

Abstrakt

Sunitinib a vandetanib jsou protinádorová léčiva užívaná k léčbě pacientů s medulárním karcinomem štítné žlázy v případě vandetanibu a v případě sunitinibu pro pacienty s renálním buněčným karcinomem, gastrointestinálním stromálním tumorem a nádorem slinivky břišní. Patří do skupiny tyrosinkinasových inhibitorů a jejich aktivita spočívá v antiangiogenních účincích a inhibici proliferace a přežití nádorových buněk prostřednictvím VEGFR a u vandetanibu ještě navíc prostřednictvím EGFR a RET.

V předkládané diplomové práci byla studována vazebná interakce sérového albuminu s TKI sunitinibem a vandetanibem za použití BSA, HSA a krevní plasmy. Kromě rozdílu mezi interakcí TKI s různými sérovými albuminy (čistý BSA, čistý HSA a krevní plasma) byla studována i povaha a lokalizace vazebné interakce. Dále byl studován vliv přítomnosti dalších ligandů a fotosenzitivita samotného sunitinibu.

Za použití spektroskopických metod, jako je UV-VIS absorpce nebo fluorescenční zhášení, byly stanoveny Stern-Volmerovy konstanty, vazebné konstanty a termodynamické parametry pro vazebné interakce sunitinibu a vandetanibu s BSA a HSA. Data zhášení fluorescence i UV-VIS absorpce naznačovaly tvorbu komplexu BSA-sunitinib, BSA-vandetanib, HSA-sunitinib a HSA-vandetanib. Vysoké hodnoty vazebných konstant pro sunitinib i vandetanib ukazují na silnou vazebnou afinitu mezi danými ligandy a sérovým albuminem, která je dostačující pro účinný přenos léčiva do jeho specifického cílového místa prostřednictvím krevního oběhu. Silná vazebná afinita byla potvrzena i metodou HPLC za použití centrifugačních filtrů. Z termodynamických parametrů bylo pro oba TKI při vazbě na HSA i BSA předpokládáno primární zapojení hydrofobních interakcí. Data zhášení fluorescence v přítomnosti markerů Sudlowova vazebného místa I a II odhalily vazebný lokus sunitinibu a vandetanibu na BSA v subdoméně IIA (Sudlowovo místo I). Také byla zjištěna tvorba ternárních komplexů sunitinibu, vandetanibu a BSA a byl zaznamenán významný vliv iontů na vazebnou interakci sunitinibu a vandetanibu s BSA. Metodou HPLC bylo určeno, že k největší degradaci Z-sunitinibu dochází během prvních dvaceti minut expozice vzorku světlu.

Klíčová slova: tyrosinkinasové inhibitory, sunitinib, vandetanib, sérový albumin, HPLC, spektroskopické metody