

V Praze dne 2.9.2020

OPONENTSKÝ POSUDEK

na dizertační práci Ing. Petry Suchánkové

„Příprava a *in vitro* studie nosičů ^{223}Ra a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ na bázi nanočástic TiO_2 “

Doktorandská dizertační práce má 118 stran včetně 17 obrázků a 107 literárních citací. Text práce je strukturován dle zvyklostí na několik částí, a to: současný stav poznání (str.19-34), cíl dizertace (str.35), metodika (str.66-76), komentář k souboru publikovaných prací (str.36-50) a závěry(str.51-52). Práce je doplněna souborem předložených publikovaných prací (str.63-118). V textu jsou odkazy na žurnální a monografické práce, v rejstříku autorů jsou úměrně významu zastoupeni zástupci zahraničních i domácích pracovních skupin, kteří se zabývají touto problematikou, rovněž výběr citovaných prací pokrývá celou probíranou oblast.

Práce je kvalitně vytištěna, obrázky jsou dobře čitelné, tabulky jsou přehledné a srozumitelně dokumentují rozsah zpracovaného souboru. Dizertace je sepsána dobrou češtinou. Práce je věnována přípravě nanočástic na bázi oxidu titaničitého a jejich charakterizaci. Motivem práce bylo přispět ve výzkumu nových radiofarmak zejména pro alfa terapeutické radionuklidy. Pro vlastní využití byla použita metoda hydrolýzy tetrabutyl orthotitanátu v propan-2-olu, stanoven vzájemný poměr 1:4. Dále byla potvrzena velikost nanočástic pod 20 nm a pomocí acidobazické titrace byly stanoveny celkové koncentrace povrchových funkčních skupin. Sorpční experimenty s ^{223}Ra byly prováděny při různých pH 2-12 v Britton-Robinsonově pufru a byl sledován výtěžek sorpce ^{223}Ra na nTiO_2 pro jednotlivé hodnoty pH. Jako nejvýhodnější pro potřeby NM autorce vyšlo pH 6-8 k dosažení 90% sorpce. Data byla podpořena modelováním, především modelem CEM se zapojením do sorpce funkčních skupin typu edge i layer site. V následných měřeních byly hledány metody s vysokým výtěžkem značení, a to jednak povrchovou sorpcí radionuklidu na již připravený nTiO_2 a inkorporací radionuklidu přímo do struktury nTiO_2 . Autorka využila dvou radionuklidů, diagnostického radionuklidu $^{99\text{m}}\text{Tc}$ a terapeutického radionuklidu ^{223}Ra pro možnost teranostického přístupu pro personalizovanou medicínu. V obou způsobech značení výtěžky značení se pohybovaly nad 97%, což korespondovalo s dříve sledovanými výtěžky značení u sorpčních experimentů s ^{223}Ra ; rozdíly byly minimální. Součástí práce pro výzkum nového radiofarmaka byla provedena studie *in vitro*. V rámci stabilitních studií bylo zvoleno 5 matic a bylo sledováno uvolňování aktivity v čase. Nejvyšší uvolněná aktivita byla u $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -NPs, kde se pohybovala pod 15% po 31 hodinách od značení u vzorků inkorporací radionuklidu v hovězí krevní plazmě. V případě dlouhodobé stabilitní studie byla nejvyšší uvolněná aktivita v hovězím krevním séru, kde se pohybovala okolo 3% pro přibližně 5 poločasech přeměny ^{223}Ra . Nejnižší uvolněné

aktivity byly sledovány ve fyziologickém roztoku. Ze závěru práce vyplývá, že pro obě metody značení i pro oba studované radionuklidy bylo uvolňování aktivity z nanočástic v čase nízké a připravený materiál je vhodným kandidátem jako nosič radionuklidů pro nukleární medicínu.

Radionuklidová terapie je významnou léčebnou alternativou, zejména u onkologických onemocnění, kde využívá biologických účinků ionizujícího záření emitovaného radionuklidu. Pozornost kliniků je upřena zejména na zavádění nových terapeutických radiofarmak do klinické praxe. Při správném použití radionuklidové terapie je dosaženo velmi dobrých léčebných výsledků při minimalizaci poškození zdravé tkáně, protože léčba je zacílená pouze na nádorové struktury. Teranostický přístup, při kterém je využíván pro diagnostické i léčebné účely buď radionuklid emitující gama i částicové záření nebo dvou různých radioizotopů jednoho prvku či dvou radioizotopů odlišných prvků, je v současné době nesmírně aktuální. Tato dizertační práce svým zaměřením na přípravu anorganického nanočásticového nosiče na bázi oxidu titaničitého a studium jeho vlastností značnou mírou přispívá ve studiu nových nosičů vhodných pro terapii v nukleární medicíně.

Dotazy

Mám pouze jeden praktický dotaz: je zřejmé že použití alfa radionuklidů přináší kromě očekávaného léčebného ovlivnění nádorové tkáně i nežádoucí efekt ozáření a radiační zátěže okolní zdravé tkáně ze záření pocházející z beta- zářičů jakožto dceřiných radionuklidů uvolněných do organismu. Výběr vhodného nosiče pro alfa radionuklidy je tedy klíčový. Jistou perspektivou je využití anorganických nanočásticových modelů. Mohla byste shrnout jejich přednosti, popř. nevýhody oproti organickým nosičům, které jsou v současné době většinou využívány?

Závěr

Dizertační práce Ing. Petry Suchánkové je sepsána srozumitelně a přehledně, nemám k ní žádných vážnějších výhrad. Z dizertační práce i z předložených publikovaných prací v recenzovaných časopisech je zřejmé, že autorka dokonale ovládá vědecké metody práce a á dostatečné teoretické a praktické znalosti. Dizertační práce, dle mého soudu, splňuje beze zbytku podmínky stanovené podle § 47 VŠ zákona 111/98 Sb., a proto doporučuji komisi pro obhajoby doktorských dizertačních prací v studijním oboru jaderná chemie, aby Ing. Petře Suchánkové byla udělena vědecká hodnost Ph.D.

prof. MUDr. Petr V