

Oponentský posudek disertační práce MSc Eliezéra Jägera

Disertační práce:

Responsive and non-responsive soft matter nanomedicines for biomedical application.

Disertační práce je rozdělena do dvou částí, první část tvoří vlastní text práce má celkem 77 stran (psaných oboustranně), druhá část, přílohy obsahuje 6 impaktovaných publikací autora. Literatura má 257 citací.

Vlastní text je rozdělen do pěti kapitol, zahrnuje rozsáhlý literární úvod, cíle studie, výsledky, seznam publikací přiložených do disertační práce, shrnutí a závěry.

V úvodu disertační práce autor poukazuje na nedostatečnou účinnost a selektivitu konvenční chemoterapeutické léčby a upozorňuje, že právě polymerní nanoléčiva lze cíleně připravit tak, aby se zvýšila účinnost diagnostiky a chemoterapie i selektivita k nádorové tkáni. Dále jsou zde uvedena jednotlivá polymerní léčiva (liposomy, konjugáty polymer-léčivo, kopolymerní micely nesoucí léčivo a biodegradovatelné nanočástice) v souvislosti se současnými výzkumnými směry i nové přístupy k překonání problémů při jejich aplikaci společně s chemoterapií. Následně je i uveden stručný přehled formulací, které se nacházejí v různých fázích klinických zkoušek a úspěšných komerčních produktů, a jsou zde shrnuty výhody a nevýhody při jejich použití.

Druhá kapitola shrnuje cíle dizertace. **Cílem studie bylo připravit nové polymerní systémy tak, aby bylo dosaženo vyšší akumulace léčiva v nádoru a došlo k zlepšení účinnosti konvenční chemoterapie a následně i zvýšení kvality života pacientů s nádorovým onemocněním.**

Díličí cíle zahrnovaly následující postupy:

- 1) vývoj a studium polymerních asociátů jako platformy nanoléčiv pro chemoterapii

- 2) vývoj 3 typů polymerních asociátů.
 - a) nereagujících na změny prostředí;
 - b) reagujících na změny pH;
 - c) reagujících na přítomnost reaktivních forem kyslíku "

V disertační práci byly dosaženy následující výsledky:

Všechny připravené polymerní asociáty byly syntetizované jako biokompatibilní a biodegradovatelné. Připravené polymerní asociáty, které nereagují na změny prostředí umožňovaly inkorporaci vysokého obsahu léčiva, (i inkorporaci dvou léčiv), a jejich časové uvolňování. V pokuse in vivo, v terapii EL 4 lymfomu došlo k redukci objemu tumoru proti kontrolní skupině o 90 %. Prodloužilo se i přežití léčených zvířat, ve srovnání s volným léčivem.

Dalším vyvinutým systémem byly polymerní asociáty, které reagují na změny pH, v tomto případě je léčivo uvolněné při pH odpovídajícího kyselému prostředí, které panuje v nádorových buňkách. V testech cytotoxicity in vitro, byl prokázán nárůst aktivity nanočástic s inkorporovaným léčivem, na rozdíl od volného léčiva.

Dále byly připraveny polymerní asociáty, které reagují na změny reaktivních forem kyslíku. V testech in vitro, autor srovnává uvolňování léčiva u nádorových buněk karcinomu prostaty, které obsahují vysokou koncentraci reaktivních forem kyslíku, na rozdíl od nenádorových buněk lidského fibroblastu. Bylo prokázáno, že připravený polymerní systém uvolňuje léčivo významně lépe a zejména cíleně v nádorových buňkách, zatímco uvolňování v normálních buňkách bylo velmi nízké. Tento polymerní systém je proto velmi perspektivní pro cílený transport léčiv.

Disertační práce je psána velmi srozumitelně a jasně s mnoha odkazy na literaturu. Cíle předkládané disertační práce byly splněny v plném rozsahu. Byly dosaženy pozitivní výsledky pro zlepšení chemoterapeutické léčby. Podle mého názoru se jedná o vynikající studii, která svým rozsahem a odborností výrazně překračuje rámec disertačních prací.

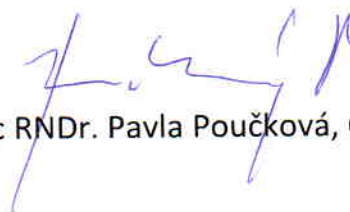
Pokud mám uvést nějaké připomínky, které však nesnižují vysokou úroveň této práce, tak je zde určitá nepřehlednost pro čtenáře, když je odkaz na metody práce uveden na publikace v příloze, nebo metodika testů in vitro popsána v kapitole výsledky. I když chápu, že práce je již tak poměrně rozsáhlá.

U polymerních asociátů, které nereagují na změny prostředí by bylo dobré doplnit testy in vitro a v testu in vivo, u přežívání, by asi bylo vhodnější nekončit pokus 60. den, kdy ještě 20% zvířat žije.

Závěr: Autor prokázal, že je schopen samostatné vědecké práce a má rozsáhlé odborné znalosti v oboru fyzikální chemie. Vynikající výsledky jeho práce mohou být následně využity v klinické praxi u pacientů s nádorovým onemocněním. Předložená disertační práce odpovídá svým rozsahem a obsahem nárokům kladeným na disertační práci, autor tak splnil podmínky kladené zákonem na absolventy doktorandského studia,

a proto doporučuji přijetí disertační práce a po úspěšné obhajobě udělení titulu PhD.

V Praze dne: 29. 9. 2015


doc RNDr. Pavla Poučková, CSc.