

## Oponentský posudek

Dizertant: Mgr. Jan Kučka  
Název dizertace: „Drug delivery“ systémy pro nukleární medicínu  
Vysoká škola: Univerzita Karlova, Přírodovědecká fakulta, Katedra organické a jaderné chemie  
Další pracoviště: Ústav jaderné fyziky AV ČR, Oddělení radiofarmak, Řež u Prahy  
Studijní program: organická chemie a radiochemie  
Školitel: Doc. RNDr. Ladislav Lešetický, CSc.,  
Oponent: Prof. RNDr. Richard Hampl, DrSc., Endokrinologický ústav, Praha

Předmětem dizertace je příprava nových resp. modifikace známých polymerních nosičů radiofarmak, využitelných pro cílené směřování radioterapeutika do nádorových tkání. Vlastní náplň práce tvoří syntézy vybraných polymerních nosičů, příprava konjugátů resp. kopolymerů se sloučeninami určenými pro značení radioizotopem, vlastní značení a studium vlastností připravených materiálů, s ohledem na jejich využitelnost v léčbě, případně k diagnostice nádorů. Některé syntézy provedl kolega dizertanta, což je v práci uvedeno.

Z možných přístupů k problematice autor zvolil tři následující cesty:

1. Využití skutečnosti, že vnějším fyzikálním zásahem se změni vlastnosti nosiče nesoucího radiofarmakum. Konkrétně šlo o přípravu termosenzitivních polymerů na bázi poly(N-isopropylakrylamidu), nesoucích různé koncové, radioizotopem značitelne sloučeniny, které při teplotě nižší ale blízké teplotě těla precipitují. Lokálním ohřevem tak lze docílit akumulaci radiofarmaka v nádorové tkáni. Ke značení bylo využito nejprve jako modelu radiojodu  $^{125}\text{I}$  a poté izotopu  $^{90}\text{Y}$ .
2. Využití odlišnosti zdravé a nádorové tkáně, konkrétně větší vaskularizace a prostupnosti cév nádorů, vedoucí k nahromadění velkých molekul a komplexů v nádorových tkáních. Konkrétně šlo o stříbrné nanočástice v ochranném bílkovinném obalu navíc potaženém polyethylenoxidem (zřejmě kvůli zabránění opsonizaci a vyvolání nežádoucí imunitní reakce). Ke značení bylo použito izotopu  $^{211}\text{At}$ .
3. Využití interakce nosičů s cílovými strukturami (buňkami). Konkrétně se jednalo o ve vodě rozpustné polymery obsahující hydroxybifosfonátové skupiny, selektivně vychytávané kostními buňkami s remodelační aktivitou (osteoklasty a osteoblasty), díky strukturální podobnosti minerální složky kostí tvořené hydroxyapatitem s bifosfonáty (podobnost vazby  $-\text{P-O-P}-$  a  $-\text{P-C-P}-$ ). Ke značení bylo využito nejprve jako modelu radiojodu  $^{125}\text{I}$  a poté izotopu  $^{111}\text{In}$ .

Pro oponenta byl zdrojem poučení i stručný ale výstižný úvod, podávající přehled současných cest k selektivnímu dopravení účinných léčiv (jak chemoterapeutik tak radiofarmak) do cílových tkání s uvedením příslušných chemických a fyzikálních principů. Ocenění zasluhuje i zvládnutí biomedicínské problematiky a zejména kritický rozbor jednotlivých přístupů a výčet jejich limitací. Oponent hodlá dizertantovi navrhnout, zda by tuto problematiku nechtěl prezentovat na některém ze seminářů Endokrinologického ústavu v Praze.

K práci mám několik spíše technických dotazů:

1. K odst. 4.2.3.4. na str.37: Zda při adsorpčních studiích polymerů s bifosfonátovými skupinami na hydroxyapatitu byla suspenze opakovaně promývána a centrifugována nebo šlo o jednorázový akt?

2. K obrázkům 4 a 5 na str. 34 a 35, znázorňujících schémata přípravy kopolymerů hydroxypropyl methakrylamidu s hydroxybifosfonátovými skupinami: Proč je uveden třikrát stejný substituent jako  $R_1$  pod čísla 16, 17, 18 (v kroužku). Zřejmě jde o kombinace  $R_1$  a  $R_2$  ve sloučeninách obsahujících „ $R_1$  nebo  $R_2$ “.
3. Odst. 5.1.2. na str. 46: Neovlivnily výtěžek radiojodace teploty  $37^\circ$  a dokonce  $50^\circ\text{C}$ , kdy již termosenzitivní polymer kompletně precipitoval?
4. Jaká je orientačně cena použitých materiálů pro značení?
5. Formální drobnost: na str. 13 je odstavec číslován podruhé jako 2.3.1. namísto 2.3.2.

Dizertace je až na uvedené drobnosti po formální stránce velmi pečlivě a přehledně zpracována. Výsledky byly publikovány ve čtyřech impaktovaných časopisech, na jedné z nich je autor dizertace prvním autorem. Přehledně byla problematika zpracována v Chemických Listech.. Celkový IF prací je 7.60.

Vzhledem k tomu, že byly získány nové poznatky i k tomu, že původní publikované práce prošly mezinárodní oponenturou, doporučuji v souladu se zákonem o vysokých školách č. 111/1998 Sb a příslušnými zásadami Studijního a zkušebního řádu, platnými pro Přírodovědeckou fakultu UK v Praze, práci k přijetí i to, byl autorovi přiznat titul Dr (PhD).

V Praze dne 1.12.2007

Prof.RNDr.Richard Hampl, DrSc.