Abstrakt

Léčba rakoviny je možná několika způsoby. Jedním z nich je chemoterapie, kdy se onkologickým pacientům podává cytostatikum nebo kombinace více druhů léčiv. Cílem této bakalářské práce bylo studium a rozšíření poznatků o metabolismu protinádorového léčiva vandetanibu. Vandetanib je tyrosinkinasový inhibitor, který se od roku 2012 používá v Evropě na léčbu symptomatické nebo progresívní medulární rakoviny štítné žlázy.

V předkládané bakalářské práci byla studovaná kinetika oxidace vandetanibu cytochromy P450 3A5. Byla studovaná oxidace dvěma různými systémy, jako první byly použité rekombinantní cytochromy P450 3A5 exprimované v hmyzích buňkách transfekovaných *Baculovirem* (Supersomy^{TM}) a jako druhé byly použité lidské rekombinantní cytochromy P450 3A5 exprimované v buňkách *E.coli* (Bactosomy). Dále byl studován vliv NADPH:CYP reduktasy a cytochromu b_5 na oxidaci vandetanibu tímto cytochromem.

Oba systémy tvořili demethylovaný metabolit vandetanibu, *N*-desmethylvandetanib, který byl separovaný pomocí metody HPLC. Studium enzymové kinetiky oxidace vandetanibu katalyzované rekombinantními lidskými CYP3A5R, 3A5BR, 3A5BLR u Bactosomů signalizuje, že do aktivního místa enzymu se mohou vázat dvě molekuly vandetanibu, což vede k efektivnější oxidaci. Získané výsledky také naznačují, že na oxidaci vandetanibu má vliv nejen NADPH:CYP reduktasa, ale i cytochrom b_5. Vliv cytochromu b_5 však závisí na hladině (aktivitě) reduktasy. Přítomnost cytochromu b_5 u Bactosomů s nižší hladinou reduktasy nemá pozitivní vliv na kinetiku oxidace, ale u Bactosomů s vyšší hladinou reduktasy a u Supersomů^{TM} výrazně zvyšuje stimulaci oxidace vandetanibu.

Klíčové slova: rakovina, vandetanib, cytochrom P450, inhibitor tyrosinkinasy