

Abstrakt

Mnohočetná léková rezistence (MDR) představuje jednu z nejběžnějších a z nejzávažnějších komplikací při chemoterapii nádorových onemocnění. Hlavní mechanismem podílejícím se na vzniku MDR nádorových buněk je zvýšená exprese ATP-dependentních ABC transportérů, zejména P-glykoproteinu (P-gp). P-gp jako effluxní pumpa snižuje cytoplazmatickou koncentraci řady protinádorových léčiv.

Otestovali jsme cytotoxický a cytostatický efekt polymerních konjugátů na bázi N-(2-hydroxypropyl)metakrylamidu (HPMA) nesoucí protinádorové léčivo a inhibitor P-gp *in vitro* a *in vivo* na nádorech s MDR. Na MDR myších i lidských nádorových liniích jsme prokázali, že polymerní konjugáty nesoucí protinádorové léčivo a inhibitor P-gp nejenom efektivně inhibují aktivitu P-gp a tím zvyšují intracelulární akumulaci daného cytostatika, ale také zvyšují jeho cytostatickou a cytotoxickou aktivitu *in vitro* a *in vivo*. Léčba pomocí konjugátu nesoucího doxorubicin (Dox) a derivát reversinu 121 (R121) vedla k signifikantní inhibici růstu nádorů a prodloužení doby přežití myší u nádorových modelů P388/MDR a CT26. U modelu CT26 dokonce došlo ke kompletní regresi nádorů u 6 z experimentální skupiny 8 myší nesoucí nádor.

Dále jsme otestovali schopnost diblokového konjugátu nesoucího Dox a skládajícího se z HPMA kopolymerního řetězce a řetězce polypropylen oxidu (PPO) překonávat MDR *in vitro* a *in vivo*. HPMA kopolymer-PPO diblokový konjugát vykazoval vyšší cytostatickou a cytotoxickou aktivitu ve srovnání s HPMA kopolymerním konjugátem nesoucím Dox a to jak na lidských tak myších MDR buněčných liniích *in vitro*. Tento diblokový konjugát měl pak i vyšší terapeutickou účinnost *in vivo* a vykazoval vyšší akumulaci v nádorech ve srovnání s HPMA kopolymerním konjugátem nesoucím Dox.

Nakonec jsme testovali schopnost HPMA kopolymerních konjugátů nesoucí donory NO zvýšit terapeutickou účinnost HPMA konjugátu nesoucího Dox, a to pomocí zvýraznění EPR efektu. Tyto konjugáty nejenom sensitizovali myší a lidské buněčné linie k cytostatické aktivitě Dox *in vitro*, ale také výrazně zvýšili účinnost léčby HPMA kopolymerního konjugátu nesoucího Dox v modelu myšího EL4 lymfomu.