ABSTRAKT

Inhibitory tyrosinkinas jsou v posledních letech hojně využívanou skupinou látek pro cílenou terapii mnoha typů rakoviny. Doposud byl zkoumán především jejich metabolismus, na druhou stranu o jejich vlivu na expresi a aktivitu biotransformačních enzymů je známo jen velmi málo. Přitom právě změna exprese a aktivity enzymů může mít za následek nežádoucí interakce současně podávaných léčiv a jejich neblahé účinky na organismus.

Tato diplomová práce studuje působení inhibitorů tyrosinkinas vandetanibu a lenvatinibu a cytotoxického alkaloidu ellipticinu na vybrané biotransformační enzymy v modelovém organismu laboratorního potkana *in vivo*. Cílem bylo charakterizovat vliv zkoumaných látek na genovou expresi, proteinovou expresi a aktivitu cytochromů P450 (CYP) 1A1, 1A2 a 1B1 a flavinových monooxygenas FMO1 a FMO3 v ledvinách a játrech.

Z ledvin potkanů kontrolních a premedikovaných zkoumanými látkami byly izolovány mikrosomy a RNA. Pomocí elektropřenosu metodou Western blot a následné imunodetekce byla sledována a porovnána míra proteinové exprese CYP1A1/2 v ledvinách a CYP1B1, FMO1 a FMO3 v ledvinách a v játrech. Reverzní transkripcí byla z izolované RNA připravena cDNA, která byla využita jako templát pro kvantitativní PCR, pomocí které byla porovnána relativní míra genové exprese CYP1A1/2 v ledvinách a CYP1B1, FMO1 a FMO3 v ledvinách a v játrech. Za použití specifických enzymových reakcí byl také zkoumán vliv studovaných látek na aktivitu CYP1A1/2 v ledvinách a aktivitu FMO v ledvinách a játrech experimentálních zvířat.

Byl potvrzen výrazný indukční potenciál ellipticinu na expresi a aktivitu CYP1A1/1A2 v ledvinách. Výsledky naznačily, že vandetanib a lenvatinib jsou potenciálními induktory CYP1A1 na úrovni proteinové exprese, genové exprese i enzymové aktivity a zároveň že inhibitory tyrosinkinas zvyšují indukční potenciál ellipticinu na CYP1A1/1A2. Dále bylo zjištěno, že FMO nebyly významně ovlivněny zkoumanými látkami na úrovni proteinové či genové exprese.

Indukční vliv vandetanibu a lenvatinibu na expresi CYP1A1 by mohl mít za následek změny v metabolismu a tedy i účinnosti léčiva, které by bylo podáváno současně s těmito látkami a bylo tímto enzymem přeměňováno, a vyvolat tak nežádoucí účinky na organismus.

Klíčová slova: biotransformace, cytochromy P450, ellipticin, flavinové monooxygenasy, inhibitory tyrosinkinas, lenvatinib, vandetanib