

## **Abstrakt**

Inhibitor histondeacetylas trichostatin A (TSA) zvyšuje toxicitu protinádorového léčiva ellipticinu vůči lidským neuroblastomovým buněčným liniím. Mechanismus tohoto působení však není znám. Jedním z možných mechanismů je rozvolnění struktury chromatinu, a tím zpřístupnění DNA pro modifikaci. Cílem předkládané diplomové práce bylo studium dalšího z možných mechanismů vysvětlujícího tento dříve popsany jev. Jedná se o odpověď na otázku, zda TSA neovlivňuje cytotoxicitu ellipticinu vůči neuroblastomům modulací aktivity a exprese cytochromů P450 a peroxidasy. Tedy enzymů zodpovědných za míru cytotoxicity ellipticinu vůči nádorovým buňkám. Trichostatin A neovlivňuje oxidaci ellipticinu cytochromy P450 ve směru tvorby jak aktivačních, tak detoxikačních metabolitů tohoto protinádorového léčiva. Při oxidaci ellipticinu peroxidasami TSA zvyšuje tvorbu majoritního metabolitu ellipticinu, dimeru ellipticinu, který je metabolitem detoxikačním. TSA neovlivňuje aktivity CYP1A1, CYP1A2, CYP3A, které významně participují na oxidaci ellipticinu. Trichostatin A působí na expresi enzymů oxidujících ellipticin v neuroblastomových buněčných liniích. V kombinaci s ellipticinem v lidských neuroblastomových buněčných liniích UKF-NB-3 a UKF-NB-4 indukuje expresi CYP1A1 a CYP3A4 a naopak inhibuje expresi laktoperoxidasy.