

Abstract

Při léčbě nádorových onemocnění, nesoucích konkrétní molekulárně genetické nebo morfologické znaky, se v poslední době začíná uplatňovat biologicky cílená léčba neboli cílená molekulární terapie. Vandetanib je perorálně užívané protinádorové léčivo patřící do skupiny tyrosinkinasových inhibitorů. Tyto inhibitory blokují receptory signálních drah, a tak inhibují růst, zvyšují buněčnou smrt a omezují šíření rakoviny. V dubnu 2011 byl vandetanib schválen americkým úřadem FDA pro léčbu progresivní či symptomatické medulární rakoviny štítné žlázy. Využívá se u lidí s metastázovanou nebo lokálně pokročilou rakovinou, kterou nelze operovat.

V předkládané bakalářské práci byl studován metabolismus vandetanibu. Práce rozšiřuje poznatky o kinetice oxidace vandetanibu na *N*-desmethylvandetanib lidskými rekombinantními cytochromy P450 3A4 exprimovanými v membráně *E. coli* (Bactosomy). Studován byl vliv přítomnosti cytochromu b₅ a vliv hladiny aktivity NADPH:cytochrom P450 reductasy na aktivitu cytochromů P450 3A4.

Za použití Bactosomů byl identifikován demetylovaný metabolit vandetanibu *N*-desmethylvandetanib, který byl separován vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií (HPLC). Studium enzymové kinetiky naznačuje, že na oxidaci vandetanibu má vliv jak hladina aktivity NADPH:CYP reductasy, tak i přítomnost cyt b₅. Systémy s vyšší hladinou reductasy vykazují vyšší aktivitu oxidace než systémy s nižší hladinou reductasy. Stejně tak má pozitivní vliv na aktivitu oxidace vandetanibu přítomnost cyt b₅, který zvyšuje stimulaci oxidace vandetanibu. Kinetika oxidace vandetanibu katalyzovaná pomocí systémů bez cyt b₅ (CYP3A4LR006, CYP3A4R044 a CYP3A4046) vykazuje sigmoidální závislost, což naznačuje možnost vazby dvou molekul vandetanibu do aktivního místa enzymu.

Klíčová slova: cytochrom P450, inhibitory tyrosinkinas, nádorová onemocnění, vandetanib, *N*-desmethylvandetanib