

ABSTRAKT

V dnešní době se při léčbě různých typů nádorových onemocnění využívá různých druhů léčby. Mezi nejčastější způsoby léčby patří operativní vyjmutí nádoru, radioterapie, chemoterapie a imunoterapie. Při chemoterapii se využívá širokého spektra chemoterapeutik, jako jsou například alkylační činidla, platinové sloučeniny, antimetabolity, antracykliny a v poslední době velmi se rozvíjející inhibitory tyrosinkinasy. Tato bakalářská práce pojednává o inhibitech tyrosinkinasy a jejich využití v medicíně při léčbě nádorových onemocnění, z důvodu jejich vysoké specifity a následkem toho nízkých vedlejších účinků. Prvním průlomovým úspěchem inhibitorů tyrosinkinasy byla léčba pacientů s chronickou myeloidní leukémií (CML) pomocí imatinibu. Na tento úspěch se pokouší navázat i použití vandetanibu, při léčbě medulárního karcinomu štítné žlázy. U pacientů léčených vandetanibem však dochází k biotransformaci tohoto xenobiotika cytochromy P450, které jsou terminálními oxidasami monooxygenasového (MFO – „mixed function oxidases“) systému, přičemž dochází k přeměně vandetanibu na méně účinné metabolity. V praktické části bakalářské práce byly izolovány enzymy metabolizující xenobiotika, včetně vandetanibu. Z potkaních jater byly izolovány NADPH:cytochrom P450 reduktasa, kterou jsme získali jako homogenní preparát a NADH:cytochrom b₅ reduktasa, která bude vyžadovat ještě další purifikaci. Uvedené izolované enzymy dále využijeme v rekonstitučních experimentech s enzymy MFO systému (cytochromy P450), pro studium metabolismu inhibitoru tyrosinkinasy vandetanibu, a dalších xenobiotik.

Klíčová slova: inhibitory tyrosinkinasy, xenobiotika, vandetanib, cytochrom P450; NADPH:cytochrom P450 reduktasa; NADH:cytochrom b₅ reduktasa