

PERSPEKTIVE I PRAVCI RAZVOJA NOVIH ANTIHELMINTIKA U VETERINARSKOJ MEDICINI

**Dr Saša M. Trailović, Dr Đorđe S. Marjanović, Dragana Medić,
Tihomir Marić**

**Katedra za farmakologiju i toksikologiju, Fakultet veterinarske
medicine, Univerziteta u Beogradu, Srbija**

Fakultet veterinarske medicine



201-300. mesta na Šangajskoj listi za 2023.god

KATEDRA ZA FARMAKOLOGIJU I TOKSIKOLOGIJU



- **2005-2010: Investigation of the mechanisms of resistance and toxicity of antihelmintics - GABA and nicotinic agonists.**
- **2008-2009: The development of software regulated system for investigations on isolated organs.**
- **2010-2020: Development of herbal medicines and biocides based on thymol, carvacrol and cinnamaldehyde.**
- **2020-2022: Formulation, development and testing of a new antiparasitic feed additive based on the active ingredients of essential plant oils intended for organic and conventional livestock production.**
- **2023-2027: The study of anthelmintic' target sites in the neuromuscular system of parasitic nematodes in order to improve pharmacotherapy and develop of new drugs**

- ▶ **Helminti su raznolika grupa parazitskih crva, koja obuhvata nematode, cestode i trematode.**
- ▶ **Intenzivna upotreba lekova kod životinja dovela je do razvoja rezistencije na gotovo sve poznate antihelminike.**
- ▶ **Pojava samo nekoliko novih lekova ili vakcina, ukazuje da borba protiv parazita može da postane izgubljena bitka!!!**

**Reflection paper on anthelmintic resistance 21 April 2017
EMA/CVMP/EWP/573536/2013, Committee for Medicinal Products for
Veterinary Use (CVMP).**



**OIE REGIONAL SEMINAR FOR OIE NATIONAL FOCAL POINTS
FOR VETERINARY PRODUCTS FROM THE EUROPEAN REGION
(5th cycle) Lyon (France), 3 - 5 October 2018.**

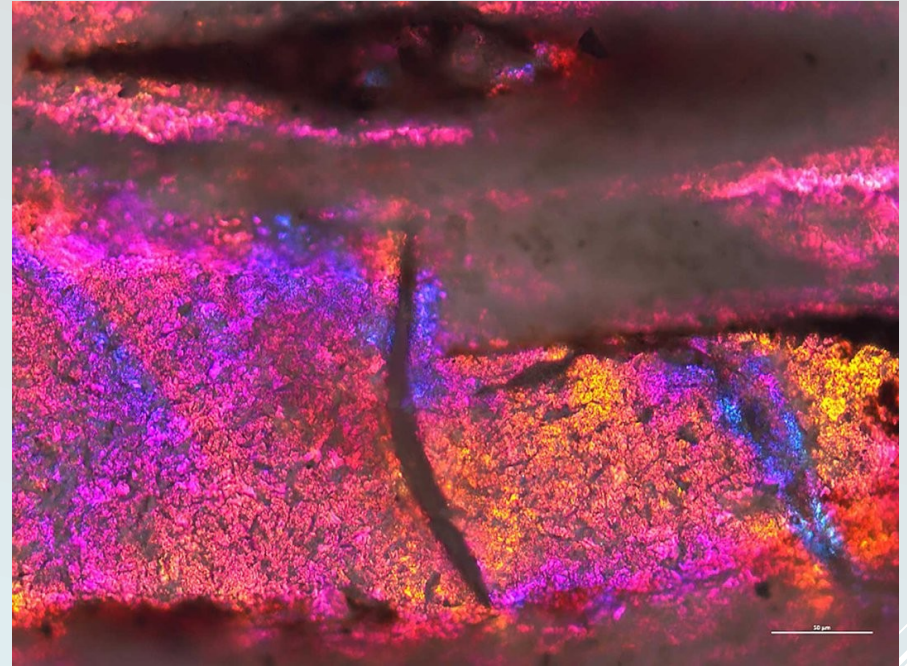


▶ **FDA's Public Meeting on Antiparasitic Drug Use and Resistance in Ruminants and Equines.**





Brahiopod sa parazitima u obliku cevi. Bela skala na dnu je 2 mm (pre 510 miliona godina).



