

## *Posudek oponenta k dizertační práci Ing. Ekateriny Kuklevy*

### *„Carriers of Therapeutic and Diagnostic Radionuclides for Nuclear Medicine“*

Ing. Ekaterina Kukleva vypracovala dizertační práci ve velmi atraktivním výzkumu, moderním oboru nukleární farmacie, kde se v současné době stupňuje jednak výzkum tak i zavádění nových, účinnějších, přesnějších a relevantnějších postupů jak z hlediska diagnostického, tak i terapeutického. Práce je tak velmi aktuální s vědeckým i praktickým dopadem. Práce je psána v anglickém jazyce, dle mého názoru velmi kultivovaně, bez vážnějších chyb a překlepů. Graficky je dobře upravená a jednotlivé kapitoly jsou psány s rozmyslem, řazeny logicky za sebou a poskytují čtenateli komfortní získávání dat a poznatků.

V úvodní části autorka popisuje známé údaje z literatury a zabývá se podstatnými údaji cílící k řešení experimentálního projektu. Velmi podrobně jsou zpracována data o užití radionuklidů v medicíně, následuje popis vlastností a příprav v práci použitého hydroxyapatitu a jeho značení radionuklidy předpokládanými pro výzkum v rámci doktorského projektu. Troufám si říct, že text je zpracován do takové míry, že by klidně mohl posloužit jako část učebnice nukleární medicíny.

Vlastní experimentální část obsahuje obrovské množství výsledků týkajících se jak přípravy vhodného hydroxyapatitu, kde byla podrobně testována jeho struktura metodami instrumentální analýzy, tak i vlastního značení vybranými izotopy  $^{18}\text{F}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  a  $^{223}\text{Ra}$ , kde bylo prováděno značení jak povrchové, tak i interní. Práce byla obohacena o další level testováním azasloučenin vázanými na jadrový hydroxyapatit. Všechny experimenty poskytly zajímavé výsledky a výtěžky značení byly vesměs velmi dobré. Je potěšující, že experimenty byly prováděny i s myšlenkou potenciální praktické aplikace tak, aby byly proveditelné na pracovištích nukleární medicíny. Práce to nebyla zcela jednoduchá, např. při značení Ga, jehož chemické vlastnosti již předurčovaly experimentální potíže, nicméně autorka velmi erudovaně vyřešila i tento problém. U vlastních produktů bylo nutné dále určit jejich chemickou či radiochemickou stabilitu, což bylo elegantně provedeno v různých systémech včetně kravské plasmy, nebo roztoku albuminu v koncentraci odpovídající charakteru lidské plazmy. Je nanejvýš sympatické, že autorka se zamýšlí i nad environmentálními dopady použití radiofarmak, což je důležité z hlediska manipulace s pacienty v nemocnicích a z hlediska nakládání v hospodaření s radioaktivním odpadem. Samotná studie tohoto problému sice není součástí experimentální práce, ale chápu, že to nebylo možné z časových důvodů a kromě toho by to vydalo na další dizertační práci.

Diskuze je velmi obsáhlá a shrnuje, srovnává a diskutuje získané výsledky. Lze z ní snadno určit, co je dílem autorky a co jsou údaje z literatury, se kterými jsou dosažené výsledky srovnávány. Navíc v souhrnu výsledků je jasně definován příspěvek vlastních experimentů a závěrů. Diskuze je doplněna kapitolou o literárních údajích či publikovaných faktech, která upřesňuje podíl autorky na celkových výsledcích a diskuzi. Samozřejmostí už je potom seznam literárních odkazů. Který je velmi obsáhlý a zahrnuje i nejnovější publikovaná data.

K práci bych měl několik dotazů:

- 1) V práci jste používala značení jak na povrchu, tak ve vlastní hmotě nanočástice. Mohla byste posoudit, které z těchto částic jsou výhodnější a pro jaké účely jsou tyto modifikace vhodné?*
- 2) Chemie Ga je poměrně složitá z hlediska speciace při různém pH. Jak jste udržovala či kontrolovala pH při vlastním značení?*
- 3) U komplexů DOTA, TETA apod., vázanými na hydroxyapatit by mě zajímalo, jak jsou azaligandy vázány na hydroxyapatit.*
- 4) Nebylo možné provést stabilitní experimenty i v reálné lidské plazmě? Asi by to dalo ještě relevantnější výsledky.*
- 5) Je některá z Vašich připravených látek vážným adeptem pro klinické testování?*

Dizertační práci Ing. Kuklevy považují za vynikající s výrazným vědeckým i praktickým dopadem. Z výše uvedeného vyplývá, že ***jednoznačně doporučuji předloženou dizertační práci jako podklad pro udělení titulu PhD.***

V Praze, 15.9.2022

doc. Ing. Stanislav Smrček, CSc.