

## Abstrakt

První publikace v mé doktorské dizertační práci popisuje novou rychlou a ekologicky šetrnou polymerační reakci s reverzibilním adičně-fragmentačním přenosem řetězců (RAFT) monomeru *N*-(2-hydroxypropyl)methakrylamidu (HPMA) za mikrovlnného ozařování (MWI). Byly stanoveny optimální podmínky pro polymeraci, jako je reakční doba, rozpouštědlo, stechiometrie monomeru a činidla RAFT. Polymerizační kinetika prokázala lineární nárůst číselně střední molekulové hmotnosti ( $M_n$ ) s konverzí monomeru. Dobrá shoda mezi teoretickými a experimentálními hodnotami  $M_n$  byla ověřena pomocí kinetických grafů pseudoprvního řádu. Bylo dosaženo nízkých disperzit ( $\mathcal{D} \leq 1,04$ ). Dále jsme v této publikaci prokázali schopnost MWI usnadnit přípravu relevantních kopolymerů, jako jsou poly(HPMA-*b*-BocAPMA), poly(HPMA-*b*-MABH) a poly(HPMA-*b*-PDPA), které byly použity jako základ pro následující studie.

Druhá a třetí studie se věnují dopravě terapeutických molekul pomocí pomocí samospořádaných struktur, jmenovitě polymeromů (PS). Tyto dopravní systémy pro léčiva (DDS) potenciálně minimalizují předčasnou degradaci léčiva a rychlou clearance z krevního řečiště a snižují potřebnou frekvenci dávkování, což vede k nižším vedlejším účinkům. Hlavní výhodou DDS je řízený způsob uvolňování léčiva na konkrétním místě prostřednictvím aktivních nebo pasivních strategií cílení. Pasivní cílení je preferenční akumulace nanonosičů (NC) v nádorové tkáni na základě patofyziologických znaků (tj. fenestrována vaskulatura nádoru a špatná lymfatická drenáž) rostoucího solidního nádoru. Pro pasivní cílení může vhodná velikost částic (od 10 do 100 nm), povrchový náboj a modifikace povrchu podporovat účinnou extravazaci, stejně jako snížení vychytávání játry a renální clearance. Aktivní cílení využívá afinitu ligandů k receptorům nebo s fyzikálně-chemické inženýrství struktury pro rozpoznání specifickým antigenem/receptorem cílicí buňky. Reakce na více externích stimulů pro programované specifické cílení v kombinaci s dříve zmíněnými strategiemi by mohlo dosáhnout vyšší akumulace v nádoru a zvýšit buněčnou internalizaci.

Na stimuly reagující polymersomy naplněné léčivem mohou reagovat na inherentní vlastnosti nádorových mikroprostředí (TME), jako je extracelulární acidóza nebo vyšší hladiny reaktivních forem kyslíku (ROS) v místech nádoru. V této práci byly syntetizovány nové amfifilní blokové kopolymery reagující na TME (BC) na bázi HPMA polymerací s reverzibilním adičně-fragmentačním přenosem řetězce (RAFT). Tyto kopolymery byly charakterizovány standardními technikami ( $^1\text{H}$  NMR a SEC). Hydrodynamická nanoprecipitační mikrofluidika (MF) s využitím laminárního proudění proudění byla použita při přípravě dobře definovaných ROS nebo pH-responzivních PS. Získané PS s požadovanou velikostí (hydrodynamický průměr -  $D_H \sim 100$  nm) byly charakterizovány dynamickým rozptylem světla (DLS), statickým rozptylem světla (SLS), transmisí elektronovou mikroskopií (TEM) a kryogenní elektronovou mikroskopií (kryo-TEM). Vychytávání PS naplněných doxorubicinem (DOX) buňkami a cytotoxicita PS byly testovány na buněčné linii lymfomu EL4. Studie biodistribuce *in vivo* byly prováděny na myších kmene nu-nu s použitím kovalentně připojeného fluorescenčního barviva (DBCO-Cyanine7). Barvivo bylo připojeno na polymer „click chemií“ azid-alkin bez použití měďného katalyzátoru. Získané výsledky prokázaly dlouhodobou cirkulaci PSs ( $\sim 144$ h) a vyšší nádorovou akumulaci fluorescenčních PS ve srovnání s volnou fluorescenční sondou. *In vivo* protinádorová účinnost byla analyzována u myši nesoucí nádor lymfomu EL4. Výsledky prokázaly zvýšenou supresi růstu nádorových buněk a prodlouženou míru přežití ve srovnání s podáváním volného DOX. Vedlejší účinky charakteristické pro terapeutické léčby založené na DOX, jako je vypadávání chlupů a kardiotoxicita, byly výrazně sníženy.

Závěrečná část práce popisuje obří PS reagující na podněty. Polydimethylsiloxanové (PDMS) mikrofluidní zařízení odlévané sol-gel procesem s hydrofilním povlakem na vybraných spojovacích kanálech bylo použito pro přípravu obřích nereagujících a na podněty reagujících PS metodou v/o/v dvojité emulze. pH-responsivní chování bylo podrobně studováno konfokální mikroskopií a výsledky prokázaly rozpad PS řízený změnami pH za simulovaných fyziologicky relevantních podmínek. Studie cytotoxicity prokázaly vynikající biokompatibilitu produkovaných PS. Obří pH-responsivní PS by mohly najít uplatnění při dopravě léků a genů, mikroreaktorech a jako model umělých buněk.

**Klíčová slova:** polymersomy, samouspořádání, ROS, podávání léků, citlivost na vnější podněty, mikrofluidika, DOX.