Fosilizovani parazit očuvan unutar vaskularnog kanala sauropoda (pre 80 miliona godina).



➤ **Razumevanje razvoja rezistencije na antihelmitičke lekove.**

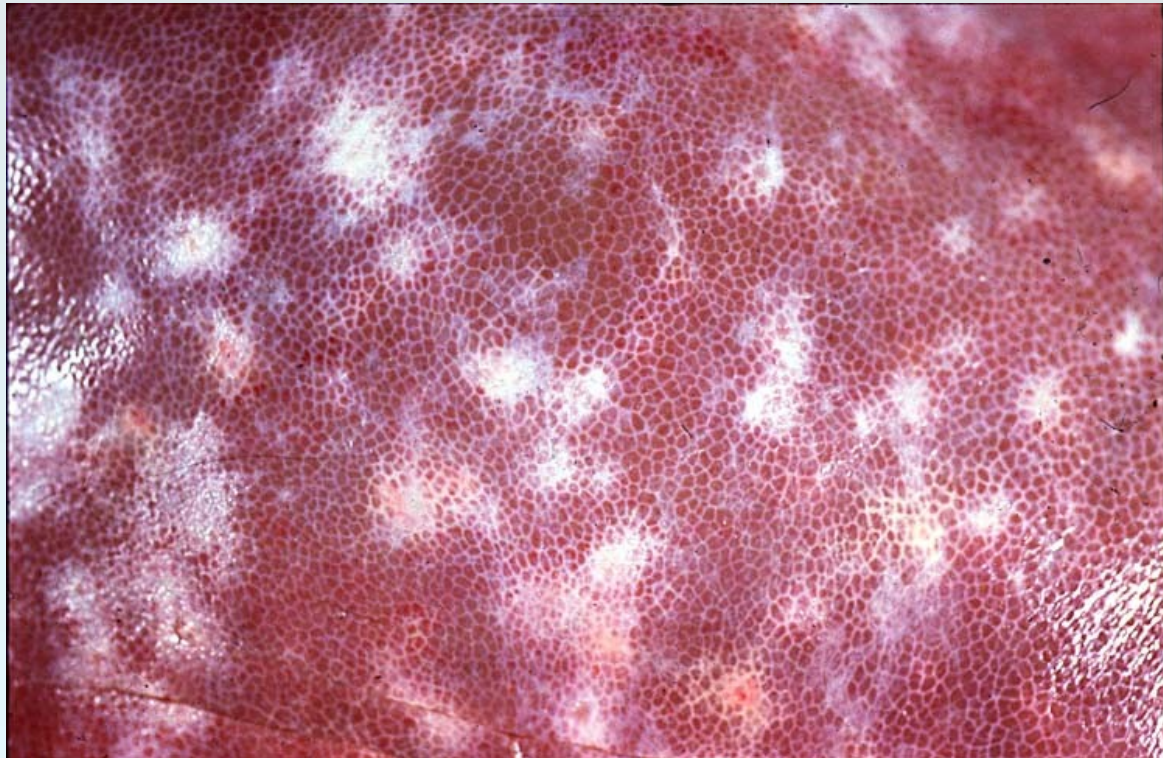


➤ **Dizajniranje novih hemoterapeutskih agenasa za prevazilaženje ili sprečavanje rezistencije i identifikaciju novih ciljeva lekova.**

DELOVI SVETA GDE JE REZISTENCIJA DOKAZANA

- **Sjedinjenje američke države**
- **Afrika (Južna afrika, Kenija.....)**
 - • **Australija i Novi Zeland**
 - • **Brazil**
 - • **Evropa**
 - • **Azija**
 - • **Bliski Istok ??? Turska**

- ▶ **2017 godine je grupa autora sa Fakulteta veterinarske medicine objavila rad u kome su na jednoj klanici ispitali jetre 120 svinja sa iste farme. Čak 69 jetri imalo je mlečne pege!**



- **Glavna ciljna mesta za anthelmintičke lekove nalaze se u neuromuskularnom sistemu parazitskih nematoda.**
- **Mnogi anthelmintici deluju na „cys-loop“ ligand-zavisne jonske kanale, koji se nalaze na ćelijskoj membrani usmereni prema ekstracelularnom matriksu.**
- **To ih čini lako dostupnim molekulima leka i stoga su atraktivne mete.**
- **Potenciranja dejstva anthelmintika na postojeća ciljna mesta i istraživanje potencijalno novih mesta za delovanje lekova.**



