

Opravný list bakalářské práce

Přírodovědecká fakulta Univerzity Karlovy

Název práce: Vliv pH na oxidaci vandetanibu

Jméno řešitele: Michal Fedák

Vedoucí práce: Mgr. Radek Indra, Ph.D.

Oponent: Mgr. Barbora Otáhalová

Datum obhajoby: 13.9.2021

Oprava textu:

3.2 Chemikálie a biologické materiály (str. 24)

4.1 Vliv pH na oxidaci vandetanibu cytochromy P450 a flavinmonooxygenasamy obsažených v potkaních jaterních mikrosomech bez přidaného induktoru (str. 26)

5 Diskuze (str. 34, 36, 37)

6 Závěr (str. 38):

Obrat “mikrosomy s přidaným induktorem“ a jeho různé obměny se v celé práci používá k označení jaterních mikrosomů potkanů, premedikovaných daným induktorem.

Použité zkratky (str. 8):

NADPH: nikotinamidadeninukleotidfosfát

7 Použitá literatura (str. 39 - 42):

Str. 39:

- 1 Miller, M. E.: *Cancer*, New York, Momentum Press, 2018.
- 2 National Cancer Institute: *What Is Cancer?*. Dostupné z URL: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer> [cit. 16. 2. 2021]
- 3 Přírodovědecká fakulta Masarykovy univerzity: *Nádorové onemocnění, úvod a základní pojmy*. Dostupné z URL: https://is.muni.cz/do/rect/el/estud/prif/ps13/genotox/web/pages/01_nador.html#nazvoslovi [cit. 17. 2. 2021]
- 4 Kerr, D. J. and Aaronson, N. K.: *Oxford textbook of oncology*. 3rd ed. New York, Oxford University Press, 2016.
- 5 Knowles, M. and Selby, P.: *Introduction to the Cellular and Molecular Biology of Cancer*, New York, Oxford University Press, 2005.
- 6 Mačák, J.; Dvořáčková, J. and Mačáková, J.: *Patologie*. 2. dopl. vyd. Praha, Grada Publishing, 2012.

- 7 Bártová, J.: *Přehled patologie*. Praha, Karolinum, 2015.
- 8 Mesothelioma Center: *Understanding Asbestos-Caused Lung Cancer*. Dostupné z URL: <https://www.asbestos.com/cancer/lung-cancer/> [cit. 20. 2. 2021]
- 9 Rokyta, R.: *Fyziologie a patologická fyziologie: pro klinickou praxi*. Praha, Grada Publishing, 2015.
- 10 Kršek, M.: *Endokrinologie*. Praha, Galén, 2011.
- 11 Neal, A. J. and Hoskin, P. J.: *Clinical Oncology*. London, CRC Press, 2009.
- 12 Klener, P. and Klener Jr., P.: *Nová protinádorová léčiva a léčebné strategie v onkologii*. Praha, Grada Publishing, 2009.
- 13 Casciato, D. A. and Territo, M. C.: *Manual of clinical oncology*. 7th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
- 14 Vorlíček, J.; Krejčí, M. and Zdeněk, A.: *Obecná onkologie*. Praha, Galén, 2011.
- 15 Lacroix, M.: *Targeted Therapies in Cancer: an Update*. New York, Nova Science Publishers, 2016.
- 16 Indra, R.; Pompach, P.; Vavrová, K.; Jáklová, K.; Heger, Z.; Adam, V.; Eckschlager, T.; Kopečková, K.; Arlt, V. M. and Stiborová, M.: Cytochrome P450 and flavin-containing monooxygenase enzymes are responsible for differential oxidation of the anti-thyroid-cancer drug vandetanib by human and rat hepatic microsomal systems. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* **74**, 103310 (2020).

