

Abstrakt

Nádorová onemocnění představují závažný celosvětový problém, přičemž incidence jejich výskytu stále narůstá. Jelikož podávání řady běžně užívaných protinádorových terapeutik způsobuje vážné vedlejší účinky, je věnována velká pozornost tvorbě nových šetrnějších léčebných postupů.

Cílem této práce bylo odstranění regulačních T (T_{reg}) buněk z organismu aniž by došlo k ovlivnění dalších imunokompetentních buněk, které hrají významnou roli v eradikaci nádoru. Je známo, že T_{reg} buňky tlumí protinádorové imunitní reakce a podporují růst nádoru. Jejich eliminace by tudíž v kombinaci s chemoterapií vybranými konjugáty léčiv založených na *N*-(2-hydroxypropyl)methakrylamidu (HPMA) mohla vést k indukci protinádorové imunitní odpovědi a rejekci nádoru.

Původní snaha spočívala v odstranění T_{reg} buněk z organismu bez použití běžně užívané depleční anti-CD25 mAb. Daná protilátka je totiž charakteristická svým dlouhým setrváváním v oběhu a schopností inhibovat aktivované efektorové buňky ($CD25^+$). Pomocí IL-2/anti-IL-2 JES6.1 mAb imunokomplexů, které selektivně indukují robustní proliferaci T_{reg} buněk, byly tyto buňky senzitivovány k fázově specifickým cytostatikům. Aplikace vybraných cytostatik dokázala snížit množství proliferujících T_{reg} buněk pouze na hladinu srovnatelnou s bazální hladinou pozorovanou u naivních myší. Jako alternativní cesta byla proto zvolena aplikace biotinylované anti-CD25 mAb a její následné odstranění z oběhu pomocí avidinu vázaného na HPMA kopolymer.

Dále byla určena maximální tolerovaná dávka vybraných konjugátů léčiv vázaných na HPMA kopolymer. Testovaná léčiva vykazovala mimo jiné i silnou protinádorovou aktivitu, díky čemuž mohou být následně využita pro experimenty kombinující depleci T_{reg} buněk s chemoterapií.

Klíčová slova: nádor, regulační T buňky, IL-2, imunokomplexy, cytostatika, avidin, biotin, anti-CD25 mAb, léčiva vázaná na HPMA kopolymer, doxorubicin