

ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra Katedra biochemických věd

Kandidát **Mgr. Hana Bártíková**

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

Název disertační práce **Biotransformace a transport xenobiotik u helmintů**

Infekční nemoci způsobené parazitickými helminty představují závažný problém ohrožující zdraví domácích i volně žijících zvířat a ovlivňující zemědělský průmysl. Léčba helmintózy je založena na podání anthelmintik, z nichž jsou nejdůležitější benzimidazoly. Neracionální používání podobných anthelmintik však vedlo k závažnému problému - ke vzniku rezistence helmintů vůči těmto léčivům. K možným mechanismům vzniku rezistence patří změny ve farmakokinetických procesech (změny v transportu léčiva a zvýšená deaktivace léčiv), ke kterým může přispívat zvýšená aktivita biotransformačních enzymů a transportérů u helmintů. Poznání mechanismů rezistence a obranných strategií parazitů vůči léčivům je nezbytné pro zachování účinnosti současných anthelmintik a vývoj nových přístupů ke kontrole helmintózy.

Ačkoli biotransformační enzymy a transportéry helmintů slouží jako obrana před negativním působením xenobiotik, doposud byly poměrně málo studovány. V mé disertační práci jsem se proto v rámci studia obranných strategií helmintů věnovala biotransformačním enzymům, přeměně a transportu vybraných anthelmintických léčiv u zástupců nejdůležitějších skupin parazitických helmintů. Z třídy motolic byla testována motolice kopinatá (*Dicrocoelium dendriticum*), ze skupiny hlístic jsme se zabývali vlasovkou slézovou (*Haemonchus contortus*) a tasemnice potkaní (*Hymenolepis diminuta*) sloužila jako modelový organismus pro studium tasemnic.

K dosažení stanovených cílů jsme prováděli *in vitro* (subcelulární frakce z homogenátu těl parazitů) a *ex vivo* (živí paraziti kultivovaní s živným médiem) experimenty. Aktivity redukčních enzymů, které u parazitů hrají důležitou roli, byly stanoveny pomocí modelových substrátů. K anthelmintickým léčivům, která jsou u helmintů metabolizována cestou redukce, patří mebendazol (MBZ) a flubendazol (FLU). Ačkoli oxidační enzymy nebyly u helmintů považovány za důležité, získané výsledky potvrzují existenci metabolismu léčiv cestou oxidace i u těchto organismů. Z testovaných anthelmintik podléhá oxidaci albendazol (ABZ), a to u *D. dendriticum* a *H. contortus*, nikoli však u *H. diminuta*. Na biotransformaci anthelmintik se mohou podílet i enzymy, které hrají roli především v obraně parazitů před oxidačním stresem způsobeným některými léčivy či imunitním systémem hostitele. Z této skupiny enzymů byla u všech třech parazitů nalezena aktivita superoxiddismutasy, katalasy a peroxidasy. Schopnost methylace (*D. dendriticum*, *H. diminuta*) a konjugace s glukózou (*H. contortus*) přináší první důkazy o tom, že i helminti využívají konjugaci léčiv s endogenními substráty k jejich deaktivaci. Srovnání citlivých a rezistentních kmenů *H. contortus* odhalilo větší tvorbu metabolitů léčiva FLU u rezistentních jedinců. To naznačuje, že zvýšená aktivita biotransformačních enzymů se u tohoto parazita může podílet na vzniku rezistence. Transportní studie potvrdily důležitost pasivní difúze při transportu léčiv do těla i z těla parazitů a v případě *D. dendriticum* poukázaly rovněž na účast aktivního transportu ABZ a jeho sulfoxidu.

Získané výsledky přispěly k poznání obranných strategií helmintů a dokazují, že všichni testovaní parazité mají schopnost aktivně přeměňovat strukturu anthelmintik a dalších xenobiotik. Tyto způsoby ochrany před toxickým působením cizorodých látek mohou přispívat ke vzniku rezistence parazitů. Znalost biotransformace a transportu léčiv u helmintů tedy může vést ke zlepšení farmakoterapie helmintózy.