Str. 40:

- 17 Hadoux, J. and Schlumberger, M.: Chemotherapy and tyrosine-kinase inhibitors for medullary thyroid cancer. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* **31**, 335–347 (2017).
- 18 Martin, P.; Oliver, S.; Kennedy, S.J.; Partridge, E.; Hutchison, M.; Clarke, D. and Giles, P.: Pharmacokinetics of Vandetanib: Three Phase I Studies in Healthy Subjects. *Clin. Ther.* **34**, 221–237 (2012). Pozn.: shodná s citací 22
- 19 Tanihara, Y.; Masuda, S. and Inui, K.: Inhibitory effects of vandetanib on creatinine transport via renal organic cation transporter OCT2. *Eur. J. Pharm. Sci.* **158**, 105666 (2021).
- 20 Indra, R.; Pompach, P.; Martínek, V.; Takácsová, P.; Vavrová, K.; Heger, Z.; Adam, V.; Eckschlager, T.; Kopečková, K.; Arlt, V. M. and Stiborová, M.: Identification of Human Enzymes Oxidizing the Anti-Thyroid-Cancer Drug Vandetanib and Explanation of the High Efficiency of Cytochrome P450 3A4 in its Oxidation. *Int. J. Mol. Sci.* **20**, 3392 (2019).
- 21 Karras, S.; Anagnostis, P. and Krassas, G. E.: Vandetanib for the treatment of thyroid cancer: an update. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **10**, 469–481 (2014).
- 23 Martin, P.; Oliver, S.; Robertson, J.; Kennedy, S.J.; Read, J. and Duvauchelle, T.: Pharmacokinetic Drug Interactions with Vandetanib during Coadministration with Rifampicin or Itraconazole. *Drugs R. D.* **11**, 37–51 (2011).

- 24 Attwa, M. W., Kadi A. A., Darwish, H. W., Amer, S. M. and Al-Shakliah, N. S.: Identification and characterization of in vivo, in vitro and reactive metabolites of vandetanib using LC–ESI–MS/MS. *Chem. Cent. J.* **12**, 1–16 (2018).
- 25 Skálová, L. a kol.: *Metabolismus léčiv a jiných xenobiotik*. Praha, Karolinum, 2018.
- 26 Simmons, M. A.: *Pharmacology : an illustrated review*. Stuttgart, Thieme, 2012.
- 27 Faruk Khan M. O. and Philip A.: *Fundamentals of Medicinal Chemistry and Drug Metabolism*. Sharjah, Bentham Science Publishers, 2018.
- 28 Kirchmair J.: *Drug Metabolism Prediction*. Weinheim, Wiley-VCH, 2014.
- 29 Stiborová, M.; Hudeček, J.; Martínek, V.; Páca Jr., J. and Páca, J.: ENZYMY METABOLIZUJÍCÍ KONTAMINANTY ŽIVOTNÍHO PROSTŘEDÍ. *Chem. Listy.* **98**, 876–890 (2004).
- 30 Atkinson Jr., A. J.; Abernethy, D. R.; Daniels, C. E.; Dedrick, R. and Markey S. P.: *Principles of Clinical Pharmacology*. 2nd ed. Amsterdam, Academic Press, 2007.

Str. 41:

- 31 Ener, M. E.; Lee, Y.T.; Winkler, J. R.; Gray, H. B. and Cheruzel, L.: Photooxidation of cytochrome P450-BM3. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **107**, 18783–18786 (2010).
- 32 He, K.; Bornheim, L. M.; Falick, A. M.; Maltby, D.; Yin, H. and Correia, M. A.: Identification of the heme-modified peptides from cumene hydroperoxide-inactivated cytochrome P450 3A4. *Biochemistry.* **37**, 17448–17457 (1998).
- 33 Phillips, I. R. and Shephard, E. A.: Endogenous Roles of Mammalian Flavin-Containing Monooxygenases. *Catalysts.* **9**, 1001 (2019).
- 34 Krueger, S. K. and Williams, D. E.: Mammalian flavin-containing monooxygenases: structure/function, genetic polymorphisms and role in drug metabolism. *Pharmacol. Ther.* **106**, 357–387 (2005).
- 35 Nedelcheva, V. and Gut, I.: P450 in the rat and man: methods of investigation, substrate specificities and relevance to cancer. *Xenobiotica.* **24**, 1151–1175 (1994).
- 36 Stiborová, M.; Martínek, V.; Rýdlová, H.; Hodek, P. and Frei, E.: Sudan I Is a Potential Carcinogen for Humans: evidence for its metabolic activation and detoxication by human recombinant cytochrome P450 1A1 and liver microsomes. *Cancer Res.* **62**, 5678–5684 (2002).
- 37 Stiborová, M.; Moserová, M.; Mrízová, I.; Dračínská, H.; Martínek, V.; Indra, R.; Frei, E.; Adam, V.; Kizek, R.; Schmeiser, H. H.; Kubáčková, K. and Arlt, V. M. Induced expression of microsomal cytochrome b5 determined at mRNA and protein levels in rats exposed to ellipticine, benzo[a]pyrene, and 1-phenylazo-2-naphthol (Sudan I). *Monatsh. Chem.* **147**, 897–904 (2016).
- 38 Ličko, V.: *Vliv cytochromu b5 na aktivitu cytochromů P450*. Praha, 2020. Diplomová práce. Univerzita Karlova v Praze, Přírodovědecká fakulta. Vedoucí práce Mgr. Radek Indra, Ph.D.

