INSTITUTE OF MACROMOLECULAR CHEMISTRY

Institute of Macromolecular Chemistry, CAS
Department of Supramolecular Systems and Self-association Processes
Heyrovsky Sq. 1888/2, 162 00 Prague 6, Czech Republic
E-mail: mhruby@centrum.cz

Posudek na doktorskou dizertační práci Ing. Michala Sakmára „Příprava a studium nanonosičů ^{225}Ac a ^{223}Ra pro cílenou alfa terapii"

Doktorská dizertační práce Ing. Michala Sakmára „Příprava a studium nanonosičů ^{225}Ac a ^{223}Ra pro cílenou alfa terapii" se zabývá využitím anorganických nanočástic jako nosičů radionuklidů ^{223}Ra a ^{225}Ac v cílené alfa terapii (TAT) pro zlepšení léčby nádorů přesným zacílením na nádorové buňky při minimálním poškození zdravé tkáně. Studie se zaměřila na nanočástice HAP, TiO_2, ZrP a SPIONs, přičemž jako nejúčinnější z hlediska radiochemického výtěžku byly identifikovány nanočástice TiO_2. Studie stability v různých biologických tekutinách ukázaly, že zatímco mateřské radionuklidy zůstávají relativně pevně vázány na nosič, značná část dceřiných atomů z nosičů uniká. Tento trend přetrvával v různých koncentracích nanočástic a byl potvrzen biodistribučními experimenty na myších, které prokázaly rozsáhlý únik dceřiných atomů do orgánů, jako jsou ledviny a jejich následné vyloučení do moči. Tato zjištění zdůrazňují význam sledování chování dceřiných atomů v nových radiofarmakách, protože jejich únik by mohl negativně ovlivnit výsledky léčby.

Práce je přehledná, zajímavá, představuje významný pokrok v rozvoji vysoce aktuálního tématu radioterapie pomocí alfa zářičů a její úroveň je celkově vynikající. Metodika je volena adekvátně a experimenty vedly ke splnění předsevzatých cílů. Množství a kvalita publikačních výstupů (5, z toho 3 prvoautorské) je plně postačující. K práci mám jen pár spíš komentářů a dotazů než výtek, které nijak nesnižují celkově excelentní kvalitu práce:

1) Proč je název práce v češtině když další vlastní text je pak slovensky?
2) Jaký je zhruba dolet odraženého atomu v matrici nanočástice (TiO_2 atd.) ve srovnání s velikostí nanočástic? To je dost důležité kvůli stabilitě setrvání dceřiných nuklidů v nanočástici. V práci je jen údaj pro vodu (cca 100 nm).
3) Myslíte, že pro urychlení vyloučení dceřiných nuklidů vystřelených z nanočástic močí a omezení jejich nežádoucí redistribuce např. do kostry by šlo použít podání např. edetátu sodno-vápenatého, chelatačního činidla používaného při terapiích otrav těžkými kovy jako je právě olovo (konstanta stability EDTA-Pb^{2+} je $10^{18,0}$ oproti EDTA-Ca^{2+} kde to je $10^{10,7}$) nebo vizmut (konstanta stability EDTA-Bi^{3+} je $10^{27,8}$)? Předpokladem je samozřejmě pevná vazba nuklidů v nanočástici.
4) Uvažovali jste i o použití organických nosičů jako je třeba alginátové nanogely? Konstanta stability s kovy alkalických zemin u něj roste s jejich velikostí, takže např. komplex s Ba^{2+} je významně stabilnější než s Ca^{2+}.
5) Co toxicita/karcinogenita TiO_2 a biodegradabilita i ostatních použitých nanočástic?
6) Str. 25 dole: Předpokládám, že šlo o ozařování protony, nikoliv pozitrony.
7) Str. 39 kapitola 2.3.1: Efektů ovlivňujících biologické chování nanočástic je více a možná bylo dobré je rozvést podrobněji, např. efekt geometrie (aspect ratio), povrchového náboje atd.

Závěrem konstatuji, že **práce splňuje všechny předpoklady stát se podkladem k udělení titulu Ph.D. Ing. Michalu Sakmárovi a doporučuji ji k obhajobě.**

INSTITUTE OF MACROMOLECULAR CHEMISTRY

Institute of Macromolecular Chemistry, CAS
Department of Supramolecular Systems and Self-association Processes
Heyrovsky Sq. 1888/2, 162 00 Prague 6, Czech Republic
E-mail: mhruby@centrum.cz

V Praze 18. července 2024

Prof. Mgr. Martin Hrubý, Ph.D., DSc.
Ústav makromolekulární chemie AV ČR, v.v.i.