GABA

ACh



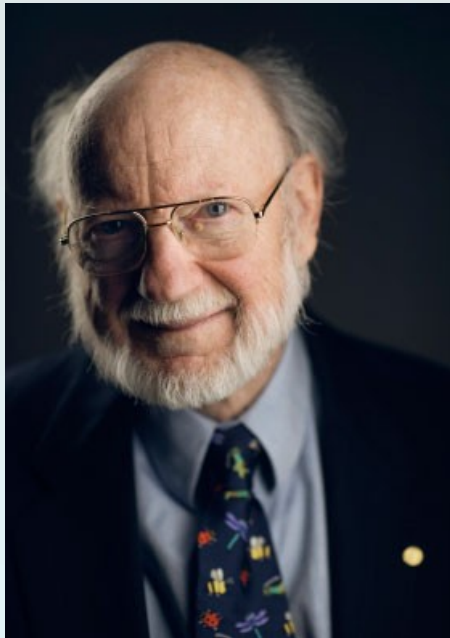
RAZLIČITI MEHANIZMI RAZVOJA REZISTENCIJE

Anthelmintic class	Host	Year of initial approval	Year of first published report of resistance	Potential mechanism of resistance
Benzimidazoles				
Thiabendazole	Sheep	1961	1964	Mutations in β -tubulin; Phe200Try, Phe167Try or Glu198Ala
	Horse	1962	1965	
Imidothiazoles-tetrahydropyrimidines				
Levamisole	Sheep	1970	1979	Changes in nicotinic acetylcholine receptors
Pyrantel	Horse	1974	1996	
Avermectin-mylbemicins				
Ivermectin	Sheep	1981	1988	Reduced sensitivity of GluCl/GABA receptors
	Horse	1983	2002	
Moxidectin	Sheep	1991	1995	
	Horse	1995	2003	

