

Oponentský posudek na disertační práci Mgr. Zbyňka Nového:

„Studium interakcí radionuklidu značených monoklonálních protilátek s receptorem pro epidermální růstový faktor in vitro“

Monoklonální protilátky nacházejí v posledních letech široké uplatnění v medicíně v rámci cílené biologické léčby zejména v onkologických indikacích. Pokud jsou tato léčiva ještě označena terapeutickým radionuklidem, může částicové záření, nejčastěji beta, synergicky působit svými deterministickými účinky při likvidaci nádorových buněk. Dvěma takovými radioaktivně značenými protilátkami, konkrétně cetuximabem a panitumumabem, zaměřenými proti receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR), se zabývá předložená práce.

Po stránce formální je práce klasicky členěna na úvod, teoretickou část, experimentální část, cíle práce, výsledky, diskusi, závěr. V teoretické části je bohatá literární rešerše zabývající se cílenými radiofarmaky se zaměřením na využití monoklonálních protilátek v nukleární medicíně a detailnější popis receptoru pro epidermální růstový faktor a protilátek cílených na tento receptor. Experimentální část přehledně a srozumitelně uvádí veškeré použité chemikálie, buněčné linie, použité přístroje a především použité experimentální metody.

Všechny čtyři vytýčené cíle práce byly dosaženy a jsou popsány v jednotlivých podkapitolách kapitoly výsledky: 1) značení monoklonálních protilátek radioaktivním jódem, 2) kvantifikace exprese EGFR u vybraných buněčných linií pomocí značených protilátek, 3) značení monoklonálních protilátek radiokovy, 4) vazebnost modifikovaných protilátek na EGFR a porovnání vlivu chelátoru. Dvě příložené prvoautorské publikace v impaktovaných časopisech tvoří cennou součást práce a shrnují výsledky uvedené v podkapitolách 2) a 4) kapitoly výsledky.

V práci prezentovanými výsledky autor jasně prokázal zájem o řešenou problematiku, schopnost vědecky a tvůrčím způsobem pracovat a schopnost prezentovat výsledky na mezinárodních konferencích a publikovat v odborných časopisech. Za ocenění rovněž stojí schopnost autora využívat široké spektrum experimentálních metod včetně těch nejmodernějších, jako je KEX metoda (kinetic extrapolation) stanovení počtu receptorů.

K práci mám několik následujících připomínek. Občas se vyskytují nepřesnosti v přepisu anglického chemického názvosloví do českého, např. na str. 15 ^{18}F -fluorocholin má být správně název substituentu „fluor“ (vyskytuje se u více sloučenin) a z hlediska názvosloví izotopově modifikovaných sloučenin podle IUPAC má být symbol izotopu uveden v kulaté závorce bez pomlčky (ta by znamenala připojení dalšího atomu fluoru) před názvem sloučeniny: (^{18}F)fluorocholin aj. V některých názvech, např. na str. 39 ve vysvětlení zkratka NOTA, je ponechaná anglická předpona cyclo místo české cyklo. Na str. 35 v reakci oxidace jodidu pomocí

chloraminu T nepatří do struktury vzniklé organické sloučeniny atom chloru. Na obr. 10 se vytváří derivát thiomocoviny a ne isothiomocoviny jak je uvedeno na str. 37. Na str. 38: OctreoScan® není ^{111}In -DOTATOC, jak je uvedeno, ale ^{111}In -[DTPA-D-Phe¹]-oktreotid. Tab. 6 na str. 44 – 47 nejsou některé zkratky cílových struktur ani ve vysvětlivkách pod tabulkou, ani v seznamu zkratk, např. TAG-72, MUC1 aj. Co se týká tvoření a psaní výrazů složených z číslic a slov, tak se píše bez pomlčky, např. Na str. 63 96-jamkové se píše 96jamkové aj. Práce obsahuje jinak minimum překlepů.

K práci mám dva dotazy:

- 1) Bylo by pro dané experimentální účely možno použít terapeutického radionuklidu ^{90}Y , užívaného v řadě klinických studií, místo ^{177}Lu ?
- 2) Stabilita protilátek značených ^{131}I byla stanovena pouze ITLC-SG, kdežto při značení radiokovem i HPLC. Jaký je důvod použití dvou metod při značení radiokovy?

Celkově práci hodnotím velice kladně. Práce přináší řadu původních výsledků, které mohou v budoucnu dále přispět k rozvoji využití radioaktivně značených monoklonálních protilátek v medicíně, splňuje požadavky kladené na disertační práci, a proto ji doporučuji k obhajobě.

V Brně, dne 15. 8. 2014

PharmDr. RNDr. Jiří Štěpán, Ph.D.
KNM FN Brno a LF MU
Jihlavská 20
62500 Brno