

ABSTRAKT

V této studii jsme se zaměřili na testování biologické aktivity a farmakologických vlastností vybraných konjugátů na bázi HPMA kopolymerů nesoucí léčivo. Určili jsme jejich cytostatickou aktivitu *in vitro*, toxicitu *in vivo* a terapeutický efekt v myších nádorových modelech. Porovnáním maximální tolerované dávky (MTD) dvou strukturně odlišných konjugátů na bázi HPMA kopolymerů nesoucích doxorubicin (DOX) vázaný pH senzitivní hydrazonovou vazbou (HPMA-DOX^{HYD}) jsme prokázali, že vysokomolekulární nedegradovatelný hvězdicový HPMA-DOX^{HYD} konjugát má relativně nízkou MTD, přibližně 22,5 mg DOX/kg, zatímco lineární HPMA-DOX^{HYD} konjugát má MTD okolo 85 mg DOX/kg. Lineární konjugát má tedy 3,7krát vyšší MTD než hvězdicový. Následně jsme také ukázali, že lineární konjugát je účinnější při léčbě solidního EL4 lymfomu zatímco hvězdicový konjugát jej předčil v léčbě BCL1 leukémie. Porovnali jsme také biologickou aktivitu hvězdicového a lineárního HPMA kopolymeru nesoucího docetaxel (DTX) vázaný pH senzitivní hydrazonovou vazbou (HPMA-DTX^{HYD}). MTD hvězdicového (~160 mg DOX/kg) byla 4krát vyšší než MTD volného DTX (40 mg/kg). MTD lineárního HPMA-DTX^{HYD} konjugátu jsme nebyli schopni určit, jelikož převyšovala dávku 200 mg DTX/kg, což bylo nejvyšší množství, které jsme byli schopni podat jako bolus. Protinádorovou aktivitu jsme testovali na modelu lymfomu EL4 a oba konjugáty byly účinnější než volné léčivo s tím, že hvězdicový konjugát předčil konjugát lineární.

Mimoto jsme se také zabývali výzkumem vazebné a terapeutické aktivity směrovaného konjugátu skládajícího se z HPMA kopolymeru nesoucího pirarubicin a rekombinantní scFv fragment B1 protilátky rozpoznávající buňky BCL1 leukemie nekovalentně navázaného na konjugát prostřednictvím interakce mezi dvěma komplementárními peptidy (VAALKEK)₄/(VAALEKE)₄ nebo IAALKSKIAALKSE-(IAALKSK)₂/(IAALESE)₂-IAALESKIAALESE (zkráceně KSK/ESE nebo KEK/EKE). Prokázali jsme, že směrovaný konjugát vykazuje vyšší protinádorovou aktivitu než nesměrovaný konjugát, respektive volný pirarubicin. Porovnali jsme dva odlišné páry komplementárních peptidů a zjistili jsme, že konjugát nesoucí KSK a ESE peptidy vykazuje 4krát lepší vazebnou aktivitu a 2krát vyšší cytotoxicitu *in vitro* než konjugát obsahující KEK a EKE peptidy.

Naše výsledky objasňují vztah struktury, biologických a farmakologických vlastností konjugátů na bázi HPMA kopolymeru a mohou být aplikované pro další výzkum a vývoj nových protinádorových vysokomolekulárních léčiv nejen na bázi HPMA kopolymeru.