

Abstrakt

Léčba založená na využití polymerních systémů pro cílenou terapii představuje jednu ze slibných strategií úspěšné léčby nádorů. Navázání nízkomolekulárních léčiv na syntetický polymerní nosič umožňuje cílený transport léčiv do nádorové tkáně/buněk a omezení systémové toxicity léčiva. Tyto konjugáty mají prodlouženou dobu cirkulace a díky efektu zvýšené permeability a retence (EPR efektu) se přednostně akumulují v nádorové tkáni. EPR efekt je založen na strukturní anomálii neovaskulatury nádoru a použití vasodilatačních látek zesílilo EPR efekt zvýšením krevního zásobení tumoru. Polymerní nosiče léčiv na bázi vodorozpuštěného *N*-(2-hydroxypropyl)methakrylamidu (HPMA) mohou využívat výhod různé architektury, obsahu léčiva a jeho kontrolovatelného uvolňování. Konjugáty na bázi HPMA s kancerostatiky již prokázaly vysokou protinádorovou aktivitu, indukci úplné regrese nádoru, která je v experimentálních myších modelech následována vývojem rezistence vůči další transplantaci nádorových buněk.

S cílem zesílení EPR efektu vedoucího ke zvýšené akumulaci makromolekulárních léčiv v nádoru byly připraveny tři konjugáty s organickými nitráty založené na HPMA (označené 1, 2 a 3) jako polymerní donory oxidu dusnatého (NO).

V předložené studii tyto polymerní NO donory nevykazovaly toxicitu vůči nádorovým buňkám a nezesilovaly cytostatický efekt kancerostatik *in vitro*. Konjugáty 1 a 2 ukázaly výrazně nízkou systémovou toxicitu u myši. Konjugát 1 zesiloval EPR efekt, protože významně zvyšoval obsah doxorubicinu (Dox) v nádorech EL4 lymfomu, když byl Dox aplikován ve vazbě na vysokomolekulární polymerní nosič v porovnání s aplikací samotného konjugátu s Dox. U modelu lymfomu EL4 měla léčba hvězdicovitým konjugátem na bázi HPMA s Dox v kombinaci s konjugátem 1 nebo 2 významně lepší výsledek. Konjugát 1 však nezvýšil účinnost léčby u obtížně léčitelného myšního karcinomu mléčné žlázy 4T1. Konjugát 1 také prokázal určitou schopnost regulace protinádorové imunitní reakce, protože ovlivňoval expresi CD40 molekul na myších dendritických buňkách z kostní dřeně *in vitro*.

Klíčová slova: *N*-(2-hydroxypropyl)methakrylamid, HPMA, cílená léčba nádorů, polymerní systémy transportu léčiv, EPR efekt, solidní tumor, organické nitráty, oxid dusnatý, donory oxidu dusnatého