

## SOUHRN

O chování L-rhamnosy v savčím organismu není dosud mnoho známo. Tato deoxyhexosa je syntetizována bakteriemi a rostlinnými buňkami, ne však živočišnými. Možný je i její protinádorový účinek, který dosud také nebyl zkoumán. Cílem této práce tedy bylo osvětlit farmakokinetiku L-rhamnosy, její chování na hematobiliární bariéře a dále antineoplastický účinek.

Jako první v literatuře jsme detailně popsali farmakokinetické parametry a biliární exkreci L-rhamnosy podané intravenózně v dávce  $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  zdravým potkanům a potkanům s navozenou cholestázou. Ačkoli kumulativní hodnoty ukazují, že touto cestou je vylučována jen nepatrná část podaného množství, rychlé vyrovnání koncentrací L-rhamnosy v plazmě a žluči může tento deoxysacharid činit zajímavým jako marker biliární exkrece některých léků. Zjistili jsme, že tzv. „*dual-sugar*“ test s L-rhamnosou a disacharidem melibiosou může sloužit k detekci poškození hematobiliární bariéry při akutní extrahepatální cholestáze u potkanů. Tímto testem jsme potvrdili, že u zvířat s obstrukcí *ductus choledochus* dochází k netěsnosti hematobiliární bariéry a že toto poškození je možno měřit v průběhu prvních 60 minut po podání zkoumaných látek. Důležitým zjištěním je, že výsledky stanovování permeability slizniční bariéry, založeném na pětihodinovém sběru moči, by neměly být ovlivněny současně přítomnou cholestázou.

Účinek nesubstituovaných deoxyhexos, 2-deoxy-D- $\alpha$ -glukosy (2-DG) a L-fukosy, na nádorové buňky, byl v posledních desetiletích publikován v mnoha studiích. Případný efekt L-rhamnosy však dosud prozkoumán nebyl. Sledovali jsme účinek L-rhamnosy na biosyntézu DNA a proteinů, proliferaci a indukci apoptózy u nádorových buněk *in vitro*. S použitím 2-DG jako srovnávací látky jsme sledovali *in vitro* účinek L-rhamnosy v koncentracích do 20 (příp. 32)  $\text{mmol} \cdot \text{l}^{-1}$  na počáteční rychlost inkorporace značených prekurzorů DNA a proteinů v krátkodobých kulturách buněk Ehrlichova ascitického nádoru (ATE), nového myšího adenokarcinomu mléčné žlázy MC29 a lidské leukemie HL-60, a dále efekt na proliferaci a indukci apoptózy u buněk HL-60. Pro posouzení ovlivnění syntézy DNA a bílkovin byla s pomocí konvenčních cytostatik – mitoxantronu a doxorubicinu – ověřena metoda průběžného sledování specifických aktivit makromolekulárních frakcí. Senzitivita nového nádoru MC29 byla studována za použití mitoxantronu *in vivo*. Až na mírnou inhibici syntézy DNA u buněk EAT nebyl v případě L-rhamnosy pozorován ani cytotoxický, ani cytostatický účinek. Nepřítomnost inhibice proteosyntézy může vést k závěru, že L-rhamnosa neovlivňuje energetický metabolismus. Vzhledem k hypotetickým analogiím L-rhamnosy s L-fukosou by však bylo třeba prozkoumat případný potenciál L-rhamnosy na vhodných modelech *in vivo* v kontextu nádorové choroby.