

## Oponentský posudek disertační práce pana Mgr. Miloše Petříka

(Příprava a analýza radioaktivně značených biologicky aktivních látek, 2008)

Předložená disertační práce se zabývá značením bifunkčních chelátorů  $^{111}\text{In}$ , receptorově specifických peptidů  $^{111}\text{In}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{90}\text{Y}$  a  $^{125}\text{I}$  a značením protilátek  $^{111}\text{In}$  a  $^{90}\text{Y}$ . U všech značených sloučenin byla stanovena radiochemická čistota, optimalizován postup značení a stanovena stabilita např. v prostředí kompetujících chelátorů či v plazmě. U některých bifunkčních chelátorů a receptorově specifických peptidů byly provedeny studie biodistribuce a eliminace radioaktivity včetně stanovení zastoupení radiochemických forem příslušných radionuklidů v moči, které vypovídá o stabilitě látky *in vivo*, případně i o metabolické dráze značené sloučeniny.

V teoretické části podává autor stručný přehled charakteristik radionuklidů, bifunkčních chelátorů, biologicky aktivních molekul, metod jejich značení a některých analytických metod, kterých pak využil ve vlastní práci.

Domnívám se, že by autor mohl v teoretické části vypustit některé pasáže týkající se obecně známých skutečností, které jsou předmětem řady dostupných a kvalitních učebnic, např. podrobný rozbor typů radioaktivního rozpadu, protože ve vlastní disertaci nehrají podstatnou roli. Naopak bych uvítal poněkud podrobnější popis a vysvětlení principů těch analytických metod, které při řešení disertačního tématu nezbytně potřeboval. Např. popisu HPLC je ve srovnání s popisem gelové permeační chromatografie věnován jen malý prostor bez uvedení alespoň elementárních prvků vysvětlení její funkce. Chybí mi také stručná charakteristika různých metod měření radioaktivity, které mají pro práci skutečný význam. Naopak přehled bifunkčních chelátorů a biologicky aktivních molekul je velmi dobrý a v této disertaci je zcela namístě. Popis metod značení biologicky aktivních sloučenin je rovněž poněkud stručnější, než bych čekal, a jejich klasifikace by mohla vypadat trochu jinak.

Vlastní obsah disertace a dosažené výsledky autorovy experimentální práce jsou bezpochyby pro obor přínosné a smysluplné. Za nejhodnotnější z nich pokládám ty, které autor získal při studiu vlastností značených receptorově specifických peptidů. Jde o třídu sloučenin, která má nejbližší ke klinické praxi. V disertaci je vhodně skloubeno několik podstatných aspektů výzkumu a vývoje potenciálních radiofarmak: značení sloučenin a jeho optimalizace, vývoj analytických metod, kterých lze užít ke kontrole jejich kvality, tedy zejména radiochemické čistoty a také stability v různých podmínkách, a stanovení biodistribuce a exkrece. Hledání nových způsobů značení potenciálních i stávajících radioterapeutik patří mezi hlavní úkoly současné radiofarmacie. Téma disertace je tedy v souladu se současnými trendy výzkumu v tomto oboru. Autor své výsledky opublikoval v mezinárodních impaktovaných časopisech, což se pokládá v exaktních oborech za samozřejmý požadavek kladený na práci doktoranda. Navíc absolvoval zahraniční stáž a některé jeho výsledky tedy vznikly v rámci mezinárodní spolupráce, což hodnotím rovněž velmi pozitivně. Bylo by jistě dobré, kdyby některé z navržených bifunkčních chelátorů či modifikovaných receptorově specifických peptidů připravil autor sám. Vzhledem k tomu, že jeho oborem je radiofarmacie, a nikoliv organická chemie a biochemie, to však nepokládám za žádný nedostatek.

Po formální stránce mám k práci dvě vážnější výhrady. Ta první se týká jazykové stránky disertace. Jistěže je obsah přírodovědně orientované monografie primární. Přesto se domnívám, že není vůbec dobře, toleruje-li se dnes špatný jazyk řady předkládaných disertací jako něco zcela nepodstatného. Precizní formulace myšlenek je základním předpokladem jejich sdílení a jazyk je součástí myšlení. Je škoda, že prakticky na každé stránce disertace lze nalézt nějakou jazykovou chybu, přinejmenším špatnou interpunkci, a po stylistické stránce trpí text bohužel řadou nedostatků včetně četných anglismů v terminologii i větné skladbě. Obraty a výrazy typu „schopnost neukládat se v necílových tkáních“ (str. 16), „naznačit molekuly“ (str. 27), „předorganizace“ (str. 25), „optimálnější“ (str. 35), „fragmenty protilátek ukazují excelentní nádorovou penetraci“ (str. 35), „...což činí diagnostické zobrazování pomocí značených analogů neuropeptidů proveditelné...“ (str. 37), „Vysoká incidence receptorů na glioblastomech dělá tyto

- j) Velmi často označujete vodu, kterou jste k experimentům použil, jako „superčistou“. To je však poměrně neurčitá charakteristika. Mohl byste kvalitu této vody nějak blíže specifikovat? U práce týkající se značení stopovými množstvími radionuklidů je přesná charakteristika rozpouštědel poměrně důležitá.

Disertaci pokládám po obsahové stránce za dobrou a doporučuji ji k obhajobě. Na svých věcných i formálních připomínkách a výhradách nicméně trvám. Byl bych nerad, aby je autor pochopil jako snahu nalézt za každou cenu na jeho práci něco negativního. Nemohu je však zamlčet, protože se domnívám, že soulad formy a obsahu není ještě trapným přežitkem.



Ing. Ondřej Lebeda, Ph.D.

V Řeži 13. května 2008