

# ABSTRAKT

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biologických a lékařských věd

Studijní obor: Farmacie

Kandidát: Markéta Lanková

Školitel: PharmDr. Ondřej Jand'ourek, Ph.D.

Název diplomové práce: Rezistence mykobakterií vůči současně používaným antimykobakteriálním léčivům

**Klíčová slova:** Mykobakterie, Mykobakteriózy, Rezistence, Antimykobakteriální léčiva, Mikrodiluční bujonová metoda, Minimální inhibiční koncentrace

Úspěšná léčba mykobakteriálních onemocnění je v současné době často konfrontována s klesajícím účinkem antituberkulotik a dalších antimikrobních látek, které se v terapii mykobakteriálních onemocnění často používají. Cílem teoretické části práce bylo zaměřit se na komplexní zhodnocení problematiky rezistence vůči současným terapeutikům, která se v boji proti odolným mykobakteriálním kmenům používají, dále shrnout základní charakteristiku rodu *Mycobacterium*, věnovat se rezistentní TBC i NTM a u jednotlivých terapeutik popsat dosud známé mechanismy účinku a rezistence, které jsou spolu často provázány. Výskyt vysoce rezistentních mykobakteriálních kmenů neustále zvyšuje riziko vzniku a šíření závažných, život ohrožujících infekcí. Mechanismy vzniku rezistence vyplývají buď z přirozených vlastností buňky, nebo se postupně rozvíjí na základě vnějších stimulů, což je častější a v terapii také problematičtější varianta. Podstatou odolnosti tak může být produkce inaktivačních enzymů, zvýšená exprese efluxních pump, pozměnění cílových struktur vlivem mutace, přítomnost porinů nebo velmi odolná buněčná stěna.

Experimentální část je věnovaná testování nových, potenciálně účinných molekul proti pěti různým mykobakteriálním kmenům. Popisuje postup testování pomocí mikrodiluční bujonové metody, informace o použitém vybavení, testovaných látkách i mykobakteriálních testovacích kmenech. Celkem bylo testovaných 71 látek, ze kterých více než polovina prokázala významnější účinnost. Nejlépe se projevíly heterocyklické koordinační sloučeniny, kde centrální atom tvořilo stříbro či zlato, dále potom deriváty pyrazin-2-karboxamidu s hodnotami MIC v rozmezí 1.98-3.91  $\mu\text{g/ml}$ . Součástí jsou také výsledky měření, které jsou shrnuty v závěrečném hodnocení.