

Abstrakt

Lenvatinib je víceúčelový inhibitor kinas schopný inhibovat tyto kinasy již v nanomolárních koncentracích. Z tohoto důvodu je používán jako léčivo při terapii různých typů rakoviny. Podobně jako u většiny xenobiotik je lenvatinib metabolizován cytochromy P450, což může vést k výskytu lékových interakcí s jinými látkami. Identifikace nejdůležitějších a klinicky relevantních lékových interakcí je zásadní pro zajištění bezpečnosti pacientů, kteří již trpí sníženou kvalitou života v důsledku rakoviny.

Hlavním cílem této bakalářské práce bylo zkoumat vliv lenvatinibu na cytochromy P450, konkrétně na isoformy podrodiny 2C u lidí a potkanů. Inhibiční účinek byl měřen *in vitro* pomocí markerových reakcí na vzorcích potkaních jaterních mikrosomů pro isoformu CYP2C6 a na vzorcích lidské rekombinantní isoformy CYP2C9 exprimované v SuperosmechTM nebo Bactosomech[®]. Dále byl zkoumán vliv lenvatinibu na expresi CYP2C11 a 2C6 v játrech potkanů vystavených lenvatinibu.

Lenvatinib způsobil pokles aktivity lidské rekombinantní isoformy CYP2C9, zatímco na aktivitu isoformy CYP2C6 v potkaních jaterních mikrosomech nebyl zaznamenán žádný vliv. Jedním z dalších cílů bylo stanovit IC₅₀ pro CYP2C9, cíl se ale nepodařilo splnit. Při zkoumání vlivu lenvatinibu na expresi CYP2C11 a 2C6 v játrech potkaních samců bylo pozorováno, že jednorázová dávka 30 mg lenvatinibu/kg váhy nezpůsobila žádné změny v expresi zkoumaných isoformem.

Lenvatinib vykazuje inhibiční účinek na lidskou rekombinantní isoformu CYP2C9, avšak tento účinek není výrazný. Lenvatinib tedy pravděpodobně nemá významný dopad na lékové interakce, které by mohly vzniknout u léků metabolizovaných zkoumanými isoformami.

Klíčová slova: lenvatinib, CYP2C6, CYP2C9, CYP2C11, inhibice