

Oponentský posudek na disertační práci

Jméno oponenta: doc. RNDr. Jan Brábek, Ph.D.

Datum: 4. 4. 2017

Autor: Mgr. Jan Hartinger

Název práce: **Molekulární podstata etiologie toxického působení fluoropyrimidinů se zaměřením na palmární-plantární erythrodysesthesii a použití potenciálních antidot**

Práce Mgr. Jana Hartingera byla vytvořena v rámci doktorského studijního programu Biologie a patologie buňky na Univerzitě Karlově pod vedením MUDr. Pavla Veselého, CSc. a PharmDr. Ireny Štenglové Netíkové, PhD.. Práce je zaměřena na studium etiologie toxického působení 5-fluorouracilu a testování potenciálních antidot, se zaměřením na palmární-plantární erythrodysesthesii.

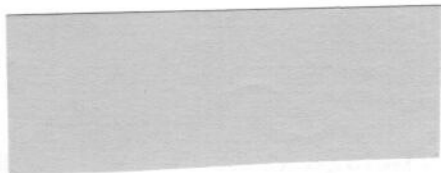
Předkládaná práce má standardní členění. Po Abstraktu v českém a anglickém jazyce následuje Seznam zkratk a Úvod - dobře napsaný a informativní přehled problematiky, v němž jsou shrnuty základní informace o palmární-plantární dysesthesii a metodách prevence i terapie tohoto nežádoucího účinku. Druhá část úvodu se zabývá mechanismem cytotoxického působení 5-fluorouracilu a látkami modulujícími účinek tohoto chemoterapeutika. Úvod je čtivý a svědčí o důkladném seznámení autora s relevantní literaturou. Následuje stručná a přehledná část nazvaná Cíle práce a stanovené hypotézy a po této části kapitola Metody, ve které jsou stručně popsány autorem používané experimentální metody, popsané podrobněji v jednotlivých publikacích. Na kapitulu Seznam použitých metod navazuje kapitola Výsledky. Autorům se podařilo prokázat, že uridin významně prodlužuje přežití buněk v přítomnosti 5-fluorouracilu (5-FU) a antagonizuje inkorporaci 5-FU do RNA. Výsledky byly potvrzeny i na primárních keratinocytech. Překvapivě se podařilo ukázat, že obdobný protektivní účinek má i cytidin, v malé míře i uracil, ale nikoli pyridoxin. V kapitole Diskuse jsou dosažené výsledky zdařile diskutovány a uváděny do kontextu nejnovějších poznatků v oboru. Zároveň je diskutován význam výsledků pro prevenci palmární-plantární dysesthesie. Kapitola Závěr obsahuje stručné a přehledné shrnutí výsledků práce a jejich významu. Autorovi se jednoznačně podařilo dosáhnout splnění cílů disertační práce. Práce je kvalitní i z hlediska literárního a grafického zpracování, což dokumentuje autorovu snahu a schopnost prezentovat výsledky na úrovni. Experimenty, prezentované v rámci disertační práce byly publikovány ve čtyřech publikacích, tři z těchto publikací vyšly v mezinárodních časopisech s impakt faktorem, ve všech případech je Jan Hartinger prvním autorem.

Podle mého názoru předložená práce jednoznačně prokazuje způsobilost Jana Hartingera k tvůrčí vědecké práci a odpovídá požadavkům kladeným na doktorandskou disertační práci.
Proto doporučuji, aby práce byla přijata jako základ pro řízení o udělení vědecké hodnosti Ph.D.

K práci nemám žádné zásadní formální připomínky a mám následující otázku:

Ke které variantě zdůvodnění nízké účinnosti uracilu jako antidota 5-FU se osobně přikláníte?

Podpis oponenta:



Doc. RNDr. Jan Brábek, Ph.D.