

Oponentský posudek doktorské disertační práce

MUDr. Pavla Tomšíka, Ústav lékařské biochemie LF UK Hradec Králové

„Inhibice biosyntézy nukleových kyselin a bílkovin v nádorech. Účinky vybraných cytostatik a sacharidů a jejich chování v organismu.

Práce shrnuje poznatky získané při studiu protinádorových účinků 2-deoxy-D-glukosy a L-rhamnosy. Má včetně příloh celkem 102 stran, uvádí 111 citací.

Po krátkém úvodu následuje literární přehled, který má 17 stran. Dizertant se nejprve zaměřuje na shrnutí dosavadních informací o metabolismu a protinádorových účincích 2-deoxyglukosy, fukosy a rhamnosy. Poukazuje zde zejména na řadu nevyjasněných aspektů metabolismu a exkrece rhamnosy, zejména otázku její biliární exkrece. V další části jsou shrnuty metody stanovení chemosenzitivity nádorů *in vitro*. V poslední části teoretického přehledu jsou uvedeny poznatky o protinádorových léčivech doxorubicinu a mitoxantronu. Tato dvě cytostatika jsou v experimentech použita jako modelová. Celá úvodní část je pojata jako podklad pro porozumění důvodům a principům experimentů a z prvního pohledu působí poněkud heterogenně. Pokud se však čtenář po přečtení experimentální části disertace k úvodním kapitolám vrátí, akceptuje jejich strukturu. Kapitoly jsou napsány přehledně, přiměřeně zhuštěnou formou a naznačují dobrý přehled autora ve studované problematice.

Metodická část dizertace shrnuje metody použité při řešení studované problematiky. Je zřejmé, že autor se pro dosažení prezentovaných výsledků musel orientovat v několika značně odlišných metodických oblastech. Pro zjištění farmakokinetiky rhamnosy byla základem experimentů náročná příprava experimentálních zvířat následovaná časově odstupňovaným odběrem a zpracováním tří druhů biologických tekutin – krve, moče a žluči. Analýza sacharidů byla prováděna recentní HPLC metodou s fluorescenční detekcí. Metoda je v práci podrobně charakterizována, včetně parametrů validace. Nenašla jsem pouze údaje o retenčních časech stanovovaných látek, případně vzorový chromatogram. Pro studium vlivu sacharidů na růst nádorů pak bylo použito několik buněčných modelů nádorových chorob, z jejichž popisu opět vyplývá náročnost a úctyhodný rozsah experimentů.

Výsledková část práce zahrnuje řadu tabulek a grafů, které svědčí o pečlivé dokumentaci a zpracování výsledků s využitím adekvátních statistických metod. Další údaje o výsledcích experimentů poskytují přílohy práce.

Z diskuze a závěru vyplývá, že dizertant a spolupracovníci poprvé popsali farmakokinetické parametry a biliární exkreci L-rhamnosy při intravenózním podání u experimentálních zvířat. Jsou diskutovány možnosti dalšího využití těchto poznatků. Co se týče protinádorových účinků L-rhamnosy, na souboru obsáhlých experimentů *in vitro* nebyly prokázány cytotoxické ani cytostatické účinky tohoto modifikovaného sacharidu. Přesto však výsledky experimentů a zejména nově zavedené metodiky přispívají podstatně k dalšímu rozvoji výzkumu nádorových chorob i aplikací rhamnosy. Z přílohy je zřejmé, že výsledky již částečně byly publikovány v jedné práci a další práce je v tisku.

Disertační spis má po jazykové i formální stránce velmi dobrou úroveň, v textu je minimum chyb a překlepů. Zaujal mě termín „nadobrátky DNA“ (str.19) – je to skutečně nové české slovo?

V souvislosti se zaměřením práce mám dotaz:

Je znám či v literatuře diskutován účinek jiných monosacharidů na nádorové buňky (kromě 2-deoxy-D-glukosy, L-fukosy a L-rhamnosy)? Pokud ne, proč právě tyto tři monosacharidy se staly středem pozornosti?

Závěrem konstatuji, že MUDr.Pavel Tomšík ve své disertační práci prokázal schopnost samostatné tvůrčí činnosti ve výzkumné oblasti a jeho disertační práce splňuje požadavky kladené na disertační práce. Doporučuji, aby mu byl na základě úspěšné obhajoby udělen akademický titul doktor ve zkratce PhD. dle §47 Zákona o vysokých školách č.111/98.

Prof.RNDr.Eva Táborská, CSc.
Biochemický ústav LF MU v Brně

Brno, 17.10.2008