

Oponentský posudek na dizertační práci MUDr. Jany Mattové “Chelatující polymery pro léčbu Wilsonovy nemoci”

Dizertační práce se věnuje novému způsobu léčby Wilsonovy choroby pomocí perorálně podávaných chelatujících polymerních mikročástic. V průběhu dizertační práce byly připraveny nové typy polymerních chelátorů na bázi jednoho syntetického polymeru [síťovaný poly(glycidylmethakrylát)] a dvou přírodních polymerů (síťovaný chitosan a modifikovaná mikrokrystalická celulóza) s navázanými vhodnými ligandy pro komplexaci mědi (*N,N'*-di(2-pyridylmethyl)amin, triethyltetraamin a 8-hydroxychinolin). Následně byla testována komplexační účinnost připravených polymerních nosičů s navázanými ligandy, jejich stabilita za simulovaných podmínek zažívacího traktu a jejich nevstřebatelnost ze zažívacího traktu po perorálním podání laboratorním zvířatům. V dizertační práci je prezentován unikátní způsob léčby Wilsonovy nemoci, jehož princip spočívá v tom, že chelatující polymerní částice absorbují měď v zažívacím traktu přímo z potravy, a díky nevstřebatelnosti se celý komplex vyloučí ven z těla spolu se stolicí. Předkládaný způsob léčby, na rozdíl od tradiční léčby založené na používání nízkomolekulárních chelátorů mědi, zcela eliminuje nežádoucí systémové působení. Jedná se o aktuální tematiku, která významně přispívá k rozvoji vědeckého poznání v oblasti léčby Wilsonovy choroby. O potenciálu vyvíjených polymerních materiálů pro komerční využití svědčí i dvě podané přihlášky patentů (národní a mezinárodní).

Vlastní studie, která je velmi kvalitně zpracována, obsahuje stručně a přehledně zpracovanou teoretickou část, v níž jsou uvedeny základní informace o významu, metabolismu a biochemii mědi v organismu a o Wilsonově nemoci a její terapii. V následující kapitole je uveden cíl práce a rozebrán zvolený přístup k řešení problematiky. Kapitola Materiál a metodika detailně popisuje provedení experimentů.

Část dizertační práce věnovaná diskuzi a výsledkům obsahuje velké množství údajů týkajících se stanovení chelatační účinnosti a stability komplexů a selektivity adsorpce $\text{Cu}^{2+}/\text{Zn}^{2+}$ v simulovaných tekutinách o různých hodnotách pH odpovídajících různým úsekům zažívacího traktu. Je zde popsána příprava polymerních sorbentů značených radionuklidy (^{125}I , ^{64}Cu) a stanovení nevstřebatelnosti radioaktivně značených polymerních mikročástic. Vyhodnocení biodistribuce polymerních sorbentů poly(GMA-co-EDMA) a biopolymerů pomocí kvantitativního stanovení radioaktivity přímo v jednotlivých orgánech a

pomocí PET/CT prokázalo jejich nevstřebatelnost a potvrdilo, že použití nosičů na bázi polymerních mikročastic umožňuje eliminaci systémových nežádoucích účinků. Dlouhodobá *in vivo* studie, během níž bylo po dobu 6 týdnů laboratorním zvířatům podáváno speciální krmivo s obsahem chelatujících polymerních mikročastic, byl sledování celkový stav testovaných potkanů, a byly stanoveny obsahy volné mědi v krvi a ve vybraných orgánech, prokázala, že navrhované řešení léčby Wilsonovy choroby na bázi polymerního léčiva má vysoký potenciál pro následné klinické testování a budoucí komerční využití.

O vysoké odborné úrovni dizertační práce svědčí i skutečnost, že práce přinesla řadu zajímavých výsledků, které byly již během studia publikovány ve 4 člancích v mezinárodních impaktovaných časopisech a byly podány dvě patentové přihlášky (národní a mezinárodní). Vysoká kvalita sepsání dizertační práce, zahrnující erudovanou diskusi výsledků metod použitých k charakterizaci připravených látek, spolu s vysokou publikační aktivitou dokládají, že studentka je schopna kvalitně vykonávat vědecko-výzkumné práce a kvalifikovaně zhodnotit a diskutovat získané výsledky.

Dizertační práce je sepsána srozumitelně, je logicky uspořádaná, nenašla jsem v ní žádné odborné chyby či nedostatky a prakticky neobsahuje překlepy.

K práci mám jen následující připomínky, které však nesnižují její odbornou úroveň

1. V textu se vyskytuje pouze několik formálních chyb
 - testy potvrdili (testy potvrdily) - str. 1
 - redoxní kovy (kovy s redoxními vlastnostmi) – str. 15
 - v žaludku je kyselé prostředí, kterého pH kolísá (jehož pH kolísá) – str. 33
 - je mnohem víc toxický (je mnohem více toxický -str. 25
 - cílem této modifikace je poznatek (důvodem této modifikace je poznatek) -str. 36
 - vodní roztoky (vodné roztoky) – str. 38
 - částice by měli (částice by měly) – str. 41
 - zdravé potkany (zdraví potkani) -str. 41 a 44
2. Na str. 15 autorka uvádí, že přítomnost kovů s redoxními vlastnostmi je spojena s tvorbou volných radikálů a že nekontrolovatelná redoxní aktivita pak může vést k oxidačnímu stresu buněk. V práci jsou uvedeny hydroxylové radikály jako příklad vznikajících volných radikálů. Chtěla bych se zeptat, zda vznikají i jiné typy volných

kyslíkových radikálů (např. peroxylové, superoxid anion radikál), případně jiné než kyslíkové volné radikály?

3. Existuje genetická dispozice ke kumulaci jiných těžkých kovů než mědi v organismu? Pokud ano, byly by tyto typy polymerních chelátorů pro ně také vhodné?
4. Má autorka odhad, jaká by byla denní dávka polymerního chelátoru pro člověka při jeho perorálním podávání v klinických zkouškách?

Závěr: Konstatuji, že MUDr. Jana Mattová splnila podmínky kladené zákonem na absolventy doktorandského studia a její disertaci doporučuji k obhajobě i jako podklad pro udělení titulu PhD.

V Praze 14. 2. 2017



Ing. Zdeňka Sedláková, CSc.