
V Hradci Králové 10. února 2017

Oponentský posudek disertační práce MUDr. Jany Mattové

Oponovaná disertační práce: Chelatující polymery pro léčbu Wilsonovy nemoci

Autor disertace: MUDr. Jana Mattová

oponent: **Prof. RNDr. Jiřina Vávrová, CSc.**, emeritní profesor Fakulta vojenského zdravotnictví UO Hradec Králové

Oponovaná disertační práce MUDr. Jany Mattové má celkem 102 stran. Skládá se z literárního úvodu (30 stran textu), metodické části (14 stran), výsledkové části (28 strany), diskuse (6 stran) a literatury zahrnující 134 citací. Práce je doplněna třemi tabulkami, čtrnácti obrázky a devíti grafy. Druhou část práce tvoří přílohy, zahrnující čtyři publikace autorky, s IF v rozmezí 1,9-3,8. Součástí příloh je také prvoautorská publikace dr. Mattové v časopise *European Journal of Pharmaceutical Sciences* (IF 3,77). Třetí část práce tvoří patentové přihlášky, národní a mezinárodní s názvem: Polymer na bázi polysacharidu a jeho použití k prevenci a léčbě Wilsonovy choroby.

Cílem uvedené práce byla snaha o zlepšení léčby Wilsonovy nemoci pomocí polymerních nosičů. Principem navrhované léčby je, že polymerní nosič s navázaným chelátorem adsorbuje měď v zažívacím traktu a celý komplex se vyloučí stolicí. Jako polymerní matrix byly použity syntetické mikročástice poly(glycidyl methakrylátu-co-ethylén dimethakrylátu, tak přírodní mikrokrytalická celulóza a zesíťovaný chitosan. Jako specifické chelátory mědi byly zvoleny N,N-di(2-pyridylmetyl)amin, triethylentetraamin a 8-hydroxychinolin.

Literární úvod je věnován metabolismu transportu a biochemii mědi, absorpci mědi z potravy. Dále je literární úvod věnován úloze jater jako orgánu regulujícím distribuci mědi. Text je doplněn hezkými schématy. Velká část literárního úvodu je věnována Wilsonově chorobě a její současné léčbě. Současná léčba má mnoho nežádoucích účinků. Autorka pracovala ve své disertační práci s třemi hypotézami, které potom ověřila na laboratorních zvířatech.

Metodicky je práce na velmi vysoké úrovni. Biodistribuční studie byly provedeny s radionuklidem ^{125}I a dále s radionuklidem ^{64}Cu . Vedle stanovení distribuovaných polymerních částic bylo provedeno i zobrazení PET/CT na myších, což je velmi unikátní metoda. Autorka sledovala i celkový stav laboratorních zvířat, zda přidání polymerních mikročástic nevede k zhoršení stavu laboratorních zvířat. Statistické hodnocení bylo provedeno podle počítačového programu OriginPro 8.1 a Microsoft Excel 2013.

Autorka prokázala, že u normálních potkanů dlouhodobé podávání poly (GMA-co-EDMA) s navázanými ligandami DPA, TTA a 8-HQ způsobilo snížení obsahu mědi v játrech, mozku i ledvinách potkanů, což nasvědčuje možnému terapeutickému efektu u pacientů s Wilsonovou chorobou. Zároveň polymerní částice nepůsobily na laboratorní potkany negativně.

Z práce je zřejmé, že autorka zvládla mnoho špičkových metod, které ve své práci použila. Předložená disertační práce je zpracována na odpovídajícím počtu laboratorních zvířat a výsledky jsou dobře statisticky vyhodnoceny. Publikační činnost dr. Mattové je bohatá. Jako hlavní autor publikoval z uvedené oblasti jednu publikaci s IF a na dalších třech publikacích s IF byla jako spoluautorka. Z hlediska publikační aktivity autorka splnil počet požadovaných publikací.

Z á v ě r :

Obsahem i rozsahem se jedná o velmi kvalitní disertační práci, metodicky na vysoké úrovni, splňující požadavky kladené na disertační práce. Výsledkem práce vedle publikací, jsou dále dvě patentové přihlášky. Předložená práce vyhovuje všem předpisům stanoveným pro disertační díla. Proto ji navrhuji **přijmout** a dr. Mattové udělit titul **Ph.D.**

Prof. RNDr. Jiřina Vávrová, CSc.

