Abstrakt

Nádorová onemocnění patří hned po kardiovaskulárních potížích k nejzávažnějším problémům moderní medicíny. V souvislosti s řešením tohoto problému došlo v uplynulých letech k rozvoji tzv. cílené terapie, která při léčbě využívá nanočástice, které mají za cíl zefektivnění léčby rakoviny. Jednou z testovaných nanočástic je protein apoferritin, přirozeně se vyskytující v těle jako transportní a zásobní protein. Apoferritin má ve své struktuře dutinu, do které je možné cytostatikum inkorporovat. Jeho struktura je navíc silně závislá na hodnotě pH, díky čemuž je možné jednoduše ovlivnit inkorporaci léčiva a jeho následné uvolnění v požadovaném místě. Tyto vlastnosti dělají z apoferritinu vhodný potenciální nanotransportér.

Léčivem, sledovaným v této diplomové práci, je cytostatikum cabozantinib. Jedná se o tyrosinkinasový inhibitor, používaný při léčbě pokročilého metastazujícího medulárního karcinomu štítné žlázy, hepatocelulárního karcinomu a refrakterního renálního karcinomu. Byla optimalizována příprava komplexu cabozantinibu inkorporovaného v apoferritinu a následně bylo sledováno uvolňování léčiva z apoferritinu a metabolismus tohoto komplexu pomocí jaterních mikrosomů a cytochromů.

Předkládané výsledky ukazují, že nejvhodnějším z testovaných způsobu přípravy komplexu cabozantinibu s apoferritinem je metoda postupného přídavku léčiva. Tato metoda byla použita v případě dalších experimentů. Výsledky získané při pozorování uvolňování léčiva z komplexu ukazují, že se cabozantinib lépe uvolňuje v kyselejším prostředí než v prostředí o fyziologickém pH. Tato vlastnost je výhodná v případě použití v protinádorové léčbě.

Při sledování metabolismu byly identifikovány tři hlavní metabolity - desmethyl cabozantinib (M1), hydroxycabozantinib (M2) a cabozantinib-N-oxid (M3). Obecně byl nejvíce zastoupeným metabolitem M3. Pomocí jaterních mikrosomů bylo lépe metabolizováno volné léčivo než léčivo v komplexu s apoferritinem. Při sledování metabolismu pomocí cytochromů byla porovnána účinnost samotného CYP450 3A4 oproti kombinaci CYP450 3A4 + cyt b_5. Při použití obou cytochromů bylo léčivo metabolizováno mnohem více než v případě použití samotného CYP450 3A4.

Klíčová slova: protinádorová léčba, cílená terapie, nanočástice, cabozantinib, apoferritin, mikrosomy, cytochrom P450