

### Posudok

na dizertačnú prácu Ing. Michala Sakmára: "Príprava a studium nanonosičů  $^{225}\text{Ac}$  a  $^{223}\text{Ra}$  pro cílenou alfa terapii " vypracovanej pod vedením školiteľa doc. RNDr. Jána Kozempla, Ph.D.

Predložená dizertačnej práca je napísaná na 148 stranách. Obsahuje 7 kapitol.

Dizertačná práca sa venuje príprave nanonočastíc viacerých anorganických materiálov, ich značeniu s  $^{225}\text{Ac}$  a  $^{223}\text{Ra}$ , štúdiom ich stability v rôznych roztokoch, štúdiom biodistribúcie označených nanočastíc  $^{223}\text{Ra}@TiO_2$  a  $^{225}\text{Ac}@TiO_2$  a uvoľnených dcérskych produktov vo vybraných orgánoch po intravenózne aplikácii.

**Ciele dizertačnej práce** sú formulované v kapitole 3. v piatich bodoch.

Cieľmi projektu boli:

1. Príprava a charakterizácia použitých nanomateriálov
2. Značenie vybraných nanočastíc  $TiO_2$ , HAp,  $\alpha$ -ZrP a SPION s rádionuklidmi  $^{225}\text{Ac}$  a  $^{223}\text{Ra}$ .
3. Sledovanie stability značených nanočastíc  $^{223}\text{Ra}@TiO_2$  a  $^{225}\text{Ac}@TiO_2$  vo vybraných biologických prostrediach fyziologického roztoku, krvného séra, krvnej plazmy, 5% roztoku albumínu počas doby 48 hod.
4. Sledovanie závislosti uvoľnenej aktivity značených nanočastíc  $TiO_2$   $^{223}\text{Ra}$ ,  $^{225}\text{Ac}$  v čase na koncentrácii 1 mg/ml -10  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , spôsobu separácie nanočastíc a ich dcérskych produktov ( $^{211}\text{Pb}$ ,  $^{211}\text{Bi}$  resp.  $^{221}\text{Fr}$  a  $^{213}\text{Bi}$ ). Porovnať spôsob separácie pevnej fázy od kvapalnej metódami dialýzy a centrifugácii.
5. Biodistribučné štúdie na myšom modeli nanočastíc  $^{223}\text{Ra}@TiO_2$  a  $^{225}\text{Ac}@TiO_2$  a uvoľnených dcérskych produktov vo vybraných orgánoch po intravenózne aplikácii.

**Téma dizertačnej práce je aktuálna.** Tematicky sa venuje vývoju značených nanočastíc vybraných anorganických materiálov alfa rádionuklidmi  $^{223}\text{Ra}$  a  $^{225}\text{Ac}$ , ktoré sú vhodné pre cielené podávanie liečiv. Cílená rádionuklidová terapia je v ostatných rokoch na vzostupe. Je to dôsledok úspešných liečebných aplikácií už schválených liečiv LUTATHERA ( $^{177}\text{Lu}$  dotatate) a PLUVICTO ( $^{177}\text{Lu}$  PSMA). Rádiofarmaká pre terapeutické účely značenými s alfa žiaričmi okrem  $^{223}\text{RaCl}_2$  (XOFIGO) ešte nie sú registrované v agentúrach EMA alebo FDA. V literatúre je už veľa prác zameraných na využitie alfa žiaričov pre liečebné účely ako sú  $^{225}\text{Ac}$ ,  $^{227}\text{Th}$ ,  $^{213}\text{Bi}$ ,  $^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$ ,  $^{211}\text{At}$  a  $^{149}\text{Tb}$ . Z uvedených alfa žiaričov sa ako najperspektívnejší javí  $^{225}\text{Ac}$ , kde už prebieha, alebo bolo ukončených 22 klinických štúdií.

Pre dosiahnutie cieľov vytýčených v dizertačnej práci doktorand použil **vhodné experimentálne techniky a metódy charakterizácie nanočastíc HAp, SPIONs,  $\alpha$ -ZrP, a TiO<sub>2</sub>**, ako sú veľkosť častíc (hydrodynamický priemer) a  $\zeta$ -potenciál. Pripravené nanočastice boli charakterizované pomocou techník FT-IR, XRPD a TEM. Nanočastice boli značené s <sup>223</sup>Ra a <sup>225</sup>Ac a výtlačky značenia boli vyhodnotené meraním aktivity pomocou ionizačnej komory Curiementor a gama spektrometrie s polovodičovým detektorom HPGE. Sledovala sa stabilita nanočastíc značených alfa rádionuklidmi <sup>223</sup>Ra a <sup>225</sup>Ac vo vybraných biologických prostrediach, v závislosti na ich koncentrácii a spôsobe separácie nanočastíc pevnej fázy od kvapalnej pomocou dialýzy alebo centrifugácie.

