

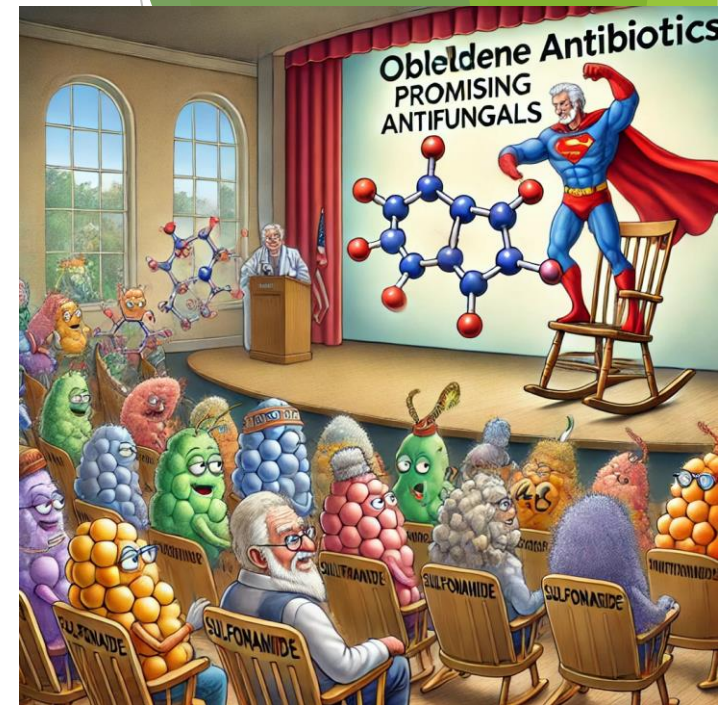


FARMACEUTICKÁ FAKULTA
V HRADCI KRÁLOVÉ
Univerzita Karlova

Repurposing sulfonamidů jako antifungálních léčiv aneb Starého psa novým kouskům naučíš

Martin Krátký

Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové, Katedra
organické a bioorganické chemie



AMR u hub

- ▶ oportunní mykózy - invazivní infekce (1,6 milionu úmrtí ročně)
 - ▶ nárůst incidence: imunosuprese, zhoubné nádory, dlouhodobá léčba ATB, chronická onemocnění plic, jater, ledvin, HIV, DM, pacienti na JIP, post-covid-19...
 - ▶ vývoj rezistence
- ▶ WHO Fungal Pathogens Priority List (2022)
 - ▶ critical:

- ▶ *Cryptococcus neoformans*
- ▶ *Candida auris*
- ▶ *Aspergillus fumigatus*
- ▶ *Candida albicans*

Evropany v nemocnicích ohrožuje smrtící houba. Šíří se jako v The Last of Us



Jeden z testů rezistence na antibiotika. Candida auris patří bohužel k multirezistentním, ilustrační foto

Tomáš Rosa | dnes 10:22

Slovensko hlásí první případ nebezpečné infekce. Často na ni nezabírají léky



Ilustrační fotografie | Zdroj: Getty Images

ANASTAZIE PODHŮRSKÁ
14. 9. 2025, 17:14

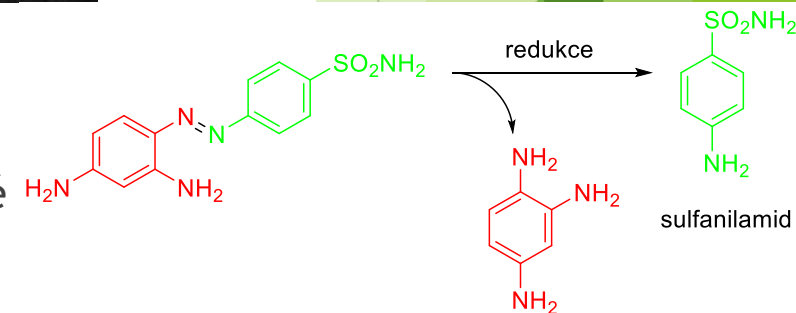
2 10 2025

Fenix
Awards
Gala

Powered by F major

Sulfonamidy

- ▶ 1932
 - ▶ Prontosil rubrum - proléčivo (Bayer/IG Farben)
- ▶ 1935
 - ▶ publikace výsledků
 - ▶ aktivita *in vivo*, zejm. G^+ koky
 - ▶ mírně skeptické přijetí
- ▶ 1939 - G. Domagk PN
- ▶ levné, snadno připravitelné
 - ▶ boom - 2. světová válka, tisíce molekul
- ▶ nevýhody
 - ▶ FK a FD: rozpustnost, NÚ, krátký $t_{1/2}$, vysoké dávky, bakteriostatické
 - ▶ sekundární - rezistence
- ▶ → pokles využití



