

## Abstrakt

V posledních letech se k léčbě nádorových onemocnění využívá biologická léčba způsobující inhibici tyrosinkinasy, které mohou chybně regulovat některé signální dráhy. Příkladem takových inhibitorů je vandetanib a lenvatinib. Tyto dvě látky se využívají k léčbě nádorů štítné žlázy, protože inhibují receptory pro vaskulární růstový faktor nebo endoteliální růstový faktor, které mohou ovlivňovat růst a metastázi nádorů. Spolu s uvedenými inhibitory tyrosinkinasy byl zkoumán i alkaloid ellipticin, který vykazuje protinádorové účinky na celou řadu nádorových onemocnění.

V rámci této diplomové práce byl studován vliv vandetanibu, lenvatinibu, ellipticinu a jejich kombinací na genovou a proteinovou expresi cytochromů P450 1A1, 1A2, 3A1 a 3A2, které patří mezi významné biotransformační enzymy, v játrech potkanů *in vivo*. Proteinová exprese byla sledována použitím metody Western blot s následnou imunodetekcí, genová exprese byla sledována pomocí kvantitativní PCR. Byla stanovena specifická aktivita CYP1A *O*-deethylací 7-ethoxyresorufinu, CYP1A1 oxidací Sudanu, CYP1A2 *O*-demethylací 7-methoxyresorufinu a CYP3A 6 $\beta$ -hydroxylací testosteronu. Dále byl sledován vliv jednotlivých látek na přeměnu vandetanibu, lenvatinibu a ellipticinu jaterními mikrosomy z premedikovaných potkanů.

Bylo potvrzeno, že ellipticin výrazně indukuje expresi CYP1A1 v játrech. Tento indukční potenciál ellipticinu nebyl zásadně ovlivněn ani jeho společným podáním s vandetanibem nebo lenvatinibem. Významný nárůst exprese vyvolaný podáním ellipticinu byl pozorován i u CYP1A2. Doposud nebylo nic známo o vlivu studovaných inhibitorů tyrosinkinasy na expresi cytochromů P450. Jak vandetanib tak lenvatinib zvýšily genovou a proteinovou expresi CYP1A1, nicméně s mnohem menší účinností než ellipticin. Žádný vliv na expresi nebyl pozorován u CYP1A2. Všechny studované látky, inhibitory tyrosinkinasy i ellipticin, způsobily mírné zvýšení genové exprese CYP3A1 a aktivity tohoto enzymu.

Při přeměně ellipticinu jaterními mikrosomy z premedikovaných potkanů došlo k nárůstu tvorby metabolitu 9-hydroxyellipticinu při použití mikrosomálních frakcí z jater potkanů vystavených ellipticinu, vykazujících zvýšenou aktivitu CYP1A. Tento výsledek potvrzuje majoritní roli CYP1A1/2 v této metabolické reakci.

**Klíčová slova:** vandetanib, lenvatinib, ellipticin, cytochromy P450, inhibitory tyrosinkinasy