú prácu Mgr. Markéty Zajíčkovej: „Metabolism and efficacy of new potential anthelmintics“

Predložená dizertačná práca na tému „Metabolism and efficacy of new potential anthelmintics“ pozostáva z textovej časti na 67 stranách a priložených príloh publikovaných článkov. Práca obsahuje 10 kapitol rozdelených do obsahu, teoretického úvodu do problematiky, ktorý pozostáva z informácií týkajúcich sa zvolenej problematiky. Ďalej nasledujú stanovené ciele, výsledky a diskusia, závery a zoznam opublikovaných prác s uvedením autorského podielu dizertantky. V samostatnej kapitole sú uvedené ostatné výstupy Mgr. Zajíčkovej ako sú participácia na vedeckých podujatiach, projektoch, kurzoch a stážach ako aj jej pedagogické skúsenosti. Práca je ukončená zoznamom použitej literatúry ktorý obsahuje 156 citovaných prác. Dizertačná práca má po formálnej stránke všetky požadované náležitosti a predpísané členenie. Práca je písaná v anglickom jazyku dobrým vedeckým štýlom na kvalitnej odbornej úrovni.

1. Význam zvolenej problematiky

Aktuálnosť zvolenej témy potvrdzuje aj skutočnosť, že gastro-intestinálne nematódy sú významnou skupinou parazitov z ktorých viaceré spôsobujú závažné, v niektorých prípadoch až život ohrozujúce infekcie u domácich zvierat. Keďže parazitárne ochorenia tvoria závažnú skupinu ochorení treba s nimi počítať a vypracovať účinný systém antiparazitárnej prevencie a efektívnej terapie s akcentom na možný vznik rezistencie na antihelmintiká. Uvedené svedčí o tom, že zvolená téma je nielen aktuálna ale aj potrebná pre aj potrebná pre chovateľskú a veterinárnu komunitu.

2. Splnenie sledovaných cieľov

Zo stanovených cieľov je zrejmé, že prvoradým cieľom bolo zmapovať súčasné trendy a prístupy vo vývoji nových antihelmintík proti gastro-intestinálnym nematódom. Za dôležité z hľadiska problematiky považujem aj formuláciu ďalších cieľov dizertačnej práce (napr. vývoj biochemickej metódy na skrining potenciálnych chemických látok u larválnych štádií parazita *Haemonchus contortus* ako aj testovanie antihelmintickej aktivity (hepatotoxicitya metabolizmu) novo syntetizovaných látok). Pri konfrontácii stanovených cieľov práce s dosiahnutými výsledkami je možné jednoznačne konštatovať, že stanovené ciele boli splnené v plnom rozsahu a na solídnej úrovni.

Literárny prehľad je spracovaný na 29 stranách. Táto časť práce poskytuje základné informácie o systematickom zaradení gastro-intestinálnych nematódov ako aj nematóda *H.*

contortus parazitujúcich v sleze malých prežúvavcov, o jeho morfológii a životnom cykle, liečbe, výskyte antihelmintickej rezistencie u tohto parazita, vývoji antihelmintických liečív a testovaní týchto zlúčenín.

3. Zvolené metódy spracovania

Možno povedať, že v 5 publikáciách, ktoré sú súčasťou dizertačnej práce boli použité tradičné ako i najmodernejšie pracovné postupy akceptované v tejto oblasti výskumu. Vzhľadom k tomu, že každá z publikácií má samostatnú kapitolu metodického postupu a tieto ako aj celé publikácie prešli medzinárodným recenzným konaním predpokladám, že zvolené metódy spracovania sú vhodné k získaniu výsledkov a poznatkov, ktoré dovoľujú formulovať hodnotné a využiteľné závery.