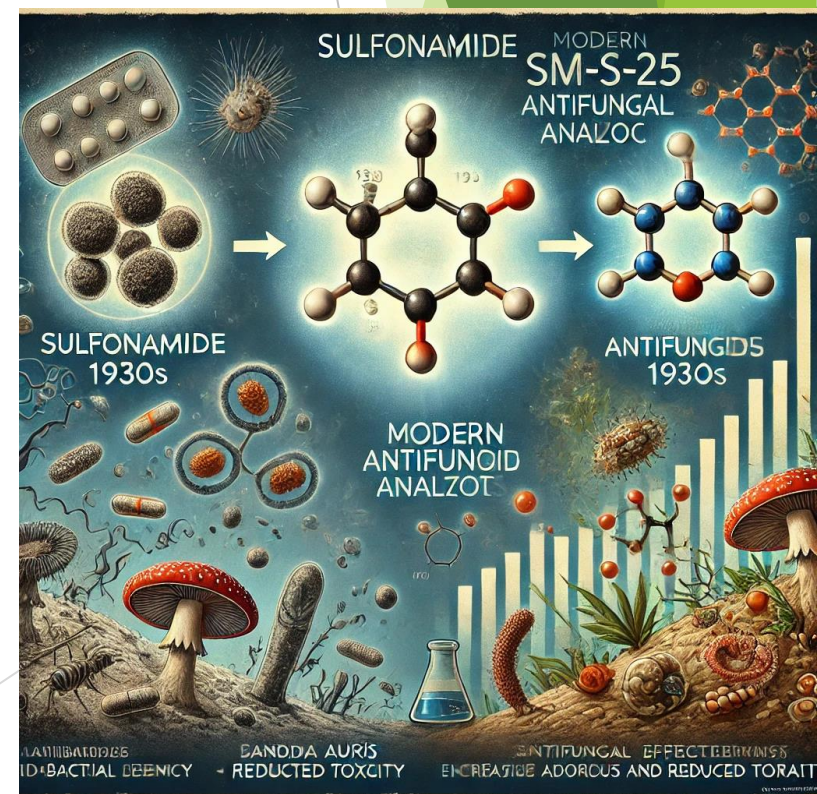
Sulfonamidy a houby

- ▶ kotrimoxazol (60./70. léta)
 - ▶ cidní
 - ▶ postupně pokles využití
 - ▶ protozoa - malárie, toxoplazmóza
 - ▶ fungální infekce - *Pneumocystis jirovecii*
- ▶ využití sulfonamidů v antimykotické terapii
 - ▶ mírná *in vitro* antifungální aktivita
 - ▶ synergie s azoly a polyeny
 - ▶ zvrát rezistence (CA) - zejm. SMX
 - ▶ v kombinaci - anti-biofilm aktivita

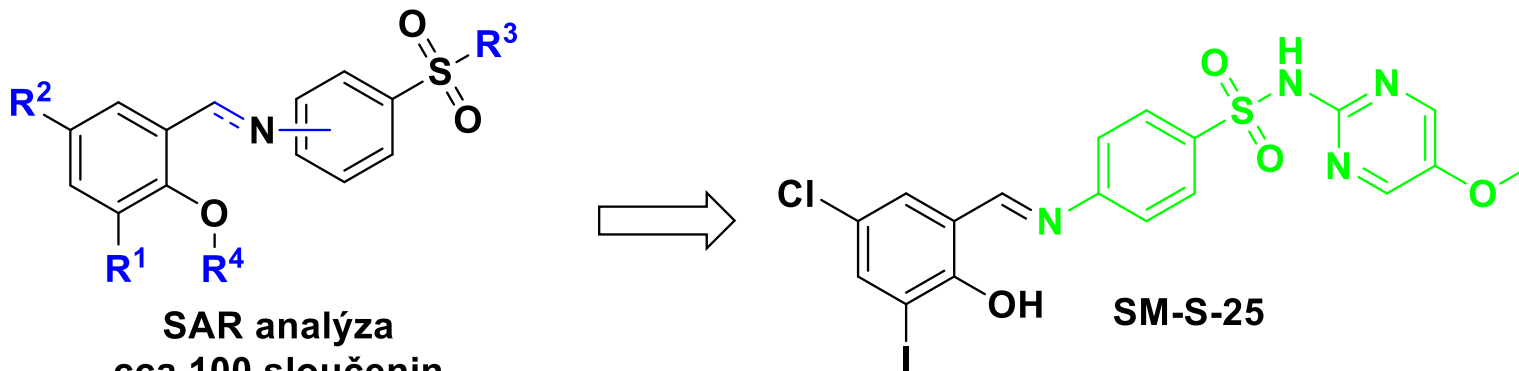


Sulfonamidy a houby

- ▶ repurposing? off-label indikace?
 - ▶ data převážně preklinická
 - ▶ chybí validované *in vivo* modely vč. PK/PD studií
 - ▶ účinnost a bezpečnost v léčbě rezistentních houbových infekcí
- ▶ příprava nových „neklasických“ a modifikace „starých“ sulfonamidů



Nová sulfonamidová analoga



► ☺: rychlé a levné

► selektivní

► aktivita i proti klinickým
izolátům ve FN (n = 40)

► fungicidní (time-kill assay)

► synergie s AMB a synergie/indiference s anidulafunginem

► *in vivo* netoxické

G+ a G- bakterie (8)	mykobak- terie (3)	kvasinky (20)	plísně (20)	MonoMac6, HepG2	Hemolýza (hEry)
MIC [μ M], 24 h	MIC [μ M], 21 dní	MIC [μ M], 24 h	MIC [μ M], 24 h	IC ₅₀ [μ M], 72 h	1 h [%]
125- $\geq$ 500	$\geq$ 125	0,195-25	3,125-100	>200	~0

Závěry

- ▶ návaznost na trend „vzkříšení“ starých léčiv
- ▶ výchozí aktivní molekula (aktivita náhodná) → design a syntéza rozsáhlé série sulfonamidových analog → nejslibnější kandidát (SM-S-25)
- ▶ **širokospektrá antifungální aktivita** (0 zkřížená rezistence, aktivita i na klinické izoláty)
- ▶ **biokompatibilita**
- ▶ **potenciál pro kombinační terapii**

Děkuji za pozornost.



MICHAL HRDÝ

Projekt Národní institut virologie a bakteriologie (Program EXCELES, ID: LX22NPO5103) - Financováno Evropskou unií - Next Generation EU. Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. NW24-05-00549.



National Institute
of Virology and Bacteriology



**CZECH
RECOVERY
PLAN**

MSMT
MINISTRY OF EDUCATION,
YOUTH AND SPORTS



**Funded by the
European Union**
NextGenerationEU