

## OPONENTSKÝ POSUDEK

### *doktorské disertační práce*

**„Molekulární podstata etiologie toxického působení flouropyrimidinů se zaměřením na palmární-plantární erythrodysesthesii a použití potenciálních antidot“**

Autor práce. **Mgr. Jan Hartinger**

Školící pracoviště: Klinická laboratoř biologie nádorů, Onkologická klinika Všeobecné fakultní nemocnice, Praha

Školitel: MUDr. Pavel Veselý, CSc.

Konzultant: PharmDr. Irena Štenglová-Netíková, Ph.D.

### **Charakteristika oponované práce:**

Kvalifikační spis pro dosažení prvního vědeckého gradu respektuje klasicky strukturované členění kapitol, tj. úvodní přehled literárních dat řešeného tématu, z něho vyplývající hypotetické cíle pro experimentální řešení, popis použitých metodik, detailní dokumentace dosažených výsledků, diskusní interpretace nálezů tříděné podle studovaných látkových modelů, koncisně formulované závěry a více než 110 literárních zdrojů seřazených abecedně podle prvního autora. V přílohách je seznam autorových prezentací a kopie jeho publikací, které mají bezprostřední vztah k disertaci (dvě v zahraničních periodících, jedna v tuzemské „Onkologické farmacii“, u všech je dr. Hartinger na prvním autorském místě). Celkový rozsah svázaného elaborátu má 136 stran.

### **Zhodnocení:**

Výzkumné téma lze zařadit do oblasti předklinické experimentální farmakologie. Většina současných doktorských prací této kategorie vychází z dlouhodobějších výzkumů školitelských týmů a jsou jejich součástí. Naproti tomu invenční podnět Hartingerova disertačního výzkumu vyšel z empirických poznatků klinicko-farmakoterapeutické praxe, které jsou výzkumnou náplní klinicko-farmaceutického pracoviště pražské 1. lékařské fakulty, jehož je autor členem. Disertant byl tak postaven před nejednoduchou úlohou vytvořit dostupné laboratorní podmínky mimo mateřskou instituci tak, aby se mohl přiblížit exaktnějším průkazům pro odpozorovanou relativní úspěšnost některých lokálně aplikovaných antidot erythrodysesthesie jako nežádoucí komplikace cytostatické medikace. Úspěšným útočištěm se mu tak stala „onkologická tkáňová laboratoř“ dr. Pavla Veselého, kde se mu na buněčné kultuře keranocytů podařilo otestovat lokální interakce několika potenciálních preventivně účinných látkových individuí.

Po formální i faktické stránce splňuje předložená práce požadavky kladené na spis pro obhajobu daného kvalifikačního charakteru. V teoretické části jsou přehledně shrnuty teorie rozvoje navozených erythrodysesthesií, jsou popsány recentní možnosti jejich terapeutického ovlivňování včetně biochemických mechanismů na celulární a subcelulární úrovni. Plánované cíle jsou vymezeny exaktně a strážlivě. V metodické části je argumentačně zdůvodněna jak volba dostupného buněčného substrátu, tak kombinace navzájem se doplňujících diagnostických testů. Výsledkové údaje jsou srozumitelně popsány a doloženy dokumentací ve formě grafů, tabulek, fotografií buněčných linií a mikrofotografií. Jako základní testovaný parametr byl zvolen toxikologický zásah do viability buněk vyvolaný cytostatikem 5-fluorouracilem. Jeho intenzita byla kritériem pro kvantifikace pozitivního či negativního ovlivňování různými koncentracemi cíleně volených nukleosidů (uridinu, thymidinu, cytidinu, deoxycytidinu, uracilu, pyridoxinu, folátu) a to jednak samotných a jednak ve vybraných vzájemných kombinacích. Z popsané škály preventivních ochranných efektů uridinu > thymidinu > cytidinu > uracilu je zvláště zajímavý nález protektivně ochranného synergismu potenciačního charakteru uridin-thymidinové kombinace ve srovnání s efekty samotného

uridinu a samotného thymidinu. Autorovu vědeckou erudovanost dokumentuje diskusní část, ve které konfrontuje dosažených výsledky s obecným poznáním a s literárními údaji a teoretizuje nad jednotlivými experimentálně zjištěnými interakčními mechanismy.

Chvályhodná je pečlivost jak volených formulací, tak kontroly textu (až na malé přehlédnutí překlepu „thymdin“ na str. 55) a i vytříbená čeština, takže oponentské posouzení je **bez negativních připomínek**. Subjektivní doplňující **dotazy a náměty** vycházejí z výše zmíněného zadavatelského impulsu, tj. z předpokládaného aplikačního využití výsledkových argumentací.

- Testované látky byly do buněčné kultury přidávány v kultivačních mediích (jejichž hydrofilní charakter lze vyčíst ze stručného popisu v metodické části), koeficienty hydro- / lipo-fility použitých antidot jsou však variabilní. Naskytá se tak otázka, jaký dopad má rozpustnost jednotlivých agens na jejich kontakt s buněčnou membránou a na jejich intracelulární průnik?
- V klinické praxi mají masťové základy a transdermální enhancery vysoce lipofilní charakter jako podmínku pro jejich průnik „epidermální maltou“. Ovlivňují tím nejen intenzitu a hloubku penetrace účinných složek do epidermálních stratum corneum a stratum basale, ale i jejich eventuální absorpci do systémového oběhu v případě průniku do stratum reticulare. S tímto aspektem je zákonitě spojena možnost a míra bezprostředního aplikačního přenosu dat z buněčné kultury. Nestálo by za úvahu perspektivní porovnání intradermálního transportu některých testovaných kombinací na animálních modelech „in vivo“ a to v závislosti na konkrétních dermálních vehikulích?

#### **Závěr:**

Disertační práce dokládá vyzrálou výzkumnou aktivitu autora, schopnost najít a využít dostupné metodické přístupy, experimentálně je realizovat a interpretovat v širších souvislostech. Mgr. Jan Hartinger tedy prokázal schopnost relativně samostatně řešit konkrétní výzkumnou problematiku a výsledky vhodnou formou prezentovat. Doporučuji proto kladné přijetí disertační práce, její postoupení k obhajobě a na jejím základě udělení vědecké hodnosti Ph.D.

V Hradci Králové 12. 4. 2017.

  
Prof. RNDr. Jaroslav Květina, DrSc. dr.h.c.