

ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biochemických věd

Kandidát

Mgr. Lucie STUHLÍKOVÁ

Školitel

prof. RNDr. Lenka SKÁLOVÁ, Ph.D.

Název disertační práce

METABOLISMUS A ÚČINKY NOVÝCH ANTHELMINTIK U HELMINTŮ A JEJICH
HOSTITELŮ

Onemocnění způsobené helminty, tzv. helmintózy, jsou jedním z největších problémů ve veterinární i humánní medicíně. Tyto nákazy se léčí anthelmintiky, avšak jejich účinnost není často dostatečná kvůli rezistenci helmintů vůči běžným anthelmintikům. Celosvětové rozšíření resistance helmintů vedlo k vývoji nových léčiv, která mají odlišný mechanismus účinku než léčiva dosud používaná. Monepantel (MOP) patří do nové třídy anthelmintik, známé jako amino-acetonitrilové deriváty (AAD) s účinkem na nikotin-acetylcholinové receptory. MOP byl schválen ve veterinární praxi v České republice v roce 2011 pro terapii gastrointestinálních onemocnění, která jsou způsobená hlísticemi. Komerčně je vyráběn pod názvem Zolvix® od firmy Novartis AG.

Cílem předložené disertační práce bylo studovat metabolismus a účinky MOP a jeho derivátů za účelem přispět ke globálnímu výzkumu na tomto poli. V experimentech byly jako zástupci hlístic použity Vlasovky slézové (*Haemonchus contortus*, citlivý kmen ISE a rezistentní kmen WR) a jejich hostitelé ovce (*Ovis spp*). V rámci studie byly identifikovány metabolity MOP *in vitro* v ovčích hepatocytech, *in vivo* v moči a trusu ovcí, a *ex vivo* v dospělých *H. contortus*. Dále byly identifikovány metabolity I. a II. fáze biotransformace dalších zástupců AAD *in vitro* v ovčích hepatocytech. Metabolické dráhy MOP a jeho derivátů byly vzájemně porovnány jak mezi sebou, tak i v různých testovaných systémech. V druhé části disertační práce byl studován modulační vliv MOP na aktivitu a expresi cytochromů P450, hlavních biotransformačních enzymů, a byl zjištěn významný indukční účinek MOP na

CYP3A24. V neposlední řadě byl také testován účinek MOP a jeho derivátů na nižší vývojová stádia *H. contortus*. Současné informace o MOP dostupné z literárních zdrojů i získané našimi experimenty byly zpracovány do přehledného odborného článku (review).

Výsledky disertační práce rozšířily poznatky o nové třídě anthelmintických léčiv. Poznání metabolických drah, odhalení indukčního účinku i doplnění informací o anthelmintické účinnosti MOP a jeho derivátů je velmi důležité pro bezpečnou terapii i posouzení rizika vývoje lékové resistance helmintů a může tak vést ke zlepšení a zefektivnění anthelmintické léčby.