

ABSTRAKT

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biochemických věd

Kandidát: Bc. Natálie Klusová

Školitel: prof. PharmDr. Martin Beránek, Ph.D.

Konzultant: RNDr. Milada Šírová, Ph.D. (MBÚ AV ČR, v.v.i.)

Název diplomové práce: Protinádorový a imunomodulační efekt polymerních konjugátů na bázi HPMA nesoucích gemcitabin

Diplomová práce se zaměřila na zkoumání protinádorového a imunomodulačního účinku polymerních konjugátů na bázi HPMA s navázaným gemcitabinem (Gem). Zkoumány byly čtyři polymerní konjugáty (P-Gem1–P-Gem4), jejichž molární hmotnost a obsah léčiva byly podobné a lišily se použitými spojkami pro vazbu Gem na nosič. Využity byly spojky: β -Alanin (P-Gem1); glycyl-fenylalanyl-leucyl-glycyl (P-Gem2); kyselina aminokapronová (P-Gem3); kyselina valerová (P-Gem4).

Na základě stanovených hodnot IC_{50} na nádorových liniích 4T1, LL2, Panc02, MiaPaca2 a Panc1 byly vzorky rozděleny do dvou skupin: a) vzorky s rychlým uvolňováním léčiva (P-Gem1, P-Gem2); b) vzorky s pomalým uvolňováním léčiva (P-Gem3, P-Gem4). Stabilita konjugátu *in vivo* ovlivňuje systémovou toxicitu a protinádorovou aktivitu, což prokázal experiment na BALB/c myších s modelem myšího mammárního karcinomu (4T1), kdy byla již po jedné intravenózní aplikaci pozorována významná protinádorová aktivita vzorků P-Gem3 a P-Gem4, a to ve všech zkoumaných parametrech (velikost nádorů, krevní obraz, metastatická assay). Experimenty na B/6 myších s LL2/Panc02 nádory podobný protinádorový efekt neukázaly. V rámci dalších pokusů bylo však zjištěno, že hodnoty MTD pro B/6 myši jsou zhruba o 50 % vyšší než pro myši BALB/c. Významný protinádorový efekt a prodloužení přežití po podání vzorku P-Gem4 byl pozorován také na imunodeficitních myších Rag2^{-/-} s lidským pankreatickým karcinomem (MiaPaca2). Stanovení procentuálního zastoupení myeloidních supresorových buněk (MDSC) ve slezinách BALB/c myši s 4T1 nádory průtokovou cytometrií ukázalo výrazné potlačení MDSC po podání vzorku P-Gem1. Míra potlačení populace MDSC byla závislá na dávce. Terapeuticky výhodnější se ukázaly být

stabilnější vzorky P-Gem3 a P-Gem4 s lepší protinádorovou aktivitou a menší systémovou toxicitou.

Klíčová slova: protinádorový efekt; imunomodulační efekt; gemcitabin; polymerní konjugáty; HPMA; MTD; MDSC; pankreatický karcinom; mamární karcinom.