► Pravci razvoja anthelmintika



► **Nobelova nagrada za Fiziologiju i medicinu 2015**



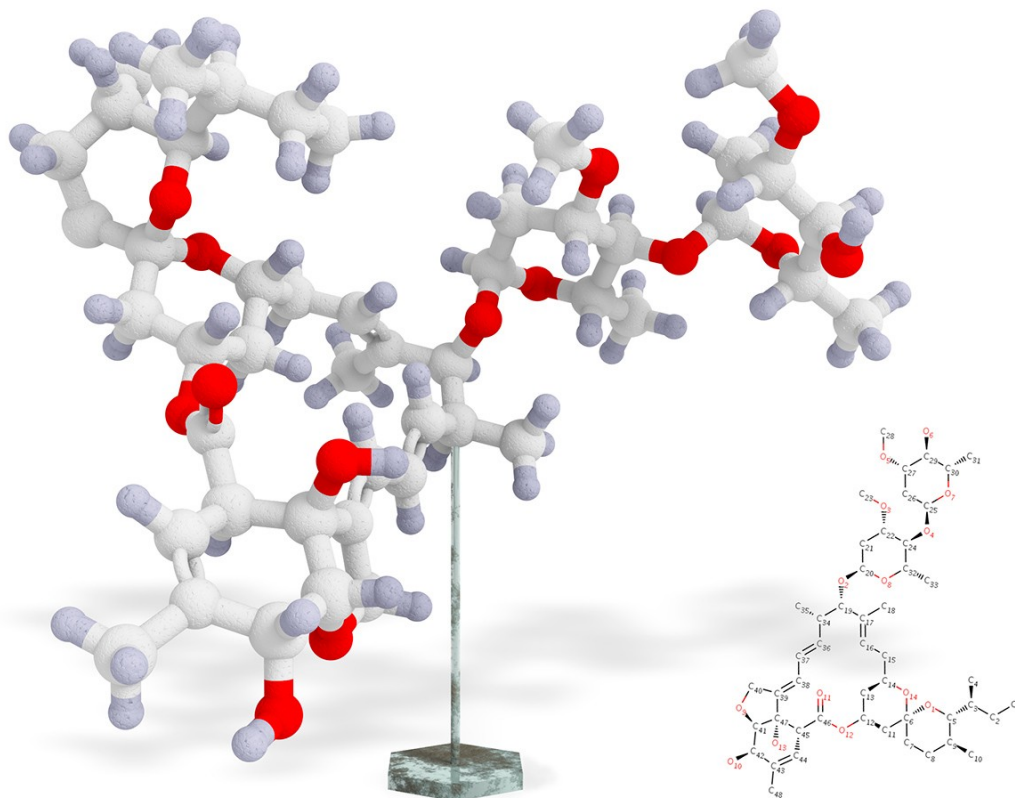
William C. Campbell



Satoshi Ōmura

IVERMECTIN

broad-spectrum antiparasitic drug



POBOLJŠANJE EFIKASNOSTI POSTOJEĆIH LEKOVA

-Mogućnost poboljšanja efikasnosti antihelmintičkih lekova koji su agonisti ili antagonisti GABA i nikotinskih acetilholinskih receptora (nAChRs) kod parazitskih nematoda.

-Interakcija agonista i antagonista benzodiazepinskih receptora sa hloridnim kanalom nematoda i mogućnost njihove kombinacije sa GABA-ergičkim lekovima.

-Ispitivanja izoksazolina kao antagoniste receptora GABA-ergičnih hloridnih kanala kod insekata i akarina i njihova interakcija sa nematodnim GABA receptorima.

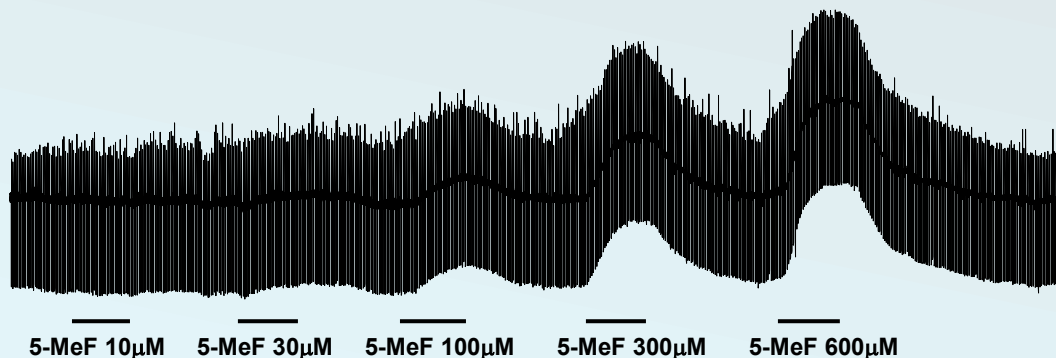
- **Činjenica je da postoje najmanje tri podtipa nACh receptora kod parazitskih nematoda (N, L i B).**
- **Važno ispitivanje antinematodnih efekta kombinacija anthelmintičkih lekova sa agonističkim dejstvom na različite podtipove nAChR nematoda.**
- **Ispitivanja neuromišićnog sistema na modelima parazitske nematode *Ascaris suum* i slobodnoživuće nematode *Caenorhabditis elegans*.**
- **Ispitivanja kombinacije novih (muskarinski i serotoninski receptori) i prethodno potvrđenih potencijalnih ciljnih mesta (jonotropni nACh i GABA receptori) za antiparazitike.**

NOVA MESTA DELOVANJA ANTHELMINIKA

-Odnosi se na ispitivanje novih potencijalnih meta lekova u neuromuskularnom sistemu nematoda.

-Istraživanja farmakoloških karakteristika muskarinskog acetilholinskog receptora (mAChR) kod parazitskih nematoda.

-U prethodnom istraživanju smo utvrdili da agonist mAChR izaziva sporu depolarizaciju membrane mišićne ćelije *A. suum* (*Trailović i sar., 2008*).



20 mV

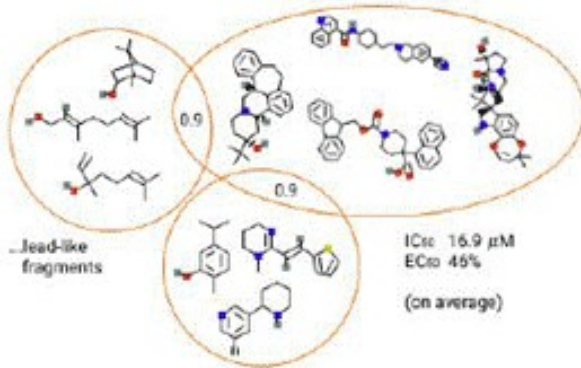
- ▶ **Jedan od nedavno otkrivenih farmakoloških receptora u neuromuskularnom sistemu nematoda je MOD-1 receptor.**
- ▶ **Ovi receptori regulišu otvaranje hloridnih kanala i slični su sa 5-HT grupom receptora kod kičmenjaka.**
- ▶ **Kanal MOD 1 se ne može blokirati jonima kalcijuma ili antagonistima specifičnim za 5-HT_{3a}, ali ga inhibiraju miasetrin i metiotepin (triciklični antidepresivi).**

