

Abstrakt

Vandetanib, lenvatinib a cabozantinib jsou inhibitory receptorových tyrosinkinas schválené k terapii lokálně pokročilých a metastázujících nádorů štítné žlázy, ledvin a jater. Tyto multikinasové inhibitory inhibují fosforylaci tyrosinových zbytků proteinů, čímž ovlivňují buněčnou signalizaci v nádorových buňkách. Metabolity vandetanibu, lenvatinibu a cabozantinibu byly detekovány *in vitro* i *in vivo* v séru a moči. Cytochromy P450 (CYP) a flavinové monooxygenasy byly identifikovány jako klíčové enzymy přeměňující výše zmíněné léky. Literatura poskytuje pouze limitované informace o farmakologické účinnosti metabolitů vandetanibu, lenvatinibu a cabozantinibu .

Předkládaná diplomová práce se zabývala srovnáním farmakologické účinnosti výše uvedených tyrosinkinasových inhibitorů a jejich metabolitů, *N*-oxidů, k čemuž bylo využito sledování vlivu na viabilitu buněk v normoxických i hypoxických podmínkách. Dále byl pomocí „western blottingu“ i průtokové cytometrie zkoumán vliv na expresi enzymů první fáze biotransformace xenobiotik (CYP 450 1A1, 1B1, 3A4 a CYP 450 oxidoreduktasy) i receptorových tyrosinkinas RET a VEGFR2, včetně mechanismů změn exprese těchto proteinů. V neposlední řadě bylo pomocí vysokoúčinné kapalinové chromatografie (HPLC) zkoumáno, zda probíhá v použité buněčné linii metabolismu tyrosinkinasových inhibitorů a jejich *N*-oxidů.

Tyrosinkinasové inhibitory jsou ve všech případech víc cytotoxické v hypoxii než v normoxii. Metabolity jsou bez ohledu na obsah kyslíku při kultivaci vysoce signifikantně méně cytotoxické než jejich parentální sloučeniny. Inhibitory tyrosinkinas snižují expresi VEGFR2 ale ne RET. Snížení exprese VEGFR2 bylo způsobeno hypoxií, přičemž ta měla synergický účinek s lenvatinibem. Induktory autofagie vyvolali snížení exprese VEGFR2 analogicky jako lenvatinib. Naopak inhibitor autofagie zastavil snížení exprese VEGFR2 v přítomnosti lenvatinibu. Prezentované výsledky ukazují, že lenvatinib může zvyšovat autofagii. Metabolity tyrosinkinasových inhibitorů nebyly detekovány v médiích po kultivaci s buňkami a nebyly zaznamenány ani změny exprese biotransformačních enzymů.

Výsledky práce naznačují sníženou farmakologickou účinnost metabolitu inhibitorů tyrosinkinas. Prezentované výsledky ukazují, že tyrosinkinasové inhibitory mohou indukovat autofagii a tím snížit expresi VEGFR2.

Klíčová slova: tyrosinkinasové inhibitory, farmakologická účinnost, metabolity, VEGFR2, RET, autofagie, hypoxie,