Oponentský posudek

na disertační práci Mgr. Veroniky Biricové

Štúdiumrádioaktívnéhoznačenia PAMAM dendrimerov 1. a 4. generácie diagnostickými a terapeutickými rádionuklidami“

Předložená disertační práce byla vypracována na katedře biofyziky a fyzikální chemie Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové. Její náplň je směrována do vědecky zajímavé oblasti studia podmínek značení vybraných dendrimerů pomocí radioaktivního india, ytria a lutecia a analýzy vznikajících produktů. Radioaktivně značené dendrimery by mohly nalézt praktické uplatnění při značení monoklonálních protilátek cílených pro radioterapii nádorů.Pro dosažení specifické aktivity potřebné pro terapii nádorů je totiž nezbytné navázat na molekulu protilátky větší počet ligandů chelátujících radionuklid, což vede k výraznému snížení její imunoreaktivity. Využití radioaktivně značených dendrimerů navázaných na monoklonální protilátku by mohlo být cestou, jak tento problém překonat.

Disertační práce má celkový rozsah 185 stran textu a příloh. Její součástí jsou i dvě publikace autorky (v impaktovaných časopisech), které se vztahují k řešené problematice. Práce je standardně dělena na úvod,literární část, cíle disertační práce, experimentální část, výsledky a diskusi, závěr, přílohy a seznam literatury.V literární části autorkaposkytuje základní přehled o dendrimerech a jejich možném využití v diagnostice a terapii. Autorka se zde také zabývá možnostmi značení dendrimerů radionuklidy vhodnými pro diagnostické nebo terapeutické použití. Cíle práce jsou definovány jasně a srozumitelně. Metodický přístup byl zvolen účelně a vhodně. Výsledková část představuje komplexní přístup k problematice značení a analýzy radiochemické čistoty dvou modifikovaných dendrimerů první a čtvrté generace vybranými radionuklidy (^{111}In, ^{90}Y a ^{177}Lu). Součástí práce je i předklinické stanovení biodistribuce studovaných látek u laboratorních zvířat.

K práci mám několik formálních připomínek(na které však nevyžaduji reakci autorky):

1. Nejsem kvalifikovaným znalcem slovenštiny, proto mohu jen obtížně hodnotit formální stránku textu. Přesto se domnívám, že např. i ve slovenštině je „karboxylová skupina“ s ***y*** a ne s ***i*** (str. 15, třetí řádek zdola).

2. Obr. 4 a 5 – bylo by vhodné uvést zdroj, ze kterého byly obrázky převzaty.

3. Str. 18, 14. řádek shora: vyjádření „signál jadraprócia“ je logický nesmysl, má být jádra vodíku.

4. V textu je nejednotné označení použitého komplexanu. V některých případech je uvedeno do3a-py^{NO-C} (např. str. 50), jindy DO3A-py^{NO-C}, dokonce i DOTApyNox (str. 47).

5. Obr. 30: je uvedeno 5 závislostí, v popisu ale pouze 4 hodnoty pH.

6. V seznamu literatury se vyskytují chyby (např. Bourne a kol. – chybí rok, Cason a kol. – chybí volume, Deal a kol. – chybí název článku atd.).

7. Úvod i Závěr jsou napsány poněkud kostrbatě, takže i problematice znalému čtenáři dělá potíže po prvním přečtení pochopit podstatu předávaných informací.

8. Otázku, zda disertační práce splnila všechny stanovené cíle, přísluší odpovědět oponentovi a ne doktorandce (poslední věta str. 85).

Mám také několik dotazů a námětů do diskuze:

1. Obr. 22: Jak vysvětlujete nejprve nárůst, poté pokles a následně opět nárůst radiochemické čistoty (RCHČ) s časem při pH 5 a 5,5 (podobně i u některých dalších obrázků, např. 23, 24 a 26)? Tento průběh se nedá vysvětlit chybou měření, která je v dalším textu uváděna jako ± 3%. Jsou uváděné hodnoty výsledkem jediného měření nebo jsou průměrem z více měření? Jak byla stanovena chyba měření ± 3%?

2. 0br. 35: Proč je RCHČ ve všech časech při 37°C vyšší než při 40°C, když rostoucí teplota urychluje vázání radiokovu do komplexu s ligandem (str. 72)?

3. Obr. 67 a 74: Čím vysvětlujete rozdílnou stabilitu studovaných látek v prostředí DTPA (silný komplexan) a v plasmě a to, že se profil záznamu na obr. 74 s časem (od 0 hod po 48 hod) prakticky nemění? Nejde v prostředí plasmy spíše o vliv přítomnosti bílkovin na charakter záznamu než o rozklad dendrimeru?

4. Proč při elektroforéze radioaktivně značeného dendrimeru (vysyceného neaktivním nosičem) v případě ^{177}Lu putoval produkt ke kladné elektrodě (obr. 92 a 93), zatímco v případě značení ^{111}In zůstával na startu (obr.94 a 95)?

Celkové zhodnocení:

Disertační práce Mgr. Veroniky Biricové splnila stanovené cíle, její téma považuji za aktuální a vhodné. Při řešení byly použity adekvátní metody zpracování. Dosažené výsledky nejen rozšiřují dosavadní teoretické poznatky v dané výzkumné oblasti, ale mohou mít význam i pro klinickou praxi. Autorka prokázala schopnost orientace v dané problematice i samostatné vědecké práce a předložená práce splňuje požadavky na ni kladené.

Závěr:

Doporučuji disertační práci Mgr. Veroniky Biricové k obhajobě a oborové radě Farmaceutická analýza doporučuji práci přijmout jako jeden z podkladů pro přiznání vědeckého titulu Ph.D.

V Hradci Králové, 28.3.2012

RNDr. Petr Kafka, CSc.
Oddělení nukleární medicíny
Fakultní nemocnice v Hradci Králové