PRENAMENA VEĆ REGISTROVANIH LEKOVA

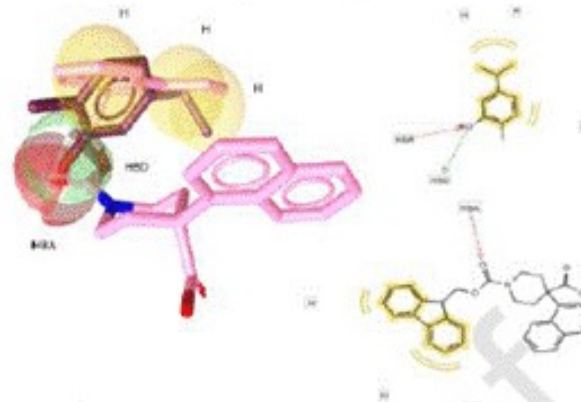
- Odnosi se na prenamenu (*repurposing*) postojećih lekova sa potencijalnim anthelmintičkim svojstvima.
- Alternativni pristup razvoju novih lekova je skrining lekova koji su već odobreni za lečenje drugih bolesti i njihova prenamena za anthelmintičko lečenje.
- Skrining biblioteke jedinjenja, malih molekula, korišćenja u kliničkim ispitivanjima kod ljudi na modelu *C. elegans* otkrio je anthelmintičku aktivnost neuromodulatornih lekova **sertralina**, **paroksetina** i **hlorpromazina**.
- Na osnovu naših prethodnih rezultata, antinematodna svojstva imaju agonisti i antagonisti benzodiazepinskih receptora i **GSK575594A** na neuromišićni sistem parazitskih nematoda.