4. Výsledky dizertačnej práce, získanie nových vedeckých poznatkov

Zo štúdií, ktoré sú súčasťou dizertačnej práce vyplývajú skutočnosti, ktoré osvetľujú niektoré aspekty vývoja a metód používaných pri hľadaní nových antihelmintík čo v konečnom dôsledku môže napomôcť k vytvoreniu účinnejších metód kontroly týchto parazitov. Výsledky v Kapitole 4.1 poskytujú prehľad o najnovších pokrokoch vo vývoji nových antihelmintík, zdôrazňujúc výhody a nevýhody každého prístupu. V rámci recenzovanej publikácie sú opísané štyri hlavné prístupy: nové zlúčeniny, modifikácia chemickej štruktúry, prepracovanie liekov a prieskum prírodných produktov. Výsledky v Kapitole 4.2 sa zameriavajú na testovanie a optimalizáciu novej biochemickej metódy pre vyhodnocovanie účinkov antihelmintických liečív, ktorá by bola aplikovateľná na parazitárne štádiá L3 a dospelé červy. Výsledky získané inkubáciou citlivých a rezistentných kmeňov parazitov *H. contortus* naznačujú, že metóda je vhodná na detekciu antihelmintickej aktivity, ako aj na vyhodnocovanie rezistencie na liečivá. V Kapitole 4.3 autorka sa zameriava na skrining nových potenciálnych kandidátov na antihelmintiká. Záverom autorka naznačuje, že BLK127 by mohol byť sľubným kandidátom na antihelmintickú liečbu. V poslednej kapitole autorka skúmala antihelmintické vlastnosti ôsmich európskych papradí vybraných z rodov *Dryopteris*, *Athyrium* a *Blechnum*. Metanolový extrakt z týchto papradí bol hodnotený na vajíčkach a dospelých jedincoch *H. contortus*.

Je však obtiažné hodnotiť a vyjadriť sa k výsledkom publikácií, ktoré prešli náročným recenzným konaním v špičkových medzinárodných časopisoch v danej oblasti. Podrobný pohľad na jednotlivé publikácie a na tituly časopisov, v ktorých boli výsledky publikované, potvrdzujú jasnú koncepciu výskumnej práce, vzostupnú kvalitu vedeckej práce a súčasné zameranie práce Mgr. Markéty Zajíčkovéj a jej spolupracovníkov.

5. Význam práce pre praktický/teoretický rozvoj odboru

Pri hodnotení dosiahnutých výsledkov za veľmi cenné považujem, že autorka berie do úvahy fakt, že chemoterapeutická liečba gastro-intestinálnych nematódov je cestou na konci ktorej chovateľov a farmárov môže čakať aj totálne zlyhanie tohto prístupu, ako sa to už stalo vo väčšine krajín s rozvinutým chovom hospodárskych zvierat. Oceniť je potrebné autorkinu snahu o identifikáciu potenciálnych zlúčenín, na elimináciu ťažko liečiteľných rezistentných parazitárnych infekcií malých prežúvavcov. Tieto výsledky môžu v konečnom dôsledku výrazne napomôcť kontrole týchto infekcií.

K posudzovanej odbornej práci nemám zásadné pripomienky, len formálne opravy resp. doplňujúce otázky:

1. Publikácia I poskytuje prehľad o najnovších pokrokoch vo vývoji nových antihelmintík, pričom zdôrazňuje výhody a nevýhody každého prístupu. Aký má autorka názor na liečbu gastro-intestinálnych parazitov prežúvavcov v blízkej budúcnosti vo svetle stále častejšie sa objavujúcich multi-rezistentných kmeňov?
2. Autorka v práci uvádza, že hlavnými výhodami pri pri bioluminiscenčnom teste a stanovení ATP sú jeho citlivosť a možnosť použitia u dospelých červov (Publikácia II). V článku je však uvedené jej využitie aj pre L3 larvy: „This novel method can be used as a complementary assay for the phenotypic screening of new compounds with potential antinematode activity in exsheathed third-stage larvae and in adult males.“
3. V Publikácii III a v Publikácii IV bola preukázaná účinnosť SRT a BLK127 ako potenciálnych kandidátov s antihelmintickým účinkom proti *H. contortus*. Ako vidí autorka ich ďalšie potenciálne využitie, ktoré by mohlo smerovať k praktickému využitiu ako antihelmintík?
4. Autorka uvádza v publikácii V, že “Na základe našich zistení a zohľadnenia ďalších faktorov, ako je objem plazmy a biologická dostupnosť polyfenolov, sa odhaduje, že jedna ovca by mala skonzumovať aspoň 100 g čerstvých listov na dosiahnutie antihelmintického účinku.” Dovolím si oponovať, že pod slovným spojením „dosiahnutie antihelmintického účinku“ si môžeme predstaviť in vivo účinnosť od 1% po 100 %.

Záver: Záverom posudku konštatujem, že považujem predloženú dizertačnú prácu Mgr. Markéty Zajíčkovej za kvalitný doklad jej vedeckej práce. Posudzovaná dizertačná práca je spis na kvalitnej odbornej úrovni s poznatkami ktoré je možné uplatniť vo veterinárnej praxi i vedeckom výskume. Autorka preukázala teoretické aj praktické vedomosti v riešení zadanej problematiky. Celkove prácu hodnotím ako výbornú, doporučujem ju k obhajobe a po úspešnom obhájení súhlasím s udelením akademického titulu „doktor“.

V Košiciach, 26. 8. 2023

Prof. MVDr. Marián Várady, DrSc.