

ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biochemických věd

Kandidát: Mgr. Viktor Cvilink

Školitel: Doc. RNDr. Lenka Skálová, Ph.D.

Název disertační práce:

METABOLISMUS ANTHELMINTIK U HELMINTŮ

Terapie anthelmintiky je v současné době hlavní metodou v boji s parazitickými červy. Znalost a pochopení detoxikačních systémů, kterými tyto organismy disponují a které jsou jimi využívány k obraně proti působení xenobiotik, jsou důležité pro porozumění pochodům ovlivňujícím hladinu léčiva v těle parazita a rozhodujícím tak o výsledku anthelmintické léčby. Nedosažení efektivní koncentrace léčiva v organismu parazita nevyhnutelně vede ke snížení účinnosti léčby, může vést k indukci přítomných biotransformačních enzymů parazita a vyústit ve vznik rezistence vůči podávanému léčivu. Biotransformační enzymy helmintů jsou však doposud jen málo prostudovány a často je nezřejmé, zda je jimi daný druh vůbec vybaven a zda je dovede v tomto ohledu využít.

V předkládané práci bylo naším cílem popsat biotransformační cesty vybraných anthelmintik ve vybraných druzích helmintů, identifikovat vytvářené metabolity a charakterizovat biotransformační enzymy zkoumaných parazitů. Pozornost jsme zaměřili na dva druhy helmintů, vlasovku slézovou (*Haemonchus contortus*) a motolici kopinatou (*Dicrocoelium dendriticum*) a jejich schopnost biotransformovat benzimidazolová anthelmintika albendazol, flubendazol a mebendazol.

Výsledky experimentů jednoznačně ukázaly, že oba druhy helmintů disponují enzymatickými systémy schopnými zasáhnout do metabolismu léčiv. Prostřednictvím online spojení kapalinové chromatografie a hmotnostně spektrometrické detekce jsme zkoumali první a druhou fázi biotransformace benzimidazolových anthelmintik. Enzymy studovaných parazitických druhů vykazovaly oxidasovou i reduktasovou aktivitu: byly schopny katalyzovat sulfoxidaci albendazolu na albendazol sulfoxid a albendazol sulfon a redukovat

karbonylovou skupinu flubendazolu a mebendazolu. U obou druhů jsme na základě detekce konjugátů parentních léčiv i produktů první fáze jejich biotransformace našli aktivitu enzymů druhé fáze biotransformace. Zatímco u druhu *Haemonchus contortus* je jednalo o konjugaci albendazolu, flubendazolu a redukovaného flubendazolu s hexosou (předpokládáme glukosou), druh *Dicrocoelium dendriticum* biotransformoval molekuly flubendazolu, mebendazolu a redukovaného flubendazolu methylmodifikací na příslušné monomethyl- a dimethylderiváty. Žádný z nalezených procesů druhé fáze biotransformace xenobiotik u helmintů nebyl do této doby publikován. Metabolické změny ve struktuře podávaného léčiva významně ovlivňují jeho účinnost je z hlediska zkoumaného parazita považovat za detoxikační, obranné a xenobiotikum neutralizující. Selektivity biotransformačních enzymů druhé fáze se navíc mezidruhově velmi lišily, což bylo jen potvrzením, že poznatky načerpané u jednoho druhu nelze spolehlivě přenášet na druh jiný.

Hlubší a podrobnější znalost metabolismu anthelmintik v cílových druzích helmintů a také znalost rozdílů mezi biotransformačními enzymy hostitele a parazita mohou pomoci zefektivnit anthelmintickou léčbu, vést ke zmírnění dopadů helmintorezistence a být cenné v potenciálním vývoji nových druhově specifických léčiv.