Stevanović i sar., 2021

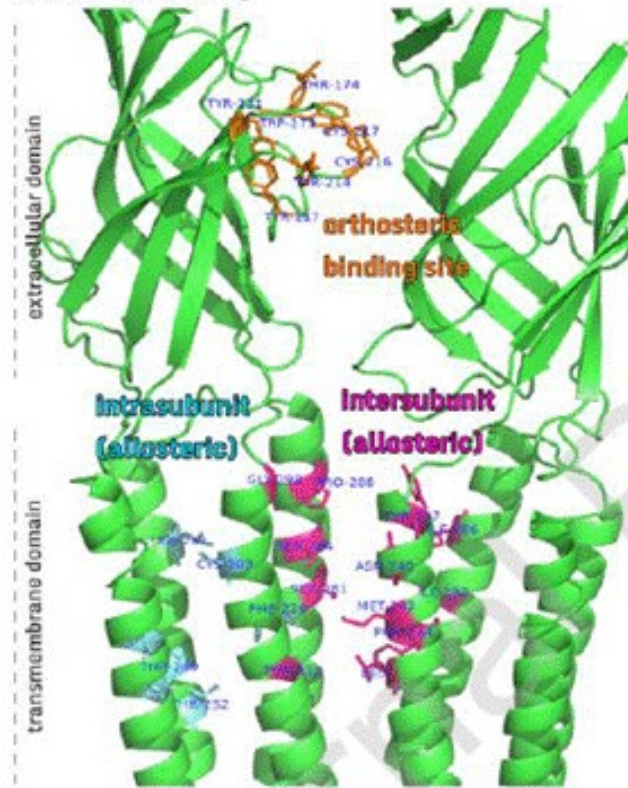
1: Dataset assembly



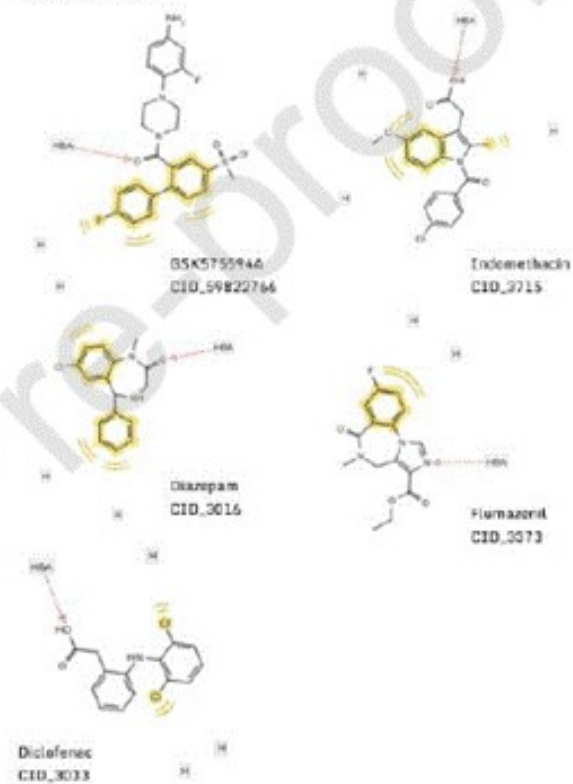
2: Ligand-based pharmacophore model



3: Molecular docking



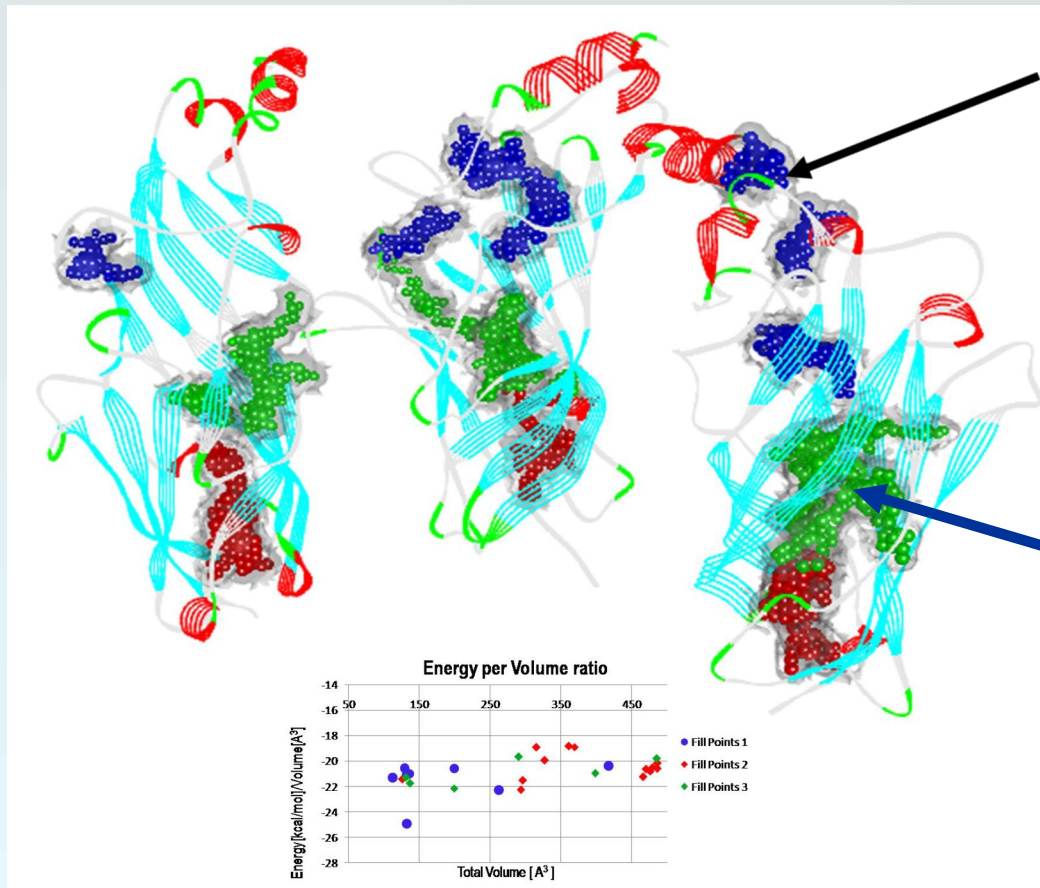
4: Hit results



AKTIVNI SASTOJCI ESENCIJALNIH BILJNIH ULJA

- ▶ **Odnosi se na ispitivanje anthelmintičkih svojstava aktivnih sastojaka esencijalnih biljnih ulja.**
- ▶ **Biljke proizvode prirodna ili eterična ulja kao organske proizvode sekundarnog metabolizma.**
- ▶ **Fokus istraživanja su terpenoidni aktivni sastojci (AI) biljnih eteričnih ulja.**
- ▶ **Naši prethodni rezultati pokazuju antinematodne efekte sa mehanizmom delovanja karvakrola (biljnog monoterpenoida) koji uključuje inhibiciju kontrakcija mišića parazita.**

