

Abstrakt

Nádorová onemocnění představují jeden z nejzávažnějších problémů současné vědy i medicíny. Incidence maligních nádorů je celosvětově na vzestupu a představují závažný celospolečenský problém jak z důvodů ekonomických, tak společenských. Ačkoli pokroky v nádorové biologii, výzkumu nádorové terapie i imunologii umožnily zavést do klinické praxe mnoha nových léčebných protokolů, modalit i léčiv s molekulárně definovanou specificitou, mnoho nádorových onemocnění má stále velmi nepříznivou prognózu. Je tedy nezbytně nutné pokračovat v intenzivním výzkumu nových způsobů, jak rozšířit dostupné léčebné možnosti.

Zavést do klinického užívání zcela nové léčivo je nicméně extrémně časově a finančně náročné a zahrnuje vysoké riziko neúspěchu. V posledních letech se z těchto důvodů objevil nový výzkumný trend, spočívající v pátrání po potenciálních látkách s protinádorovým účinkem mezi léčivy, která jsou nebo byla zavedena v lidské medicíně pro použití v nenádorových indikacích. Tento typ výzkumu může úspěšně zavést látku pro použití v nové indikaci podstatně snáze, rychleji a levněji než výzkum zcela nových terapeutik.

Cílem této práce bylo prozkoumat protinádorovou účinnost jednoho z léčiv odhalených tímto přístupem, benzimidazolového anthelmintika mebendazolu. Mebendazol je rutinně užíván v klinické praxi od 70. let 20. století a je známý pro svou nízkou toxicitu, stejně jako velmi nízkou rozpustnost ve vodných roztocích. Z tohoto důvodu je mebendazol podáván výhradně perorálně a toto podání je charakteristické nízkou biologickou dostupností.

Prozkoumali jsme cytostatickou účinnost mebendazolu a jeho dvou derivátů na modelu několika myších nádorových linií s cílem připravit konjugát, obsahující mebendazol navázaný na HPMA kopolymerový nosič za účelem zvýšení jeho rozpustnosti, které by umožnilo parenterální aplikaci. Mebendazol a oba jeho deriváty se vyznačovaly cytostatickou aktivitou *in vitro* srovnatelnou s cytostatickou aktivitou doxorubicinu.

Dále jsme připravili konjugát mebendazolu na HPMA a otestovali jeho toxicitu a terapeutickou účinnost *in vivo* na modelu syngenních myších nádorů. Zaznamenali a popsali jsme výrazné zvýšení toxicity a útlum erytropoézy. Na histologii jsme pozorovali nálezy odpovídající útlumu kostní dřeně a projevům akutní hepatotoxicity; tyto nálezy odpovídají ojedinělým záznamům toxicity mebendazolu v dostupné literatuře. Léčebné experimenty byly z důvodu této toxicity neúspěšné, nicméně naše experimenty představovaly první popsané podání konjugátu mebendazolu s vysokou molekulovou hmotností na myším modelu.

Klíčová slova: Nádor, mebendazol, léčiva vázaná na HPMA kopolymer, toxicita, zavádění léčiva v nové indikaci, myši, chemoterapie.