

Posudek oponenta na bakalářskou práci Marie Balkové Značení konstruktů chelátor-polymer-protilátka/peptid izotopy mědi

Bakalářská práce slečny Balkové je zaměřena na problematiku z oboru radiofarmacie, značení pokročilých konstruktů izotopy mědi, konkrétně Cu-61 a Cu-64 a optimalizaci metody pro analýzu značených konstruktů.

Bakalářská práce o rozsahu asi 50 číslovaných stran včetně příloh je rozčleněna klasicky a doplněna seznamem citované literatury čítajícím 44 citací. V teoretické části autorka diskutuje problematiku pozitronové emisní tomografie, možnosti využití radioizotopů mědi v nukleární medicíně, jak pro účely diagnostiky tak terapie, dále rozvíjí pojem teranostika a možnosti přípravy značených sloučenin, konkrétně značení radiokovy, přičemž se zaměřuje na značení pomocí bifunkčních chelátorů. V závěru shrnuje principy kontroly kvality preparátů radionuklidů a značených sloučenin. Kladně hodnotím nezvyklé zapojení poznámek pod čarou u některých lékařských termínů.

V experimentální části se bakalantka zaměřuje na kontrolu kvality preparátu Cu-64 a následně značení 3 konstruktů chelátor-polymer-protilátka/peptid pomocí Cu-61 a Cu-64 a analýze označených i studených konstruktů pomocí HPLC. Výsledky jsou doplněny rozsáhlou přílohou s detailním popisem konstruktů (Příloha A) a daty z HPLC analýzy (Příloha B). V diskuzi a závěru autorka kriticky hodnotí dosažené výsledky a nabízí možnosti vylepšení pro další fáze výzkumu. S ohledem na to, že bakalantka odevzdala práci ve stejné podobě už před více než rokem, bych čekala, že některé nedořešené otázky experimentální práce se podaří v novém vydání alespoň částečně dořešit.

V práci je pouze několik stylistických a gramatických chyb a nedostatků. Některé větné celky působí lehce krkolomně, jako např.: Pořád zde je pomalé značení; menší dolet zářiče... a některé až lehce poeticky, např. měď⁶⁷ je nejdéle žijící měděný radionuklid apod. Některé zkratky zcela chybí v seznamu zkratk, např. DOTATOC, ASSM, ATSE, apod. Vhodné by rovněž bylo sjednocení zápisu značených sloučenin, jako je ⁶⁸Ga-DOTATOC, ⁶¹Cu-TETA. V literatuře je možné se setkat s více možnostmi zápisu, ale v práci by bylo dobré dodržovat jednotný formát. Žádný z těchto nedostatků však výrazně nevadí porozumění textu.

K faktické stránce práce mám jen několik poznámek:

1. Na straně 22, kde uvádíte požadavky kladené na radionuklidy a sloučeniny za účelem vytvoření teranostického páru. Všechny požadavky jsou uvedeny správně, ale zcela opomíjíte fakt, že daná sloučenina musí být především značitelná oběma radionuklidy.
2. Na straně 22 rovněž uvádíte příklady cílení radiofarmaka do požadovaného orgánu: Píšete, že mezi nejoblíbenější strategie cílení patří použití nosiče s vysokou afinitou k cílovému orgánu a jako příklad uvádíte jód nebo stroncium. V těchto případech se ale nejedná o nosiče, které mají vysokou afinitu k cílovému orgánu, ale o samotné ionty radionuklidu, které se na základě svých fyzikálněchemických vlastností vychytávají tam, kde se vychytávají.
3. Občas píšete pouze přeměna β v případech, kdy hovoříte o terapii a zcela zřejmě se musí jednat o přeměnu β^- (strana 17 a 25).
4. Rozpadové schéma mědi-67 na straně 26 je poměrně úsporné, až do té míry, že zde zcela chybí diskutovaná přeměna β^- .

5. V kapitole 1.3 týkající se nosičů radioizotopů mědi obšírně popisujete v literatuře diskutované chelátory a konstrukty, ale kromě odkazu na Přílohu A zde není vůbec řeč o konstruktech, které jste značila vy sama. Jedná se v kontextu pochopení celé práce o poměrně zásadní informaci. Navíc v Příloze A je u konstruktu RAM 14 chelátor zapsaný pouze formou zkratky ME064-2. Bylo by vhodné uvést chemickou strukturu chelátoru.

Dále prosím autorku o odpovědi na následující otázky:

1. Na straně 24 hovoříte o tom, že nevýhodou Cu-64 je při klinickém použití sekundární emise. Co tím myslíte?
2. V teoretické i experimentální práci hovoříte o radionuklidové a radiochemické čistotě. Nicméně z obou částí je lehce patrná Vaše nejistota v rozlišení těchto dvou pojmů. Mohla byste mi tyto pojmy znovu osvětlit?
3. V experimentální části hovoříte o stanovení kvality a čistoty preparátu Cu-64, kdy jste ke kontrole preparátu použila značení různě selektivních chelátorů a metodu TLC. Ověřovala jste tak radionuklidovou či radiochemickou čistotu/chemickou formu mědi? Podstata této zkoušky není z textu zcela zřejmá a výraz radionuklidová/radiochemická čistota je několikrát zaměněn. Můžete osvětlit danou metodu a výsledky z ní plynoucí? Jaké radiochemické a radionuklidové nečistoty byste v preparátu očekávala?
4. Druhým použitým radionuklidem byla Cu-61. V experimentální části však nejsou žádné údaje o původu tohoto radionuklidu. Proč nebyly zkoušky kvality prováděny i u tohoto radionuklidu?
5. Jakým způsobem jste optimalizovala analýzu připravených konstruktů na HPLC. Hovoříte o použití dvou chromatografických kolon, z nichž jedna se ukázala pro analýzu jako vhodnější. Došlo i k jiným optimalizačním krokům?
6. V diskuzi jako příčinu neúspěšného značení pomocí Cu-61 uvádíte stáří značených konstruktů, ale vzhledem k tomu, že o původu samotného radionuklidu není nic známo, nemůže být problém spíše zde?

Závěrem konstatuji, že předložená práce splňuje všechny náležitosti a požadavky kladené na tento typ prací, a proto ji doporučuji k obhajobě a po zodpovězení výše uvedených otázek tak hodnotím známkou **B – velmi dobře**.

V Praze 18.1.2022

Ing. Kateřina Fialová