

Abstrakt

Chemoterapie je stále nejběžněji používaný typ protinádorové terapie. Většina chemoterapeutik obecně inhibuje proliferující buňky a necílí selektivně na nádorové buňky. Chemoterapie je spojena s vedlejšími účinky, které lze částečně omezit využitím polymerních nosičů konjugovaných s nízkomolekulárními léčivy. Vazba léčiva na polymer zlepšuje jeho rozpustnost ve vodných roztocích, snižuje systémovou toxicitu a pasivně jej cílí přímo do nádoru prostřednictvím efektu zvýšené propustnosti a retence.

Práce je zaměřena na testování polymerních konjugátů založených N-(2-hydroxypropyl)methacrylamidu (HPMA) nesoucího cucurbitacin D (CuD), přirozeně se vyskytující sloučeninu s potenciální protinádorovou aktivitou. Mechanismus účinku dosud není objasněn, ale několik studií popisuje inhibici fosforylace a dimerizace signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) transkripčního faktoru, který je overexprimován u řady nádorových linií a hraje roli v diferenciaci myeloidních supresorových buněk (MDSCs).

V této diplomové práci jsme zkoumali terapeutický účinek HPMA kopolymerů na bázi CuD v kombinované terapii s jinými polymerními chemoterapeutiky. Cytotoxický účinek polymerních konjugátů s CuD byl patrný *in vitro* u několika modelových nádorových linií. *In vivo* léčebné experimenty ukázaly, že kopolymery s CuD v kombinaci s konjugáty nesoucími doxorubicin (Dox) snižují růst nádoru. Polymery nesoucí CuD byly též studovány v kontextu blokování imunosuprese zprostředkované MDSCs za účelem zlepšení terapeutických výsledků léčby společně s jinými polymerními chemoterapeutiky.

Klíčová slova: nádorová onemocnění; imuno-onkoterapie; cucurbitacin D; STAT3 signální dráha; MDSCs; HPMA kopolymery