

Posudek oponenta k dizertační práci Mgr. Davida Kaliby „Využití hmotnostní spektrometrie pro analýzu biologicky aktivních látek“

Mgr David Kaliba vypracoval dizertační práci v atraktivním oboru hmotnostně spektrometrické analýzy biologicky aktivních sloučenin, kdy se věnoval skupině radiofarmak na bázi rhenia. Vlastní náplň práce vychází z oprávněného předpokladu, že při přípravě radiofarmak, už z důvodu relativně krátkých poločasů, je obtížné identifikovat vedlejší produkty resp. čistotu připravené látky, většinou komplexu připravovaného z komerčního kitu. Nežádoucí produkty však mohou představovat dodatečnou a zbytečnou chemickou či radiační zátěž pacienta. O to více je záslužný výzkum v oblasti hmotnostně spektrometrické analýzy, která může být cenným vodítkem při vyvíjení odpovídajících souprav z hlediska popisu celkového složení reakčních směsí po rutinních přípravách radiofarmak z komerčních souprav. Ideální stav, kdy by bylo radiofarmakon testováno těsně před aplikací do pacienta lze potom předpokládat jenom výjimečně.

Práce je založena především na studiu komplexů rhenia s organickými ligandy metodami hmotnostní spektrometrie v kombinaci s kapalinovou chromatografií a kapilární elektroforézou. Významná jsou především fakta ozřejmující možnosti využití měkkých ionizačních technik k odpovídající charakterizaci zvolených komplexů. Samozřejmě součástí je potom charakterizace studovaných komplexů i jinými metodami jako důkaz identity zkoumané látky.

Práce je koncipována jako komentovaný soubor čtyř publikací v impaktovaných časopisech. Tyto práce prošly recenzním řízením, což představuje záruku jejich relevantnosti a kvality výsledků. Rovněž i oponent považuje výsledky za kvalitní, vhodně a kriticky prezentované a v celkové sumě odvedené práce tyto představují souhrn faktů plně odpovídající nárokům kladeným na dizertační práce v příslušném oboru.

Vlastní komentář potom představuje text uvádějící čitatele do problematiky jak z hlediska testovaných látek, tak i použitých metod a je doplněn jak seznamem použité literatury, tak doplňujícími přílohami typu spektrálních dat, modelů apod.

Práce koncipované jako komentovaný soubor publikací bývají velmi často postiženy nepříliš šťastným komentářem, který ostře kontrastuje s kvalitou přiložených publikací. Nejinak je tomu i v tomto případě, kde bych očekával sjednocující text a shrnující hodnocení získaných výsledků v obecné úrovni, která by jednoznačně vypovídala o přínosu práce. Autorovi nelze upřít dobrou snahu uvést čtenáře do problematiky. Zabývá se jak vlastnostmi použitého prvku, tak i jeho aplikačními odezvami v nukleární medicíně, definuje radiofarmaka a jejich využití a rovněž glosuje použité analytické techniky. V závěru komentáře potom komentuje jednotlivé publikace každou zvlášť, což nepovažuji za nejšťastnější řešení, obzvláště v případě, že všechny použité články mají zřejmý jednotící prvek.

Větší pečlivosti (nikoliv rozsah) by si zasloužila kapitola „radiofarmaka“ Pomineme-li nepřesné konstatování o „absenci jakýchkoliv vedlejších účinků radiofarmak“ a použití pojmu „radiozářič“ hned v úvodu, tak i úvaha o principu samovolného štěpení na str. 22 je poněkud nepřesná. Konstatování, že alfa-zářiče nejsou příliš využívány je sporné, v současné době jsou atraktivní z hlediska vysokého LET a minimálního dosahu, což zajišťuje velmi přesnou geometrii ozáření (např izotopy Ra). Konstatování, že „radionuklidy jsou připravovány v lékárenských koncernech“ mi rovněž není jasné. Poslední odstavce na straně 26 týkající se techneciového generátoru je terminologicky chybný. Autor uvádí přibližný princip PET diagnostiky, což je možná vzhledem k tématu práce navíc, nicméně když už, tak by se měl zmínit i o častěji využívané SPECT metodě. A k vybranému výčtu drobných výtek bych

ještě připojil uvádění zcela běžných symbolů veličin v seznamu zkratk. Uvedený komentář k textu dizertační práce ovšem nijak nezpochybňuje získané výsledky a jejich kvalitu.

K práci mám následující dotazy:

- 1) Na str 30 charakterizujete rovnici 1.1 jako termický rozklad. Jste přesvědčen, že je to z chemického hlediska správně?
- 2) Co si mám představit pod pojmem „aromatická C=C protahovací vazba“?
- 3) na str. 63-64 při přípravě komplexu s 1,2,3-trihydroxybenzenem používáte přídavek triethylaminu, jehož množství ovlivňuje výsledek reakce. Nevím proč triethylamin nazýváte akcelerator, nicméně by mě spíše zajímalo zdůvodnění právě optimálního množství triethylaminu. Zdůvodnění na str. 64 mi nepřipadá kompletní.
- 4) Na str 67 popisujete derivatizaci p-bromanilinem. Zajímala by mě účinnost této derivatizace a jak je to skutečně s náboji u produktu na obr. 5.9..

Závěrem bych rád konstatoval, že výsledky dizertačního projektu Mgr. Davida Kaliby představují soubor experimentálních výsledků odpovídající nárokům kladeným na dizertační práce. Jsou vědecky i prakticky velmi aktuální a jednoznačně přispějí k rozvoji nukleární medicíny. Výhrady k vlastnímu textu jsou především formálního charakteru a nijak nesnižují význam experimentální práce a výsledků demonstrováných v příložených publikacích.

Z výše uvedených důvodů doporučuji dizertační práci Mgr. Davida Kaliby jako podklad k udělení titulu Ph.D.

V Praze 26.8.2018

doc. Ing. Stanislav Smrček, CSc.