

## Abstrakt

Tato bakalářská práce se zabývá studiem protinádorových léčiv a to především jejich mechanismem účinku, vedlejšími účinky, rezistencí a farmakokinetikou. Jako modelové cytostatikum byl pro tuto práci vybrán protinádorový alkaloid ellipticin. Bakalářská práce popisuje metabolismus této látky v organismu a jeho indukční potenciál na enzymy biotransformující léčiva.

Protinádorový alkaloid ellipticin představuje léčivo, jehož mechanismus účinku je založen na interkalaci do DNA, inhibici topoisomerasy II a na tvorbě kovalentních aduktů s DNA prostřednictvím enzymové aktivace cytochromy P450 a/nebo peroxidasami v cílových tkáních. Ellipticin je oxidován cytochromy P450 na několik metabolitů (7-hydroxyellipticin, 9-hydroxyellipticin, 12-hydroxyellipticin, 13-hydroxyellipticin a N<sup>2</sup>-oxid ellipticinu). Z těchto metabolitů jsou 9-hydroxy- a 7-hydroxyellipticin považovány za detoxikační metabolity, zatímco 12-hydroxyellipticin, 13-hydroxyellipticin a N<sup>2</sup>-oxid ellipticinu za aktivační metabolity, které vytvářejí dva hlavní deoxyguanosinové adukty v DNA. Tyto adukty byly nalezeny jak *in vitro* v leukemických buňkách (HL-60), v buněčných liniích lidského prsního adenokarcinomu (MCF-7), v neuroblastomových buňkách (IMR-32, UKF-NB-3 a UKF-NB-4) a v buňkách glioblastomu (U87MG), tak i *in vivo* v prsním karcinomu potkanů. Dva karbeniové ionty, ellipticin-13-ylum a ellipticin 12-ylum, vznikající spontánním štěpením 13-hydroxyellipticinu a 12-hydroxyellipticinu jsou reaktivní agens, která se váží na DNA. Ellipticin je oxidován kromě cytochromy P450 také peroxidasami. Peroxidasami je ellipticin oxidován na dimer ellipticinu a na N<sup>2</sup>-oxid ellipticinu. Studované léčivo také indukuje CYP1A, 1B1 a 3A4 enzymy v rakovinných buňkách a/nebo *in vivo* v potkanech, kterým byl ellipticin podáván. Díky vysoké účinnosti ellipticinu a jeho derivátů proti různým nádorovým onemocněním roste zájem o toto protinádorové léčivo a jsou tak stále vyvíjeny nové postupy cíleně směřovaných léčiv na bázi ellipticinu.

### Klíčová slova

Protinádorová léčiva, biotransformace xenobiotik, protinádorové léčivo ellipticin, mechanismus působení, cytochromy P450, peroxidasy, adukty DNA v cílových tkáních.