

Abstrakt:

Vandetanib je protinádorové léčivo využívající se zejména pro cílenou léčbu medulárního karcinomu štítné žlázy. Působí jako inhibitor tyrosinkinasy a vyznačuje se selektivitou vůči receptorům vaskulárního endoteliálního růstového faktoru 2 (VEGFR-2), epidermálního růstového faktoru (EGFR) a inhibuje také tyrosinkinasonou aktivitu přesmyku během transfekce (RET). V organismu lidí a také experimentálních zvířat je vandetanib metabolizován pomocí cytochromů P450 (CYP) a flavinmonooxygenasy (FMO). Pomocí CYP je vandetanib oxidován za vzniku N-desmethylvandetanibu. Působením FMO se z vandetanibu tvoří vandetanib N-oxid.

V této bakalářské práci byl studován vliv pH na oxidaci vandetanibu pomocí CYP a FMO obsažených v potkaních jaterních mikrosomech indukovaných různými činidly.

Získaná data ukazují, že ve většině sérií jsou optimální hodnoty pH oxidace vandetanibu jak pomocí CYP, tak FMO dosti podobné. Největší množství N-desmethylvandetanibu bylo pozorováno hlavně při pH 8,5. Vandetanib N-oxid byl v největší míře tvořen také ve většině sérií při stejné hodnotě pH.

Výsledky naznačují, že N-desmethylvandetanib je tvořen v největší míře při hodnotách pH, které nespádají do intervalu pH pro optimální aktivitu CYP. Vysvětlení pro toto zjištění poskytuje zřejmě fakt, že zastoupení vandetanibu v jeho neutrální formě, která je efektivně oxidovaná CYP, přibývá při vyšších hodnotách pH. Maximální množství vandetanib N-oxidu bylo pozorováno ve většině sérií při hodnotách pH, které spadají do intervalu pro optimální aktivitu FMO.

Klíčová slova: vandetanib, cytochromy P450, flavinmonooxygenasy