

ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Školící pracoviště Katedra biochemických věd

Doktorský studijní program Xenobiochemie a patobiochemie

Kandidátka / kandidát **Mgr. Thuy Linh Nguyen**

Školitelka / školitel Prof. RNDr. Lenka Skálová, Ph.D.

Konzultantka / konzultant doc. Ing. Petra Matoušková, Ph.D.

Název disertační práce **Pokroky ve výzkumu a testování anthelmintik**

Parazitické hlístice způsobují celosvětový problém v humánní i veterinární medicíně. Skupina gastrointestinálních hlístic u hospodářských zvířat je zodpovědná za ekonomické ztráty v živočišné produkci. K léčbě nemocí způsobených hlísticemi se užívají anthelmintika, u nichž se ale v důsledku rozšířené lékové rezistence postupně snižuje účinnost. Vzhledem k potřebě nových léčiv se tato práce zaměřuje na výzkum nových sloučenin s potenciálním anthelmintickým účinkem a na vývoji testovacích metod.

Na základě literární rešerše jsme v přehledovém článku představili možné přístupy v současném vývoji nových anthelmintik a zhodnotili jejich výhody a nevýhody. K následným experimentům jsme využili parazitickou hlístici vlasovku slezovou (*Haemonchus contortus*), která je jedním z nejvýznamnějších gastrointestinálních patogenů malých přežvýkavců. Prvotní fenotypový screening souboru chemických látek prováděný na larvách *H. contortus* identifikoval dvě nadějně sloučeniny BLK127 a HBK4. Na základě následných studií účinnosti na dospělých a toxicity v játrech hostitele byla sloučenina BLK127 vybrána pro biotransformační studie v *H. contortus* a ovčích játrech. Slibné výsledky ukázaly BLK127 jako vhodnou sloučeninu pro vývoj nového anthelmintika. V další studii jsme testovali účinnost, biotransformaci a toxicitu sertralínu u *H. contortus*, což představuje strategii využití schválených léčiv k novým terapeutickým indikacím.

Práce dále představuje optimalizovaný protokol pro testování životaschopnosti dospělců *H. contortus*, který je založený na bioluminiscenčním stanovení koncentrace adenosin trifosfátu. Tento test může sloužit k detekci izolátů rezistentních vůči léčivům. V další studii jsme využili algoritmus hlubokého učení Mask R-CNN, který se zabývá úlohami rozpoznávání obrazu. Pokrok v této oblasti zlepšil schopnost automatické identifikace hlístice včetně pohyblivého/nepohyblivého fenotypu.