

Posudek oponenta k diplomové práci Anny Kohoutové Příprava a optimalizace syntézy trifunkčních metabolických konjugátů na bázi merkapturové kyseliny pro využití v radioterapii.

Předložená diplomová práce se zabývá syntézou radiofarmaceutických ligandů vyšší generace využívajících bifunkční chelátor a heterobifunkční linker s cílem zajistit cílenou distribuci komplexu s radioizotopem a pozitivně ovlivnit vyloučení zdroje radioaktivity z organismu bez výraznější kontaminace zdravé tkáně. Zpracovávaná tematika patří k nejnovějším trendům a má zásadní význam z hlediska nukleární medicíny. Výzkum je finančně dotován z prostředků MPO/Tandem

Stejně tak, jako je nutné ocenit volbu tématu, nelze jinak než pochvalně komentovat jeho zpracování a prezentaci ve formě diplomové práce. Vlastní diplomová práce má 84 stran a její členění je provedeno klasickým způsobem. V úvodní části nabízí autorka čitateli přehled základních zbalostí nutných k pochopení dalších úvah a strategie řešení. Kapitoly zabývající se radioterapií, imunoterapií, cílenou distribucí léčiv, stejně jako údaje o radioimunoterapeutických jsou napsány jasně, stručně a výstižně. Na to kolik informací jsou schopny poskytnout bez toho aby měl čtenář nepříjemné pocity z návalu nezapamatovatelných informací je rozsah 24 stran úvodu obdivuhodně malý. V další části autorka diskutuje používané metody syntézy právě v oblasti linkerů a bifunkčních chelátorů a vytyčuje základní strategii syntetického řešení k dosažení molekul s cílovými vlastnostmi trifunkčního systému. Rozvaha vychází z podrobné rešerše a je zpracována detailně. Vlastní experimentální část je napsána velmi podrobně, možná až tak podrobně, že je někdy poněkud obtížné ve spoustě detailů identifikovat vlastní reakci. Předpisy tak spíše připomínají laboratorní protokol, než zhuštěný předpis pro publikaci, na druhé poskytlují čtenáři snadnou možnost reprodukce. V rámci experimentů byla připravena velká serie látek (cca. 45) z nichž většina je buďto nově popsána nebo připravena inovativním optimalizovaným způsobem. Velmi kladně hodnotím i optimalizační pokusy a především to, že optimalizace byla provedena do optima výtěžku vůči finančním nákladům a bezpečnosti provedení. Taková úvaha by měla být součástí práce vždy. V daném případě to vyplývá jednak z povahy zadavatele (MPO) a především z kvalifikované logické úvahy. Jedinou poznámkou je asi to, že čtenatel by pravděpodobně přivítal vloženou přílohu alespoň se vzorci, protože při tak velkém rozsahu experimentů se potom více listuje než studuje. Velmi pěkně je zpracována i kapitola výsledků a diskuse. Zde jsou naopak velmi přehledně uvedeny výsledky a diskutovány jak samotné tak i ve vzájemných souvislostech. Hodnocení je dostatečně kritické, neúspěšné či málo výtěžné experimenty nejsou nikterak zatajovány a spíše je snaha tyto jevy vysvětlit. Souhrn a závěr jsou napsány velmi pěknou formou s vytříbeným slohem a formou oprostěnou od standartních nešvarů těchto kapitol. Literatura je zpracována standartně a náhodně zvolené citace odpovídají v práci uvedeným údajům.

Povinností oponenta je najít nějaké nedostatky. V tomto případě to nebylo úplně jednoduché, protože minimální množství překlepů, absence pravopisných prohřešků a nerelevantních formulací nedovoluje oponentovi zaujmout při výčtu chyb klasickou startovní čáru pro výčet nedostatků. Několik málo formulačních neobratností jako např doručovatel aktivity, nesorbovaná látka, triamonium chlorid či občasné podivné skloňování chemických názvů nijak neznehodnocuje celkový výsledek práce. Předloženou dílomovou práci považuji za velmi kvalitní a zároveň jako důkaz autorčiny schopnosti odvádět kvalifikovanou vědeckou práci.

K práci mám několik dotazů:

1) Tab 2 ...přehled používaných izotopů, uvedený dolet částic je nutno vztáhnout k prostředí ve kterém se částice pohybuje. Pro jaké prostředí platí uvedené hodnoty?

2) Str 31 - příprava látky 3. Mohla byste vysvětlit tvrzení „během dvou hodin se suspenze nerozpustila a za další hodinu se z roztoku začal srážet bílý precipitát.

3) V případě, že máte předpis označený citací jedná se o modifikaci popsaného postupu nebo je to prostá reprodukce? V druhém případě by bylo uvádění celého postupu a kompletní charakterizace látek zbytečná

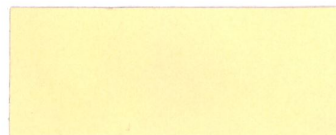
4) str. 32 příprava látky 4a...k suspenzi ve vodě bylo přidáno 3,2 g hydrogenuhličitanu sodného. Suspenze se stala těžko míchatelnou a proto bylo přidáno 10 ml dichlormethanu. Proč dichlormethanu.

5) Str. 58 reakce látky 6a s ethylendiaminem.....máte představu jaké majoritní látky vznikaly, když očekávaná 7a byla pouze minoritním produktem?

6) Str 72 Jak si vysvetlujete dramatický rozdíl v průběhu redukce kyanoborohydridem a triacetoxyborohydridem?

Z výše uvedených skutečností jednoznačně vyplývá, že práce splňuje podmínky kladené na diplomové práce a proto ji jednoznačně doporučuji k obhajobě.

V Praze 23.5.2007



Doc. Ing. Stanislav Smrček, CSc.