

## Abstrakt

Jednou z vážných komplikací chemoterapie nádorů a častou příčinou jejího selhání je schopnost nádorových buněk odolávat účinkům cytotoxických látek. Při ztrátě citlivosti k určitému cytostatiku může být zachována citlivost k jiným léčivům. Velmi časté jsou však případy zkřížené rezistence nádorových buněk, a to i mezi protinádorovými léčivy, které se liší jak strukturou, tak mechanismem účinku. Tento fenomén byl popsán jako mnohočetná léková rezistence (multidrug resistance, MDR). Existuje mnoho mechanismů vzniku MDR, ale hlavní příčinu představuje zvýšená exprese ABC transportérů (ATP-binding cassette) a to zejména P-glykoproteinu (P-gp). Tyto ABC transportéry fungují jako ATP dependentní membránové pumpy exportující protinádorové léčiva z buňky a způsobující tak jejich sníženou intracelulární koncentraci.

Cílem práce bylo prozkoumat potenciál polymerních léčiv na bázi *N*-(2-hydroxypropyl)metacrylamidových (HPMA) kopolymerů nesoucích buď cytostatikum, inhibitor ABC transportérů, nebo obojí vázané společně na jeden polymerní nosič pro překonání MDR mediované P-glykoproteinem na doxorubicin (Dox)-rezistentní buněčné linii myši leukemie P388/MDR. Bylo testováno několik nízkomolekulárních inhibitorů P-gp, a to reversin 121 (R121), reversin 205 (R205) a Ritonavir (RIT) a dále jejich derivátů, v inhibici P-glykoproteinu. 5-metyl-4-oxohexanoyl-R121 (MeOHe-R121) a 5-metyl-4-oxohexanoyl-RIT (MeOHe-RIT), vykazovali z testovaných derivátů těchto inhibitorů nejvyšší inhibiční aktivitu pro P-gp. Následně byly tyto vybrané deriváty navázány na HPMA kopolymerní nosič. Konjugát P-Ahx-NH-N=MeOHe-R121 byl schopen účinně sensitizovat P388/MDR buňky a téměř 50-krát zvýšit cytostatickou aktivitu Dox při použití nejvyšší testované koncentrace (24  $\mu$ M) konjugátu. Konjugát P-Ahx-NH-N=MeOHe-RIT při koncentraci 12  $\mu$ M, představující taktéž nejvyšší testovanou koncentraci, zvýšil cytostatickou aktivitu Dox více než 50-krát. Nakonec byla testována cytostatická aktivita tří konjugátů P-Ahx-NH-N=MeOHe-R121(Dox), nesoucích jak Dox, tak i P-gp inhibitor MeOHe-R121 společně navázaných na jeden polymerní nosič pH-senzitivní hydrazonovou vazbou, ve třech různých poměrech P-gp inhibitoru a Dox. Nejvyšší cytostatickou aktivitu vykazoval polymerní konjugát s vyšším obsahem P-gp inhibitoru, který měl 45-krát vyšší cytostatickou aktivitu než konjugát nesoucí pouze Dox. O něco horší výsledek byl získán u konjugátu P-Ahx-NH-N=MeOHe-RIT(Dox), obsahující Dox a P-gp inhibitor ve stejném molárním poměru, který měl 10-krát vyšší cytostatickou aktivitu než konjugát nesoucí pouze Dox.

**Klíčová slova:** mnohočetná léková rezistence, ABC transportéry, P-glykoprotein, ritonavir, reversin 121, reversin 205, inhibitory, *N*-(2-hydroxypropyl)metacrylamide