- Proteinska struktura koju smo postavili kao zahtev slagala se najvećim delom sa α subjedinicom nACh receptora *Torpedo marmorata*.



KARVAKROL

Acetil-holin

NOVI ANTIHLEMINICI

- ▶ **Emodepsid**
 - ▶ **Cyclooctadepsipeptide.**
 - ▶ **Aktivira SLO-1 kalijumski kanal.**
- ▶ **Derkvantel**
 - ▶ **Nekompetitivni inhibitor nAChRs.**
 - ▶ **Selektivna za nekoliko subtipova receptora.**
- ▶ **Monepantel**
 - ▶ **Deluje na DES-2/DEG tip nAChR.**
 - ▶ **Pozitivni alosterični modulator.**



Фонд за науку Републике Србије



ПРИЗМА

Projekt: **FARMASCA**

Istraživački tim



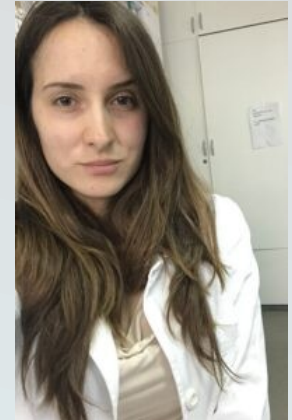
Prof. dr Saša Trailović



Prof. dr Mirjana Milovanović



Doc. dr Đorđe Marjanović



Asist. Dragana Medić

Prof. dr Darko Marinković



Doc. dr Milan Aničić

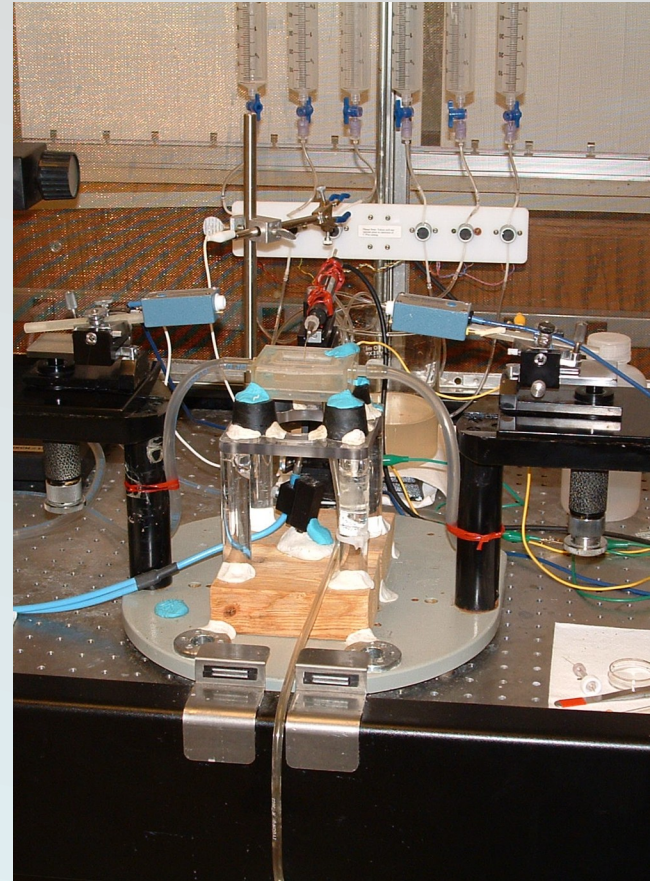


Asist. Maja Stojković



Prof. dr Alan Robertson





SARADNJA SA:

INRAE


**RÉPUBLIQUE
FRANÇAISE**
*Liberté
Égalité
Fraternité*

IOWA STATE UNIVERSITY
OF SCIENCE AND TECHNOLOGY