- 39 Abe, J.; Ogata, K.; Kimura, K.; Maeda, M.; Yamaguchi, T. and Utsumi, T.: The effects on the endocrine system under hepatotoxicity induction by phenobarbital and di(2-ethylhexyl)phthalate in intact juvenile male rats. *J. Toxicol. Sci.* **44**, 459 (2019).
- 40 Kostrubsky, V. E.; Strom, S. C.; Wood, S. G.; Wrighton, S. A.; Sinclair, P. R. and Sinclair, J. F.: Ethanol and Isopentanol Increase CYP3A and CYP2E in Primary Cultures of Human Hepatocytes. *Arch. Biochem. Biophys.*, **322**, 516–520 (1995).
- 41 Franklin, M. R.; Phillips, J. D. and Kushner, J. P.: CYP3A-inducing agents and the attenuation of uroporphyrin accumulation and excretion in a rat model of porphyria cutanea tarda. *Biochem. Pharmacol.* **60**, 1325–1331(2000).
- 42 Chung, W.G. and Buhler, D. R.: Differential metabolism of the pyrrolizidine alkaloid, senecionine, in Fischer 344 and Sprague-Dawley rats. *Arch. Pharm. Res.* **27**, 547–553 (2004).

Str. 42:

- 43 Čillíková, O.: *Metabolismus inhibitorů tyrosinkinas, protinádorových léčiv nové generace*. Praha, 2020. Bakalářská práce. Univerzita Karlova v Praze, Přírodovědecká fakulta. Vedoucí práce Mgr. Radek Indra, Ph.D.
- 44 Hagan, A.; Phillips, G. J.; Macfarlane, W. M.; Lloyd, A. W.; Czuczman, P. and Lewis, A. L.: Preparation and characterisation of vandetanib-eluting radiopaque beads for locoregional treatment of hepatic malignancies. *Eur. J. Pharm. Sci.* **101**, 22–30 (2017).
- 45 Cheesman, M. J. and Reilly, P. E. B.: Differential inducibility of specific mRNA corresponding to five CYP3A isoforms in female rat liver by RU486 and food deprivation: Comparison with protein abundance and enzymic activities. *Biochem. Pharmacol.* **56**, 473–481 (1998).

Doplnění:

Použité zkratky (str. 8):

FADH-OH: C4a-hydroflavin; FADH-OOH: C4a-hydroperoxyflavin; HPLC: vysokoúčinná kapalinová chromatografie (z ang. high-performance liquid chromatography); NADH: nikotinamidadenindinukleotid; PB: fenobarbital; RCF: relativní centrifugační síla (z ang. relative centrifugal force); rpm: otáčky za minutu (z ang. revolutions per minute)

3.2.1 Použité metody (str. 25):

Separace metabolitů metodou HPLC byla provedena na základě práce Indra et. al (2019). Podmínky HPLC: kolona Nucleosil 100-5 C18 (4,6 × 250 mm, Macherey Nagel); mobilní fáze byla složena z 30% acetonitrilu a 0,5% (v/v) vodného roztoku triethylaminu o celkovém pH 3 (upraveno pomocí 1M HCl); objem nástřiku 10 µl; průtoková rychlost 0,6 ml/min; teplota kolony 37°C; doba trvání analýzy 15 min; vlnová délka detekce 254 nm. Separace byla prováděna formou isokratické eluce.