

ABSTRAKT

Vandetanib je orální terapeutikum působící jako inhibitor tyrosinkinasy. Specificky cílí na receptory signálních drah, jež jsou zodpovědné za vznik a proliferaci medulárního karcinomu štítné žlázy. Léčivo bylo v roce 2011 schváleno FDA (US Food and Drug Administration) pro léčbu symptomatického a progresivního medulárního karcinomu štítné žlázy u pacientů s neoperovatelnou lokálně pokročilou nebo metastázovanou rakovinou štítné žlázy. Nedávné studie naznačují, že jedním z problémů při léčbě pacientů vandetanibem je biotransformace tohoto xenobiotika v lidském organismu.

Diplomová práce rozšiřuje poznatky o metabolismu vandetanibu na jeho metabolity. V experimentech byly použity potkaní a lidské jaterní mikrosomy a lidské a potkaní cytochromy P450 (CYP) exprimované v SupersomechTM. Dále byly použity lidské flavinmonooxygenasy (FMO), exprimované v SupersomechTM. Použité potkaní mikrosomy byly izolovány z jater potkanů premedikovaných induktory jednotlivých forem cytochromů P450 nebo z jater nepremedikovaných zvířat (kontrolní mikrosomy). Pomocí HPLC byly metabolity separovány a následně identifikovány pomocí hmotnostní spektrometrie. Identifikované metabolity, tvořené oxidací vandetanibu potkaními mikrosomy, byly N-desmethylvandetanib a vandetanib N-oxid. Vandetanib N-oxid byl tvořen ve všech testovaných mikrosomech. N-desmethylvandetanib byl nalezen v největším množství v experimentech s mikrosomy potkanů premedikovaných pregnenolonkarbonitrem (indukce CYP3A), v menším množství i v mikrosomech potkanů premedikovaných fenobarbitalem (indukce CYP2B/C) a mikrosomech nepremedikovaných potkanů. Z potkaních CYP byl tvořen N-desmethylvandetanib pouze CYP2C11. Z lidských cytochromů P450 byla detekována tvorba N-desmethylvandetanibu pouze v případě oxidace vandetanibu CYP3A4. Cytochrom b₅ výrazně stimuluje aktivitu CYP3A4. Za jeho přítomnosti dochází k významnému nárůstu tvorby N-desmethylvandetanibu. Z testovaných lidských flavinmonooxygenas (FMO) tvořil z vandetanibu jeho N-oxid v největší míře FMO1 a v menším množství i FMO3. FMO5 byl v oxidaci vandetanibu neúčinný.

Klíčová slova: inhibitory tyrosinkinasy, vandetanib, xenobiotika, N-desmethylvandetanib, vandetanib N-oxid, cytochrom P450