Abstrakt

V posledních třech desetiletích bylo vloženo značné úsilí do vývoje polymerních konjugátů nízkomolekulárních léčiv. Hlavním důvodem této snahy byla skutečnost, že vytvořené makromolekulární konjugáty mají nejen výhodnější distribuční profil než původní nízkomolekulární léčivo. Při konjugaci má zásadní roli molekulární spojka mezi páteří polymeru a léčivem: spojku je možné vytvořit buď enzymaticky rozložitelnou, nebo odolnou vůči degradačním enzymům. Výběr správného polymerního nosiče je taktéž klíčový, neboť musí splňovat přísné požadavky na biokompatibilitu. Vzniklé makromolekulární konjugáty mají tendenci se akumulovat v solidních nádorech díky efektu nazývanému EPR („Enhanced Permeability and Retention“ efekt).

V praxi existuje řada možností využití makromolekulárních konjugátů nízkomolekulárních léčiv. V úvodu této práce jsem shrnul různé práce o kopolymerech poly(*N*-(2-hydroxypropyl)metakrylamidu (HPMA). V této části práce jsem též stručně představil proteiny experimentálně používané v terapii.

Vyvinuli jsme HPMA kopolymery obsahující cílící ligand (inhibitor), afinitní kotvu (biotin) a signalizační prvek (fluorescenční skupina). Pro testování našich HPMA kopolymerů jsme vybrali následující terapeuticky významné proteiny: glutamátkarboxypeptidasa II (membránový marker karcinomu prostaty), HIV-1 proteasa a pepsin. Vzhledem k jejich specifickým vlastnostem jsme naše HPMA kopolymery pojmenovaly “iBodies”, což je složenina anglických slov “inhibitor” a “antibodies”.

Měření enzymové inhibice a stanovení vazebné konstanty metodou SPR dokázala, že kovalentní připojení molekuly inhibitoru na makromolekulu kopolymeru zachová inhibiční efekt. iBodies byly úspěšně použity k izolaci všech výše zmíněných proteinů z buněčných lyzátů. Nakonec byly iBodies úspěšně použity spolu s monoklonální protilátkou proti GCPII při konfokální mikroskopii a průtokové cytometrii. Výsledek této práce potvrzuje, že iBodies mohou sloužit jako plně syntetická náhrada protilátek.

Klíčová slova: HPMA konjugáty, glutamátkarboxypeptidasa II, HIV-1 proteasa, mimetika protilátek, specifické směřování na proteiny

(In English)