

OPONENTSKÝ POSUDEK DISERTAČNÍ PRÁCE

Název: MODIFIKACE FRAGMENTŮ PROTILÁTEK, JEJICH ZNAČENÍ NEKONVENČNÍMI POZITRONOVÝMI ZÁŘIČI A BIOLOGICKÉ TESTOVÁNÍ PRO DIAGNOSTIKU PET

Autor: Mgr. Adam Čepa

Předložená disertační práce se zabývá novými radiofarmaky a možnostmi jejich imunologické diagnostiky pozitronovou emisní tomografií a terapií protilátkami.

Autor připravoval fragmenty protilátek třídy imunoglobulinu IgG M75 pomocí genetického inženýrství. Konjugoval je s dosud nekomerčním chelátorem-fosfinátem. S tím konjugoval i jednořetězový variabilní fragment protilátek. Dále se zabýval konjugací Nimotuzumabu s tímto chelátorem a s chelátory DOTA a DOTAPO. S těmito chelátory konjugoval i derivát Bombesinu. Připravené sloučeniny značil radionuklidy ^{64}Cu , ^{68}Ga a ^{177}Lu . Testoval jejich stability *in-vitro* v pufoch a lidském séru a sledoval jejich vazbu na buněčné linie. Distribuční experimenty *in-vivo* zobrazoval na myších modelech. Rozsah výsledků těchto experimentů umožnil autorovi této disertace vytipovat možnosti pro další použití v nukleární medicíně v rámci diagnostiky a terapie nádorů.

Disertační práce obsahuje 95 stran textu, je rozdělena do 7 částí, seznamu 154 položek citované použité literatury a 3 příloh. Tyto části na sebe logicky navazují a umožňují přehledné sledování obsahu a jednotlivých částí textu.

1. V úvodní části autor charakterizuje nádorová onemocnění obecně podle jejich změn na molekulární úrovni, projevu a metabolismu jednotlivých nádorů souvisejících s expresí genů.

2. Teoretická část se týká pozitronové emisní tomografie v předklinickém výzkumu a zobrazování pro onkologickou diagnostiku PET s výčtem možností použití potřebných radionuklidů a jejich sloučenin pro diagnostiku a terapii v klinické praxi.

3. Experimentální část se zabývá metodami syntéz a přípravou relevantních radionuklidů, včetně experimentů a testování *in vitro* a zobrazování přístroji pro biodistribuce.

4. Cíl práce je stanoven reálně, uspořádán logicky a přehledně.

5. Získané výsledky obsahují nejrozsáhlejší část disertační práce, jsou jejím jádrem a mohou být považovány za hlavní část disertačního spisu.

6. Diskuse v rámci disertační práce je věcná a vhodně doplňující text disertační práce.

7. Závěr disertační práce je formulován přehledně, vhodně shrnuje metody a výsledky disertace.

K autorovi disertační práce nemám žádné zásadní připomínky, pouze několik poznámek, případně dotazů k řešené problematice.

- 1) Disertační práce obsahuje velkou variabilitu experimentálních technik, mohl byste specifikovat, které části jste prováděl kompletně Vy a na kterých jste se podílel?
- 2) Při značení protilátky IgG M75 jste použil nový nekomerční chelátor „fosfinát“, mohl byste specifikovat, na jakém základě jste tento typ chelátoru vybral? Neovlivnila SCN-konjugace chelátoru na protilátku imunoafinitu příslušného konjugátu protilátky?
- 3) Při značení konjugátu DOTAPO-BBN byl použit radionuklid ^{68}Ga , který byl získán z $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generátoru. Eluce z generátoru použitého ve Vaší práci je ve vyšším objemu (cca 3 ml), než uvádíte ve specifikaci značení (500 μl). Jak jste realizovali snížení objemu roztoku ^{68}Ga při značení?

Předložený spis disertační práce hodnotím jako velmi zdařilý, je napsán přehledně, srozumitelně a s velmi dobrou grafickou úpravou. Teoretická i experimentální část obsahuje mnoho cenných vědeckých informací z oblasti řešené problematiky a jistě bude zdrojem informací a inspirací při dalším výzkumu v této oblasti radiofarmacie, která povede k realizaci nových diagnostických i terapeutických radioaktivních léčiv.

Závěr

Předloženou disertační práci hodnotím jako přínosnou pro oblast vývoje nových radioaktivních léčiv.

Mgr. Adam Čepa prokázal schopnost samostatně řešit vědecké problémy, pracovat s odbornou literaturou, poznatky aplikovat do experimentální práce a z dosažených výsledků formulovat závěry pro další výzkumnou činnost v této oblasti ve vědním oboru Farmakologie a toxikologie. Předložený spis jednoznačně splňuje z hlediska všech kritérií požadavky kladené na práce tohoto typu. Proto doporučuji disertační práci k obhajobě a po jejím úspěšném obhájení pak udělení titulu Ph.D.

V Praze, 19.11.2018

Doc. RNDr. Pavel Komárek, Ph.D.