

Streszczenie i słowa kluczowe

Amfoterycyna B (AmB) jako jedyny dostępny przez wiele dziesięcioleci antybiotyk do leczenia zagrażających życiu inwazyjnych kandydoz jest znany z szerokiego spektrum działania grzybobójczego o bardzo rzadkiej oporności wśród izolatów klinicznych. Stosowanie AmB jest jednak ograniczone ze względu na poważne działania niepożądane. Jedną z wielu strategii zmniejszenia toksyczności AmB jest ograniczenie dawki antybiotyku poprzez terapię skojarzoną z lekami przeciwgrzybiczymi wykazującymi interakcje synergistyczne.

W tym celu w niniejszej pracy przeprowadzono badania grupy pochodnych 1,3,4-tiadiazoli, które pozwoliły na wyselekcjonowanie związku o nazwie 4-(5-metylo-1,3,4-tiadiazol-2-yl)benzeno-1,3-diol (w skrócie C1), który w terapii skojarzonej z AmB wykazuje silne działanie synergistyczne, niską aktywność cytotoksyczną przy jednoczesnym zachowaniu aktywności przeciwgrzybiczej. Badania żywotności komórek z użyciem testu MTT wykazały, że związek C1 nie zwiększa cytotoksyczności AmB wobec komórek ssaczych linii: NHDF, COS-7, CHO-K1. Przeprowadzone analizy z wykorzystaniem mikroskopii fluorescencyjnej, skaningowej mikroskopii elektronowej (SEM) i transmisyjnej mikroskopii elektronowej (TEM) zasugerowały różne mechanizmy działania obu związków. Zmiany w morfologii i ultrastrukturze *C. albicans* po traktowaniu związkiem C1 były odmienne, niż po zadziałaniu AmB stosowanej pojedynczo. Działanie przeciwgrzybicze C1 jest związane z zakłóceniem biogenezy ściany komórkowej, dzięki czemu komórki mogą być bardziej wrażliwe na działanie antybiotyku. Ponadto w badaniach wykazano, że C1 indukuje silniejszy stres oksydacyjny w komórkach *C. albicans* niż AmB. W celu potwierdzenia hipotezy dotyczącej różnych mechanizmów działania AmB i C1 wykonano analizę spektroskopową FTIR wyizolowanych ścian komórkowych *C. albicans* która wykazała, że główny mechanizm synergistycznej aktywności przeciwgrzybiczej związków jest związany z zaburzeniem integralności ściany komórkowej. Wyniki z przeprowadzonych doświadczeń dają nadzieję na możliwość zastosowania terapii skojarzonej AmB-C1 w terapii zakażeń grzybiczych.

Słowa kluczowe: amfoterycyna B, pochodne 1,3,4 - tiadiazoli, synergizm, cytotoksyczność, aktywność przeciwgrzybicza.

Katarzyna Keturz