

Abstrakt

V rámci této diplomové práce bylo studováno protinádorové léčivo vandetanib. Vandetanib je tyrosin kinasový inhibitor působící zejména na receptory vaskulárních endoteliálních růstových faktorů (VEGFR), epidermálních růstových faktorů (EGFR) a RET protoonkogeny (REarranged during Transfection). Používá se primárně k léčbě pokročilých stádií nádorů štítné žlázy. Bohužel použití vandetanibu k léčbě je značně limitováno pro jeho toxicitu a zejména kardiotoxicitu (dochází k prodloužení QT intervalu). Jeden ze způsobů, jak tuto toxicitu minimalizovat, je využití nanočástice k transportu inhibitoru do místa působení. Jako transportní nanočástice byl použit apoferritin a liposomy.

Cílem předkládané diplomové práce bylo sledování stability nanočástice apoferritinu s molekulami inhibitoru vandetanibu (ApoVan) a sledování vlivu pH na uvolňování inhibitoru z ApoVan formy. Provedenými experimenty bylo zjištěno, že ApoVan komplex je poměrně stabilní po skladování při 4 °C a – 20 °C po dobu až 8 týdnů. Bohužel při sledování vlivu pH na uvolňování inhibitoru z ApoVan se zjistilo, že se vandetanib postupně uvolňuje nejen do kyselého pH (6,5), ale i do fyziologického pH (7,4) a způsob, jakým je ApoVan připraven, na to nemá žádný vliv. Dále byl sledován rozdíl v působení samotného vandetanibu a ApoVan na buněčnou linii UKF-NB-4 a linii odvozenou od karcinomu štítné žlázy. Bohužel byl pozorován minimální rozdíl, a tak předpokládáme, že pravděpodobně vůbec nedochází k enkapsulaci vandetanibu do vnitřní dutiny apoferritnu, nýbrž dochází pouze k asociaci molekul inhibitoru s povrchem proteinu. Z tohoto důvodu byla další část diplomové práce zaměřena na přípravu nanočástice lipozomu s molekulami vandetanibu. Byl zjišťován vliv koncentrace inhibitoru a vliv koncentrace zásobního roztoku DLPC na přípravu komplexu inhibitoru enkapsulovaného do lipozomů (LipoVan). LipoVan byl připraven třemi způsoby. Pomocí použití zásobního roztoku vandetanibu v DMSO, etanolu a pomocí tzv. injekční metody. Použitím zásobního roztoku vandetanibu v etanolu nedošlo k tvorbě LipoVan vůbec, protože DLPC jsou v etanolu rozpustné a nevytváří se tak nanočástice liposomy. Zbývajících dvěma experimenty přípravy LipoVan se účinná tvorba komplexu neprokázala. Vzniklé množství bylo natolik nízké, že by postup přípravy byl zcela neefektivní.

Klíčová slova: rakovina, nanočástice, apoferritin, liposomy, vandetanib, cílená léčba