

## Abstrakt

Nádorová onemocnění jsou po infarktu myokardu druhou nejčastější příčinou úmrtí ve světě. V posledních letech se výzkum v rámci cílené chemoterapeutické léčby zaměřil na inhibitory tyrosinkinas. Vandetanib je tyrosinkinasový inhibitor ovlivňující receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR), přesmyk během transfekce (RET) a receptor 2 vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGFR-2). Primárně se využívá k léčbě medulárního karcinomu štítné žlázy. V lidském organismu je vandetanib biotransformován pomocí cytochromů P450 (CYP) a flavinmonooxygenas. Vandetanib je pomocí CYP oxidován pouze na jeden klinicky stejně účinný metabolit, a to N-desmethylvandetanib. CYP při biotransformaci chemických látek využívají primárně kofaktor NADPH.

Předkládaná práce se zabývá vlivem různých typů kofaktorů na oxidaci vandetanibu pomocí vybraných lidských rekombinantních cytochromů P450, a to CYP2C8 koexprimovaným s cyt b<sub>5</sub>, CYP2D6, CYP3A4 a CYP3A4 koexprimovaným s cyt b<sub>5</sub>, u nichž byla dříve prokázána účinná oxidace vandetanibu. Zkoumali jsme jak kofaktory NADPH, NADH a jejich směs v poměru 1:1 ovlivňují množství vzniklého N-desmethylvandetanibu při biotransformaci vandetanibu. Dále byl sledován vliv pH na oxidaci vandetanibu pomocí CYP3A4 a CYP3A4 koexprimovaného s cyt b<sub>5</sub>. Konkrétně jsme měřili množství vzniklého metabolitu v rozmezí pH 7 až 8,5 a také jsme zjišťovali, jestli se v daném rozmezí pH nalézá pH optimum oxidace vandetanibu pomocí námi vybraných CYP.

Získané výsledky demonstrují, že nejúčinnějším kofaktorem u CYP 2C8 + b<sub>5</sub>, 2D6 a 3A4 + b<sub>5</sub> je kofaktor NADPH. Ostatní typy kofaktorů také oxidují vandetanib na jeho metabolit, ale ne v takové míře jako NADPH. U CYP3A4 se největší množství N-desmethylvandetanibu tvořilo za využití směsi kofaktorů NADPH a NADH. Cytochrom b<sub>5</sub> v kombinaci s CYP3A4 stimuloval tvorbu N-desmethylvandetanibu. Při zkoumání vlivu pH na oxidaci vandetanibu pomocí CYP 3A4 a 3A4 + b<sub>5</sub> byl zaznamenán trend stoupající efektivity biotransformace se vzrůstajícím pH. Ve zvoleném rozmezí pH (7 až 8,5) se pH optimum oxidace vandetanibu pomocí CYP 3A4 a 3A4 + b<sub>5</sub> nenalézalo.

**Klíčová slova:** biotransformace, cytochromy P450, karcinogeneze, nádory štítné žlázy, vandetanib