

# Abstrakt

Ellipticin (5,11-dimethyl-6*H*-pyrido[4,3-*b*]karbazol) je rostlinný alkaloid čeledi Apocynaceae, který vykazuje významnou protinádorovou a anti-HIV aktivitu. Jeden z mechanismů účinku tohoto protinádorového léčiva je, že se po enzymové aktivaci kovalentně váže na DNA a vytváří tak adukty s DNA. Enzymy, které se podílí na této aktivaci, patří mezi cytochromy P450 (CYP) a peroxidasy.

V disertační práci byl sledován vliv ellipticinu na expresi a aktivitu jednotlivých složek mikrosomálního monooxygenasového systému v různých tkáních laboratorního potkana. Současně byl sledován vliv ellipticinu a míra jeho cytotoxicity na různé nádorové buněčné linie. Součástí disertační práce byla i příprava anti-peptidové protilátky proti „orfánovému“ cytochromu P450 2S1, který je exprimován zejména v nádorových tkáních epitelálního původu. Pro lepší poznání jak může CYP2S1 participovat na metabolismu cizorodých látek, byl tento protein připraven heterologní expresí v *E. coli* a byla analyzována jeho úloha v metabolismu ellipticinu, karcinogenního benzo[a]pyrenu (BaP) a jeho derivátu BaP-7,8-dihydrodiolu. Za využití myšího modelu byl studován vliv zánětu plic na metabolismus zmíněného environmentálního karcinogenu.

Výsledky získané v disertační práci plně prokazují, že ellipticin indukuje potkaní cytochromy CYP1A1/2, CYP3A a cytochrom  $b_5$ , což má za následek zvýšení jejich enzymových aktivit a oxidaci ellipticinu jak na detoxifikační metabolity, tak i metabolity aktivační, které vedou ke vzniku aduktů s DNA. Navíc bylo zjištěno, že zvýšená exprese cytochromu  $b_5$  může přispět k efektivnějšímu metabolismu ellipticinu, ale i dvou karcinogenů BaP a Sudanu I, a může tak modulovat jejich bioaktivaci zprostředkovanou cytochromy P450. Prokázáno bylo rovněž, že CYP2S1 participuje na oxidaci ellipticinu a BaP-7,8-dihydrodiolu bez účasti NADPH:cytochrom P450 reduktasy, s využitím organického peroxidu. Dále byla úspěšně připravena vysokoafinitní anti-peptidová protilátka proti CYP2S1, která může být užita jako diagnostický nástroj pro detekci markerů některých nádorových onemocnění, zejména jako prognostický marker pro karcinom pankreatu. Ve studii, která sledovala, jak může zánětlivé onemocnění plic ovlivnit metabolismus environmentálního karcinogenu benzo[a]pyrenu bylo prokázáno, že toto onemocnění může inhibovat enzymovou aktivitu CYP1A1, což vede k poškození DNA vznikem jeho aduktů s DNA v plicní tkáni.