

ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biologických a lékařských věd

Doktorský studijní program: Xenobiochemie a patobiochemie

Kandidát: Mgr. Adéla Diepoltová

Školitel: prof. PharmDr. Petr Nachtigal, Ph.D.

Konzultantka: RNDr. Klára Konečná, Ph.D.

Název disertační práce: Charakterizace antibakteriálního potenciálu nově syntetizovaných látek a bakteriálních společenství

Úvod předložené disertační práce je zasvěcen problematice antimikrobní rezistence, která představuje jednu z největších současných hrozeb celosvětového zdravotnictví. Ke kritické úrovni této situace přispívá celá řada faktorů. Kromě nepopíratelného lidského přičinění stojí za tak závažným stavem samotné mikroby, například bakterie skupiny ESKAPE, jež disponují celou řadou rezistenčních mechanismů. Jedním z významných mechanismů rezistence je, mimo jiné, schopnost tvorby mikrobiálních biofilmů.

Pro co největší přínos studia anti-biofilmové aktivity nových antimikrobních látek je nezbytné využívat relevantních a reprodukovatelných metod pro tvorbu biofilmů *in vitro*, tj. robustních biofilmových biomas s charakteristikami, které reprezentují mechanismy adaptivní rezistence (přítomnost extracelulární polymerní matrice, typická architektura maturovaného biofilmu atd.). Vlastnosti požadovaného biofilmu jsou silně ovlivněny kultivačními podmínkami (použité kultivační médium, mód třepání, modifikace povrchu pro usnadnění adheze buněk atd.). Studium vlivu vybraných kultivačních podmínek při tvorbě stafylokokových biofilmů se zabývá první úsek experimentální části této práce. Výsledky studie přinesly zjištění, že k tvorbě biofilmů bakteriemi *Staphylococcus aureus*, meticilin-rezistentní *Staphylococcus aureus* a *Staphylococcus epidermidis* je ze všech testovaných médií nejvýhodnější trypton-sójový bujón suplementovaný lidskou krevní plazmou a zároveň kultivace za mírného třepání. Dalším zásadním zjištěním této části studie je, že tvorbu biofilmů bakterie *Staphylococcus epidermidis* na plastových kolíčcích

významně pozitivně ovlivňuje modifikace povrchu lidskou plazmou a fetálním bovinním sérem.

Akutní stav antimikrobní rezistence je reflektován ve výzkumu nových látek s antimikrobním účinkem. S cílem dosažení efektivních terapeutických přístupů jsou navrhovány některé alternativní strategie, které mají též potenciál zpomalit překotný vývoj rezistence. Slibných výsledků dosahují například postupy kombinační terapie s adjuvantními látkami. Druhý úsek experimentální části práce je proto věnován popisu vybraných (mikro)biologických aktivit nově syntetizovaného derivátu 2-chlor-N-(oxazol-2-yl)isonikotinamidu, AB15. Látka AB15 vykázala velice slibnou aktivitu vůči Gram-negativním bakteriím, zejména vůči *Acinetobacter baumannii*. Bylo též zjištěno, že studovaná látka zasahuje do buněčného procesu proteosyntézy, na bakteriální buňku působí cidním efektem a nevykazuje významnou toxicitu *in vitro* ani *in vivo*. Možnost uplatnění AB15 jako adjuvantní látky potvrdily výsledky Checkerboard studií, v nichž byl odhalen synergický efekt v kombinaci s antibiotikem kolistinem vůči bakterii *Acinetobacter baumannii* izolované z klinického vzorku. Kombinace kolistinu a AB15 vykázala též anti-biofilmovou aktivitu vůči biofilmovému společenství tvořenému stejnou bakterií. Získanými výsledky je potvrzena hypotéza, že je AB15 perspektivním kandidátem k využití ve formě adjuvantní látky k vybraným antibiotikům v rámci antiinfekční terapie.

Další efektivní terapeutickou strategií v boji proti antimikrobní rezistenci je využití antimikrobních látek připravených ze struktur přírodního původu. Ve třetím úseku experimentální části práce proto byly studovány některé (mikro)biologické vlastnosti polosyntetických derivátů montaninového typu odvozených od alkaloidů rostlinné čeledi *Amaryllidaceae*. Látky značené NMA5 a NMA12 projevily slibnou účinnost zejména vůči stafylokokům. Látka NMA12 navíc nepůsobila toxickým efektem *in vivo* s použitím zvířecího modelu a vykázala synergický efekt s některými klinicky relevantními antibiotiky vůči bakterii meticilin-rezistentní *Staphylococcus aureus*. Využití látek NMA5 a NMA12 v dalším výzkumu antimikrobní aktivity však omezuje jejich rozpustnost.

Předloženou práci je nabídnuta součinnost v globálním úsilí zvýšit aktivitu v procesu výzkumu a vývoje nových antiinfektiv s cílem objevit nové efektivní přístupy terapie infekčních onemocnění a zpomalit rozvoj antimikrobní rezistence.