

ABSTRAKT

I přes veškerý pokrok v léčbě nádorových onemocnění, který proběhl v uplynulých letech, je stále nutné ve výzkumu účinnějších a specifitějších léčiv pokračovat. V posledních letech je na vzestupu zájem o personalizovanou medicínu a její uplanění skrze nosiče léčiv (drug delivery systémy), které by mohly pomoci se zvýšením specificity léčby nádorových onemocnění a následně i účinnosti.

Drug delivery systémy mohou využívat různých platform pro svoji konstrukci, ať už jde o liposómy, micely, nanokrystaly či jiné. Velmi zajímavou platformu pro konstrukci drug delivery systémů představují polysacharidy, které byly, jakožto nosiče kontrastních látek s cílem efektivního zobrazení nádorů, charakterizovány v této disertační práci. Polysacharidy jsou zajímavé z více důvodů. Jednak svojí dostupností, dále také svojí biokompatibilitou a netoxickým charakterem. V této disertační práci se zabýváme dvěma typy polysacharidových konjugátů s navázanými kontrastními látkami pro magnetickou rezonanci a fluorescenční zobrazování. Prvním typem polysacharidu je glykogen, druhým pak manan. Oba konstrukty, jak glykogenový, tak i mananový, byly nasyntetizovány ve verzi s i bez polymetyloxazolinu, který by měl prodloužit jejich cirkulaci v organismu. Oba typy polysacharidových konjugátů využívaly pasivního cílení do nádoru pomocí efektu zvýšené propustnosti a zadržování (Enhanced Permeability and Retention effect, EPR). Mananový konjugát byl cílen pasivně pomocí EPR i aktivně přes DC-SIGN (Dendritic Cell - Specific Intercellular adhesion molecule 3 - Grabbing Nonintegrin binding receptor) receptory do sentinelových lymfatických uzlin, kde se nejčastěji objevují první metastatické nádorové buňky.

V disertační práci bylo použito rozličných metod pro *in vitro* a *in vivo* charakterizaci obou typů polysacharidových konjugátů. Lokalizace konjugátů byla sledována pomocí konfokální mikroskopie, dále byly provedeny testy cytotoxicity, testy k určení typu endocytózy, který je používán buňkou pro externě podaný glykogen. Byla charakterizována i rychlost relaxace konjugátů či míra fluorescence fantomů *in vitro*. Po provedených *in vitro* testech následovaly pilotní *in vivo* experimenty na nenádorových modelech. Finálně byly pro oba typy polysacharidových konstruktů, glykogenového i mananového, provedeny rozsáhlá *in vivo* měření u zvířat s nádory, kde se pomocí magnetické rezonance (Magnetic Resonance Imaging, MRI) a fluorescence sledovala biodistribuce a akumulace konstruktů v závislosti na míře modifikace polymetyloxazolinem, porovnávali jsme konstrukty bez a s navázaným polymetyloxazolinem. Na konci experimentů byly provedeny i histologická vyšetření pro určení vlivu podaných konjugátů na vnitřní orgány.

Z výsledků vyplynulo, že na glykogenu i na mananu založené konjugáty jsou velice slibnou platformou pro budoucí využití jako nosiče léčiv. Zejména díky svému netoxickému charakteru a v případě mananu i kvůli aktivnímu cílení skrze DC-SIGN receptory. Bylo také zjištěno, že úpravou míry modifikace polymetyloxazolinem lze vlastnosti obou konjugátů měnit tak, aby bylo dosaženo optimálních výsledků, tedy poměru míry akumulace v nádoru k délce cirkulace v oběhu.