



UNIVERZITA KARLOVA  
I. lékařská fakulta

ANATOMICKÝ ÚSTAV

Vážený pan  
Prof. RNDr. Jan Černý, PhD.  
Předseda  
Studijní program Imunologie

VÁŠ DOPIS ZNAČKY/ZE DNE

NAŠE ZNAČKA

VYŘIZUJE/LINKA

DATUM

10. 4. 2018

**VĚC:** Posudek na disertační práci Mgr. Barbory Tomalové **Anti-tumor activity and toxicity of HPMA-copolymer conjugates bearing cytostatic drug** k získání vědeckého titulu PhD.

Práce vychází z dlouhé tradice přípravy a zjišťování protinádorové aktivity polymerních protinádorových léčiv v Ústavu makromolekulární chemie AVČR a Mikrobiologickém ústavu AVČR. Tato skutečnost znamenal pro Mgr. Tomalovou významnou výhodu, neboť pracovala ve velmi kvalitním teamu a mohla se opřít o jeho zkušenosti.

Práce je připravena ve formě komentovaného souboru 3 publikací v prestižních časopisech, jejichž impaktní faktor dosahuje hodnoty 16,19. tato skutečnost je pro oponenta zárukou kvality, neboť publikace prošly přísným recenzním řízením v redakcích časopisů. Mgr. Tomalová je, jak je požadováno, v jedné z nich prvním autorem. Kromě toho je spoluautorkou 2 dalších podobně impaktovaných publikací, které však nejsou do disertace zařazeny. Silnou oblastí disertace je úvod. Autorka v něm stručně a ale výstižně shrnuje vlastnosti nízkomolekulárních a vysokomolekulárních protinádorových léčiv včetně jejich výhod a nevýhod. Pozornost je věnována popisu odlišnosti nádorových kapilár ve vztahu k pasivní akumulaci polymerních nádorových léčiv v oblasti nádoru. Je důležité, že na objevu tohoto terapeuticky významného jevu se v minulosti podílelo pracoviště autorky. Autorka se dále věnuje popisu principu cíleného navádění léčiv na nádorovou buňku, kde jako nejefektivnější naváděcí molekulu popisuje konjugát s protilátkou či její částí, nebo lektinem. Vzhledem ke skutečnosti, že nejvíce používaným polymerním nosičem je hydroxypropymethacrylamid vyvinutý v Praze, věnuje se obsáhle i přípravě různých derivátů tohoto polymeru jako nosiče léčiv a stanovení jeho biologické snášenlivosti. Tyto polymery jako nosiče léčiv mohou být připraveny v nejrůznějších geometrických uspořádáních, zejména však jak lineární, či hvězdicovité útvary. Tato úvodní část dokumentovaná přehlednými schematickými obrázky by si zasloužila i samostatné zveřejnění jako přehledné sdělení shrnující výsledky výzkumu polymerních léčiv.

Anatomický ústav

Přednosta: Prof. MUDr. Karel Smetana jr., DrSc.

128 00 Praha 2, U Nemocnice 3

Tel: 224 965 780 Fax / Záznam: 224 965 770

E-mail: anat@lf1.cuni.cz

V další části následuje vymezení cílů disertace, kterých je 6. Jsou jasně formulovány a představují závažné momenty důležité pro vývoj nového léčiva.

Odpověď na tyto otázky lze nalézt ve 3 příložených publikacích. Ty jsou velmi přehledně sepsány a dokumentovány přehlednými grafy a výsledky FACS analýz, které dokládají účinnost použitých konjugátů. Jako morfológ bych v publikacích uvítal i obrázky dokumentující histopatologické vyšetření nádorů po ovlivnění cytostatikem. Z této části disertace vyplývá, že maximální tolerovaná dávka je u lineárního nosiče vyšší než u hvězdicového konjugátu. Rovněž biologická účinnost lineárního konjugátu je významně vyšší při léčbě lymfomu. Naproti tomu hvězdicový konjugát je účinnější při léčbě leukemie. Při porovnání s volným cytostatikem je maximální tolerovaná dávka významně vyšší u polymerních konjugátů a rovněž jejich účinnost je významně vyšší. Jak bylo možno předpokládat, aktivní směrování protilátkou účinnost systému zvýší.

V úplném závěru autorka shrnuje výsledky a odpovídá tak na úkoly, které si vytýčila. V publikaci postrádám souhrnnou, třeba krátkou diskusi, v níž by autorka postavila své výsledky do kontextu současného stavu poznání. Zařazení této kapitoly by usnadnilo práci oponenta, který musel takto data vyhledávat v diskusi k jednotlivým článkům. Tato absence však rozhodně nesnižuje kvalitu předložené práce.

#### **Dotazy:**

Autorka se ve své disertaci věnuje využití vyvíjeného systému k inhibici růstu nádorové buňky. Nádor je však tvořen i buňkami stromatu, kde například nádorově asociované fibroblasty podporují růst nádoru a jeho metastazaci. Je známo něco o cíleném ovlivňování nádorového stromatu?

#### **Závěry:**

**Disertace mgr. Tomalové je mimořádně kvalitní. Dle příslušných předpisů doporučuji práci k obhajobě a udělení vědeckého titulu PhD.**

Prof. MUDr. Karel Smetana, DrSc.