Abstrakt

Inhibitory tyrosinkinas (TKI) jsou malé organické molekuly, které se používají jako léčiva při cílené protinádorové terapii. V nádorových buňkách inhibují vybrané aktivované receptorové tyrosinkinasy a brání tak proliferaci, růstu a metastázám nádoru, a angiogenesi v nádorové tkáni. Lenvatinib a vandetanib jsou inhibitory tyrosinkinas, které se používají pro léčbu karcinomu štítné žlázy. Předkládaná diplomová práce rozšiřuje poznání cest využitelných ke zvýšení účinnosti daných protinádorových léčiv.

Jedno ze studovaných protinádorových léčiv - lenvatinib - jsme se pokusili připravit ve formě nanočástic. Jako transportní částice jsme využili protein apoferritin a liposomy.

Počítačové modelování interakce lenvatinibu se strukturou apoferritinu a model jeho enkapsulace signalizovalo, že toto léčivo není vhodné pro přípravu apoferritinových nanočástic. A to vzhledem k tomu, že se při jejich přípravě vyskytuje převážně v neutrální formě. Tento předpoklad potvrdily i experimenty, ve kterých se částice lenvatinibu v apoferritinu skutečně nepodařilo připravit. Použitý počítačový model nám tak může do budoucnosti posloužit pro „screening“ konstrukce protinádorových léčiv ve formě nanočástic ještě před samotnou experimentální přípravou.

Jelikož byla příprava apoferritinových částic lenvatinibu neúspěšná, pokusili jsme se připravit toto léčivo ve formě liposomových nanotransportérů. Výtěžek byl však natolik nízký, že takto tvořené částice lenvatinibu v liposomech nemají v protinádorové léčbě prakticky využití.

Druhým studovaným léčivem byl vandetanib. Metabolismus tohoto protinádorového léčiva ovlivňuje jeho účinnost při léčbě. Doposud bylo zjištěno, že vandetanib je oxidován lidskými cytochromy P450 na *N*-desmethylvandetanib, a to zejména CYP1A1, 2D6 a 3A4. Nejefektivnější při oxidaci vandetanibu je CYP3A4, přičemž přítomnost cytochromu b_5 výrazně zvyšuje efektivitu reakce. V diplomové práci jsme se snažili objasnit důvod této efektivní oxidace studiem enzymové kinetiky oxidace vandetanibu danými enzymy.

Studium enzymové kinetiky oxidace vandetanibu lidskými CYP1A1 a 2D6 ukázalo, že do jejich aktivního centra se váže jedna molekula substrátu. Naopak sigmoidální enzymová kinetika oxidace vandetanibu CYP3A4 ukazuje, že do aktivního centra tohoto enzymu se mohou vázat až dvě molekuly substrátu. Tyto výsledky byly v souladu s modelem získaným molekulárním „dockingem“ molekuly vandetanibu do

aktivního centra CYP3A4. Vazba dvou molekul vandetanibu do aktivního centra CYP3A4 vysvětluje jeho efektivnější oxidaci, než je tomu v případě CYP1A1 a 2D6.

Klíčová slova: inhibitory tyrosinkinas, nanočástice, lenvatinib, vandetanib, cytochrom P450