

## Abstrakt

Lenvatinib, obchodně prodáváný jako Lenvima®, je perorální léčivo schválené k léčbě rakoviny štítné žlázy, hepatocelulárního karcinomu a karcinomu ledvinových buněk, které působí jako inhibitor tyrosinkinasy. Studie *in vitro* a *in vivo* prokázaly, že metabolismus lenvatinibu v lidském těle probíhá v játrech a ledvinách, přičemž jeho přeměnu zajišťuje systém cytochromů P450 a aldehydoxidas.

Právě proto bylo cílem této bakalářské práce stanovit vliv lenvatinibu na aktivitu jednotlivých isoform lidského cytochromu P450. Mezi studované isoformy byly vybrány ty, které zajišťují metabolismus většiny cizorodých látek v lidském těle. Měření byla provedena *in vitro* za použití rekombinantních CYP exprimovaných v Supersomech™ pomocí markerových reakcí, které jednotlivé isoformy cytochromu P450 zajišťují.

Aktivita enzymu v reakčních směsích obsahujících lenvatinib v koncentraci, která odpovídala koncentraci daného substrátu nebo byla desetinasobně vyšší, byla porovnána s aktivitou enzymu v reakčních směsích, kde bylo místo lenvatinibu přidáno pouze rozpouštědlo DMSO. Na základě těchto měření byla vypočtena procentuální aktivita isoform 1A1, 1A2, 1B1, 2B6, 2C8, 2C9, 2E1 a 3A4 cytochromu P450 v přítomnosti lenvatinibu.

K poklesu aktivity došlo u isoform CYP1B1, CYP1A1 a CYP3A4. K nejvýraznější inhibici došlo u isoformy CYP1B1, kde byla následně stanovena i hodnota  $IC_{50}$  a to na 13,1  $\mu$ M. Inhibiční účinek byl pozorován i u isoformy CYP2C8 a CYP2C9, na základě čehož by bylo možné předpokládat, že lenvatinib působí jako mírný inhibitor podrodiny CYP2C.

Výsledky prokázaly, že lenvatinib nezpůsobuje výraznou změnu aktivity cytochromu P450, a proto by neměl mít ani výrazný podíl na interakcích mezi léky, které mohou vést k nežádoucím účinkům nebo selhání léčby.

**Klíčová slova:** lenvatinib, cytochrom P450, enzymová aktivita, inhibice