**Významným prínosom práce pre ďalší rozvoj vedy** je štúdium biodistribučných experimentov na myšom modeli a zistenie, že aktivity <sup>211</sup>Pb (pochádzajúceho z rozpadu <sup>223</sup>Ra) a <sup>213</sup>Bi (rozpad <sup>225</sup>Ac) pomocou krvi sa môžu distribuovať mimo pôvodného nosiča. Počas 24 hod. bolo nameraných až 20 % ID/g voľného <sup>213</sup>Bi/<sup>211</sup>Pb v obličkách a následne v moči až 30 % ID/g. Z týchto meraní vyplýva, že dcérske rádionuklidy sa môžu v značnej miere uvoľňovať z pôvodných nosičov a putovať v tele po vlastných biologických dráhach. Osud premenových produktov materských alfa žiaričov používaných pri TAT sa v niektorých prácach nie vždy berú do úvahy. Kvôli relatívne krátkej dobe polpremeny dcérskych rádionuklidov v premenovom rade, niektorí výskumníci ignorujú biokinetiku jednotlivých dcérskych rádionuklidov a predpokladajú, že sa rozpadajú na mieste materského rádionuklidu. Uvoľnenie dcérskych rádionuklidov z pôvodného nosiča a ich transport do necielených orgánov pomocou krvi, môže spôsobovať liečeným pacientom nežiaduce účinky, prípadne vyvolávať sekundárne nádory.

Za záruku správnosti použitých metodík a interpretácie a kvality zistených výsledkov je možné brať do úvahy skutočnosť, že výsledky práce boli publikované v renomovaných časopisoch, kde prešli recenziou. V práci je prezentovaných 5 publikácií, z čoho jedná je veľmi podrobný prehľad značenia nanomateriálov určených pre biomedicínsku aplikáciu. Ďalšie 3 články sú vedeckého zamerania, taktiež publikované v zahraničných renomovaných vedeckých časopisoch, citovaných v databázach SCOPUS a WEB of Science. Piaty článok bol odovzdaný na publikáciu v zahraničnom renomovanom vedeckom časopise „Nuclear Medicine and Biology“.

**Dizertačná práca je napísaná jasne, odborne, s dobrou grafickou úpravou.** V práci sú len menšie chyby spôsobené nepozornosťou autora akými sú napríklad pri indexovaní dokumentu, kde sa nedodržala postupnosť kapitol. Po kapitolách 2.5 sa pokračovalo kapitolami 2.3 atď., Kapitola 5. má nasledovať po Kapitole 4.5., na str.14 TiO<sub>2</sub>-TiO<sub>2</sub>, na str. 24

„Priaznivejšie pre rutinnú výrobu je použitie pozitronov (16 MeV)<sup>44</sup> – nie pozitronov, ale protónov, str. 40 klírens injikovaného rádia.

Dizertačná práca Ing. Michala Sakmára svedčí o dobrej orientácii v uvedenej oblasti.

**Ciele dizertačnej práce považujem za splnené v celom rozsahu.**

K práci mám nasledovné otázky:

1. Aká je minimálna aktivita  $^{223}\text{Ra}$  a  $^{225}\text{Ac}$ , ktorá sa dá namerať použitím ionizačnej komory (IK) Curiementor a prečo sa stanovovali výtázky značenia  $^{223}\text{Ra}$  a  $^{225}\text{Ac}$  na  $\alpha$ -ZrP pomocou IK a nie meraním pomocou gama spektrometra?
2. Kde sa perspektívne môžu aplikovať študované značené nanočastice alfa rádionuklidmi v nukleárnej medicíne.
3. Aká je výhoda značených nanočastíc v nukleárnej medicíne oproti už v súčasnosti využívaným TRT na princípe selektívnych peptidov ( PSMA) a značených protilátok?
4. Je možné použiť kompartmentové modely na stanovenie absorbovanej dávky na základe biodistribúcie dcérskych rádionuklidov  $^{223}\text{Ra}$  a  $^{225}\text{Ac}$  a určiť príspevok od každého rádionuklidu premenového radu na základe ich vlastnej biokinetiky?

Dizertačná práca **splnila vytýčené ciele** uvedené v zadaní práce. Priniesla nové poznatky v oblasti prípravy, značenia nanočastíc alfa rádionuklidmi a k štúdiu cielenej alfa terapie v nukleárnej medicíne.

Pretože dizertačná práca spĺňa všetky požiadavky kladené na tento typ práce, odporúčam ju k obhajobe a navrhujem, aby po úspešnej obhajobe Ing. Michala Sakmára bola udelená vedecko-akademická hodnosť "Philosophiae doctor" (skratka „PhD“).

V Bratislave dňa 5.8.2024

Prof. RNDr. Pavol Rajec, DrSc.