

ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra biochemických věd

Kandidát: Martin Valát

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

Název diplomové práce: Metabolismus monepantelu u parazitů a jejich hostitelů

Monepantel (MOP) patří do nové skupiny anthelmintických léčiv - aminoacetonitrilových derivátů. Od běžně používaných širokospektrých léčiv (makrocyclické laktony, benzimidazoly a imidazothiazoly) se liší chemickou strukturou a mechanismem účinku. Z důvodu velmi častého používání léčiv z těchto skupin se u mnoha patogenních parazitů vyvinula rezistence. MOP je účinný i proti parazitům rezistentním na výše zmíněné skupiny. Cílem této studie byla identifikace a porovnání metabolitů první a druhé fáze biotransformace MOP u parazitů (*Haemonchus contortus* - citlivý kmen ISE a multirezistentní kmen WR) a u jejich hostitelů - ovcí (*Ovis aries*) prostřednictvím *in vivo* a *ex vivo* studie. Pro identifikaci metabolitů byla použita ultravysokoúčinná kapalinová chromatografie ve spojení s hmotnostní spektrometrií (UHPLC/MS). U ovce v *in vivo* studii bylo detekováno 13 metabolitů MOP první a druhé fáze biotransformace, 7 z nich nebylo dosud popsáno. U parazita v *ex vivo* studii byly stanoveny pouze 4 metabolity první fáze biotransformace. Byly zjištěny tyto biotransformační reakce MOP: S-oxidace, hydroxylace, hydrolýza nitrilové skupiny na amidovou skupinu, glukuronidace a konjugace s glutathionem, který byl následně přeměněn na konjugát s acetylcysteinem. Na základě stanovených metabolitů bylo navrženo schéma metabolické dráhy MOP u parazita a jeho hostitele.