

Posudek oponenta na doktorskou dizertační práci RNDr. Davida Babuky

Self-assembled polymer systems responsive to external stimuli for biomedicine

Předkládaná práce byla realizována na Ústavu makromolekulární chemie AV ČR, v.v.i. v rámci studijního programu P4f-4 Biofyzika, chemická a makromolekulární fyzika na Matematicko-fyzikální fakultě Univerzity Karlovy v Praze. Dizertace je věnována aktuálnímu a perspektivnímu tématu biokompatibilních polymerních nanočástic, konkrétně systémů potenciálně využitelných pro biomedicínu. Autor se zaměřil na dva chemicky a funkčně odlišné vodorozpustné systémy: 1. blokové kopolymery sestávající z hydrofilního a fluorofilního (tedy fluorovaného) bloku PDFEA, poly[N-(2,2-difluoroethyl)akrylamid]; 2. kopolymery s hydrofilními a hydrofobními doménami připravené jako blokové nebo gradientové kopolymery. Přitom obě skupiny jsou propojeny analogiemi ve složení kopolymerů, kde jsou využívány monomery oxazolinového nebo oxazinového typu, které jsou navíc porovnávány se standardem v biomedicíně, polymerem PHPMA, poly[N-(2-hydroxypropyl)methakrylamid]. Tento přístup přináší zajímavé možnosti kritického srovnání příbuzných makromolekulárních systémů. V rámci práce je rovněž testováno léčivo rifampicin jako modelová látka k ověření aplikační potenciálu studovaných systémů.

V části „Introduction“ kandidát připravil úvod do samouspořádacích procesů makromolekul, využití polymerních nanočástic v biomedicině a přehled použitých experimentálních metod. V navazující části „Results“ jsou podrobně diskutovány dosažené výsledky, které byly v rámci doktorského studia publikovány v prestižních vědeckých časopisech (*Biomacromolecules*, *European Polymer Journal*, *Nanomaterials*, *Macromolecules*), přičemž ve třech figuruje D. Babuka jako první autor. Publikace jsou velmi kvalitně zpracované a představují přínosný vědecký příspěvek k aktuálnímu tématu. Kapitola „Results“ je dále rozdělena na tři části: první část souhrnně analyzuje výsledky s termoresponzivními fluorovanými kopolymery a možnosti jejich zobrazování pomocí ^{19}F MRI; druhá část detailně porovnává interní strukturu blokových kopolymerů PHPMA-*block*-PDFEA a PMeOx-*block*-PDFEA; třetí část srovnává samouspořádací schopnosti gradientových a blokových systémů PMeOzi-PPrOx a PMeOzi-PBuOx, které kombinují hydrofilní 2-methyl-2-oxaziny (MeOzi), termoresponzivní 2-propyl-2-oxazolin (PrOx) a hydrofobní 2-butyl-2-oxazolin (BuOx) jako monomerní jednotky. V této části dizertace je provedeno propojení většiny výsledků se zmíněných publikací a jejich kritické srovnání. Závěr dizertační práce autor doplňuje stručným shrnutím a návrhem dalšího směřování výzkumu.

Práce je přehledně a logicky členěná. Úvod do samouspořádání, aplikací a metod je sice stručný, avšak srozumitelně a zkušeně napsaný a má i didaktickou přidanou hodnotu. Výrazným rysem studie je systematický přístup, příprava reprezentativního setu polymerních vzorků a vhodný výběr pokročilých fyzikálně chemických metod, které umožňují srovnání kopolymerů a zhodnocení jejich aplikačního potenciálu. Autor zahrnul i modelování vnitřní struktury připravených částic, tato informace je vzhledem k aplikacím vysoce relevantní. Zpracování výsledků prokazuje erudici autora a jeho schopnost analýzy dat i syntézy nových poznatků. V úvodu kapitoly „Results“ autor transparentně uvádí, jaký je jeho podíl na kolektivně získaných výsledcích.

I přes vysokou formální i obsahovou kvalitu obsahuje práce několik drobnějších nedostatků:

- na několika místech zůstaly drobné překlepy: např. str. 30 ř. 13 („from factor“ místo „form factor“), str. 30 ř. 18 („basing recalculation“ místo „basic recalculation“);
- graf na obr. 26 (str. 59) je málo přehledný; autor při vyhodnocení zřejmě pracoval s jinou reprezentací grafu, nicméně do práce uvedl málo přehledné zobrazení;
- ačkoli jsou v textu popsány všechny relevantní fyzikální a chemické principy, chybí popis termoresponzivní interakce polymerů v roztocích, která je ve studii využívána.

Připomínky a náměty k diskusi:

1. Prosím autora vysvětlení, v jakém významu používá termín „nanogel“ v části věnujících se fluorovaným kopolymerům (strana 39).
2. Dále v části srovnávající termoresponzivní přechod gradientových a blokových kopolymerů pracuje s pojmem „micela“; prosím o zdůvodnění a vysvětlení, z jakých předpokladů při použití pojmu autor vycházel; prosím o srovnání s předchozím modelem nanogelu (bod 1 diskuse).
3. Dokáže autor vysvětlit, proč je termoresponzivní přechod pro vzorky GB1 a GB1-L ireverzibilní (str. 59), zatímco pro ostatní vzorky série toto pozorováno nebylo?
4. Při srovnání asociativního chování blokových a gradientových kopolymerů pomocí analýzy SAXS jsou na str. 65 v tab. 9 uvedeny výsledky výpočetního „malinového“ modelu pro vzorky BB2-L, GB2-L; fitované poloměry velkých a malých částic, R_{lg} a R_{sm} , se liší jen velmi málo. Může autor vysvětlit, jaká je jeho představa struktury částice a proč zvolil tento model?
5. Ve stejné kapitole autor využívá software DAMMIF; prosím o komentář k pojmu „ab-initio“ modelování. Je získaný výsledek ve shodě s výstupem software SAS View (bod 4 diskuse)?
6. Pro hodnocení aplikační potenciálu je použito jako modelové léčivo rifampicin; prosím o upřesnění, proč bylo použito toto léčivo a jaké další varianty modelových látek připadají v úvahu.
7. U systémů pro zobrazování pomocí ^{19}F MRI prosím upřesnit, jaký je přirozený obsah fluoru v těle a jaká je nejnižší potřebná koncentrace fluorovaného polymeru, aby byl získán kontrast potřebný pro zobrazení.

Souhrnně lze konstatovat, že předložená práce RNDr. Davida Babuky je formálně i obsahově velmi dobře zpracována, přináší originální data, která jsou relevantní pro moderní trend polymerní vědy a jsou pro rozvoj oboru přínosem. V práci je rovněž kladen důraz na možnost aplikace výsledků. Autor prokázal předpoklady pro samostatnou tvůrčí práci v oboru svého studia.

Z výše uvedených důvodů doporučuji dizertační práci přijmout k obhajobě.

V Praze dne 7.6.2022

Ing. Jiří Pánek, Ph.D.

Ústav makromolekulární chemie AV ČR, v.v.i.