

Posudek oponenta na doktorskou práci

Jméno oponenta: RNDr. Šárka Němečková PhD.

Datum: 15.8.2018

Autor:

Mgr. Jiřina Žáčková Suchanová

Název práce:

Targeting of viral nanoparticles to cancer specific receptors

Téma práce je cíleno na výzkum možností využití umělých virových částic (VLP) pro dopravu diagnostických a terapeutických látek do určitých buněk a tkání. Takovéto částice mohou nalézt uplatnění v moderní oblasti aplikovaného výzkumu tzv. teranostické nanomedicíně. Jedinečné výsledky této práce mohly vzniknout díky dlouhodobému intenzivnímu studiu polyomavirů v molekulárně-virologické laboratoři Př.F. UK a díky mezioborové spolupráci s pracovníky chemických laboratoří ÚOCHAB a ÚMCH AVČR a z 1. lékařské fakulty UK.

Struktura práce

Doktorská práce v plném znění (108 stran) má požadované členění a obsahuje všechny formální náležitosti (abstrakty, obsah, klíčová slova, seznam zkratk atd.). Práce je napsána v anglickém jazyce.

Prvou částí práce je stručný literární přehled hlavních tematických okruhů, jimiž jsou biologie myšího polyomaviru a jeho využití jako transportního prostředku pro biologické molekuly, charakterizace transferinu a GCPII a stručná informace o fenoménu tvorby proteinové korony nanočástic. Nejdůležitější je zpracovaná část 2.2.1. shrnující práce o využití VLP k transportu. Spolu s knižní kapitolou o aplikaci nanočástic (příloha 3) přináší nejaktuálnější informaci o tomto tématu a hodnotím ji jako jednu z předností práce. Kapitola literární přehled svým zaměřením, rozsahem, dostatečnou podrobností i aktuálností informací splňuje požadavky kladené na doktorskou práci. Zdroje informací jsou náležitě ocitovány.

Cíle a výsledky práce

Hlavním cílem práce je experimentální vývoj nového transportního systému využívajícího VLP, jenž by zajišťoval dostatečně specifický, účinný přenos a dobrou výtěžnost přípravy částic. K tomu vedla cesta přes tři postupné cíle zahrnující přípravu vhodných modelů – I. Vývoj modelu transportu pomocí VLP konjugovaných s transferinem, II. Vývoj modelu VLP konjugovaných s inhibítorem GCPII a III. Vývoj modelu pro studium interakce modifikovaných VLP s krevními proteiny.

Ke splnění těchto cílů autorka využila širokou škálu metod popsanych náležitě v kapitole Materiál a metody. Vlastní experimentální činnost je popsána v kapitole Výsledky na 40 stranách. Všechny tři experimentální cíle byly splněny. Oba modely přesměrovaných VLP se podařilo zavést a ukázat, že lze připravit VLP s novou vazebnou specifitou, využitelné pro transfer obsahu VLP do nádorových buněk nebo na jejich povrch. Byly též zodpovězeny otázky o vlivu krevních proteinů na účinnost transportu VLP do buněk. Pro charakterizaci VLP byl použit větší počet moderních analytických metod, které přinesly množství dat o

velikosti, složení, interakcích, vazebných vlastnostech částic i o jejich chování v buněčných liniích. Práci uzavírají věcně správná diskuze, výstižný souhrn a seznam literatury. Část výsledků obsažených v dizertační práci, týkajících se modifikovaných VLP již byla publikována ve dvou originálních odborných článcích v časopisech s IF. U obou prací je doktorandka uvedena jako první autor. Třetí skupina výsledků o interakci s proteinovou korunou dosud publikována nebyla a manuskript nebyl dodán. Součástí disertační práce je dále obsáhlá kapitola z knihy Viral Nanotechnology, kde je JŽS jednou ze tří spoluautorek. Náplň této knižní kapitoly úzce souvisí s tématem dizertační práce.

Splnění cílů práce a celkové hodnocení:

Předložená práce je velmi kvalitní, zvolené téma i přístupy k jeho řešení jsou originální. Zadané cíle byly splněny a práce spolu se třemi publikacemi představuje solidní podklad pro udělení titulu PhD. Navrhuji její přijetí.

Otázky a připomínky oponenta:

Během modifikace povrchu VLP dojde k propojení VP1 proteinu chemickými vazbami, což je vidět na obr. 5.5. Existuje evidence o tom, zda takto modifikované VLP (i v případě VLP odvozených od jiných virů) nebo i infekční viriony by mohly vstupovat do jádra? Jak se přitom mění účinnost?

Je k dispozici in vitro test, kterým se dá změřit rozvolňování VLP nebo pseudovirionů, případně uvolňování jejich obsahu?

Mají přesměrované MPyV VLP zachovanou hemaglutinační aktivitu?

U viru vakcinie se na hemaglutinin vážou další virové proteiny, což má význam pro šíření infekce. Existuje něco obdobného u MPyV?

Při vašich pokusech jste pracovali s 55 % lidským sérem a nevyzkoušeli jste plnou plazmu, jak by odpovídalo podmínkám, které by nastaly při terapeutickém použití nanočástic. Co se dá od přítomnosti plazmy v tomto systému očekávat?

Může MPyV infikovat také lymfocyty T?

Mohly by do T buněk vstupovat MPyV VLP-Tf, nebo jinak modifikované VLP?

Podpis oponenta: