

Abstrakt

Nádorová onemocnění představují významný celosvětový problém v oblasti zdraví. V nadcházejících dekádách se předpokládá výrazný nárůst nových případů a je tak nezbytně nutné zlepšit prevenci, včasnou detekci a léčebné postupy. Chemoterapie sice zůstává standardní léčbou mnoha druhů rakoviny, její efektivita je však často omezena cytotoxickými účinky na zdravé buňky a četnými vedlejšími účinky. V reakci na tato omezení se objevily nové léčebné strategie, jako je kombinovaná léčba a systémy dopravující léčiva. V tomto projektu jsme studovali cytostatické a cytotoxické účinky dvou inhibitorů IAP (z ang. inhibitor of apoptosis) proteinů, LCL-161 a AZD5582, a jejich potenciál zvýšit protinádorovou aktivitu konvenčního cytostatika gemcitabinu. Aktivita těchto látek byla studována na pěti lidských nádorových buněčných liniích: pankreatických (PANC1, BxPC-3, MiaPaca-2), prostatickém (PC-3) a mamárním (MDA-MB-231) karcinomu. Oba inhibitory IAP prokázaly protinádorovou aktivitu jako samostatná léčiva, přičemž nejvyšší citlivost k působení IAP inhibitorů vykazovaly buněčné linie MiaPaca-2 a BxPC-3. Nebyla pozorována jasná korelace mezi hladinami exprese IAP genů (cIAP1, cIAP2, XIAP) a sensitivitou buněčných linií na IAP inhibitory. Poměr exprese těchto tří genů byl však u čtyř z pěti studovaných buněčných liniích srovnatelný. Inhibitory IAP byly schopny potencovat cytostatickou a cytotoxickou aktivitu gemcitabinu, přičemž nejvýznamnější synergie byla pozorována u buněčných linií MiaPaca-2 a MDA-MB-231. V další fázi projektu byly syntetizovány HPMA kopolymery nesoucí tato léčiva a byla testována jejich *in vivo* toxicita. Tyto výsledky naznačují potenciál systémů pro dopravu léčiv s kombinací gemcitabinu a IAP inhibitoru při léčbě nádorových onemocnění a poukazují na potřebu dalšího studia jejich protinádorové účinnosti.

Klíčová slova: gemcitabin, inhibitor IAP, HPMA kopolymery, kombinovaná terapie, doprava léčiv, řízené uvolňování léčiv, protinádorová aktivita