

SOUHRN

Jednou z priorit, kterou řeší současná lékařská mykologie, je vývoj nových a účinných antifungálních látek. Je to do značné míry vynucená reakce na významné změny v epidemiologii houbových infekcí, které se stávají realnou hrozbou pro stále větší počet pacientů. I přes zvýšené úsilí na poli farmaceutického výzkumu a vývoje v posledních třech dekáдах, v případech nejzávažnějších invazivních forem infekcí vyvolaných patogenními houbami, máme k dispozici jen několik účinných preparátů. Jedná se o amfotericin B a jeho lipidové formulace, triazolové deriváty, antimetabolit flucytosin a nejnověji skupinu echinokandinových antimykotik.

Situace v oblasti terapie systémových mykóz je nejnaléhavější zejména u početně narůstající populace imunoalterovaných pacientů, ať už vlivem pandemie AIDS, nebo moderních, ale agresivních medicínských přístupů zvláště při léčbě onkologických a transplantovaných pacientů.

Výše uvedené skutečnosti staví do jasnějšího světla a kontextu výzkumu látek s antimikrobní aktivitou hlavní předmět studia dizertační práce – skupinu látek na bázi acyloxymetholovaných derivátů inkrustoporinu. U těchto látek, jmenovitě u halogenových derivátů označených LNO6-22, LNO15-22 a LNO18-22, které byly syntetizovány skupinou doc.Poura na Katedře anaorganické a organické chemie, Farmaceutické fakulty UK, bylo stanovena jejich antifungální aktivita *in vitro*, včetně spektra na souboru reprezentativních druhů humánně patogenních hub. Ta odhalila široké spektrum účinku a signifikantní účinek nejen proti běžným původcům mykotických infekcí, ale i významným oportunním druhů jako jsou *Aspergillus fumigatus* nebo stále se více prosazujícím zástupcům non-*albicans* *Candida*, včetně kmenů se sníženou citlivostí ke flukonazolu. Ze zevrubně testovaných tří látek byla nejúčinnější LNO18-22, ačkoliv celkové rozdíly byly malé. Poněkud překvapivé bylo pořadí účinku, pokud byl vztažen k inhibici morfogenní transformace z kvasinkové do vláknité růstové formy – na úrovni subinhibičních koncentrací vykázal nejlepší výsledky derivát LNO6-22 a to srovnatelné s amfotericinem B.

Studium farmakodynamiky derivátů inkrustoporinu na modelové látce LNO18-22 proti kvasince *C. albicans* s využitím průtokové cytometrie ukázalo, že se jedná látky s potenciálně fungicidní aktivitou. Bylo zjištěno, že příčinou je depolarizace plazmatické membrány s následnou ztrátou membránové integrity pravděpodobně buď přímou interakcí nebo jako důsledek sekundárního metabolického poškození, které vede tvorbě iontových kanálů nebo pórů. Výsledky pokusů s referenčními látkami amfotericinem B a flukonazolem potvrdily očekávaný mechanismus působení těchto antimykotik.

Skrínink dalších deseti skupin testovaných látek odhalil, že výsledky kolísaly podle chemické stuktury a testovacího kmene houby. Týkalo se to zejména chinolinových derivátů, azobarviv se skupiny organocínicitých sloučenin, substituovaných solí fenylguanidia a chinaldinových derivátů. Zbývající látky nevykazovaly významnější antifungální aktivitu.

Inkrustoporinové deriváty vykazují velmi slibnou protihoubovou aktivitu v podmínkách *in vitro* a tím ospravedlňují investice do dalšího výzkumu a vývoje. V současné etapě jde zejména o ověření jejich potenciálu na experimentálním modelu invazivní mykózy, studium toxicity a vývoj lékové formy.