

Łódź, 03 listopada 2021 r.

Ocena pracy doktorskiej zatytułowanej „Badania przedkliniczne *in vitro* i *in vivo* nanozeolitu NaH funkcjonalizowanego przeciwciałami anti-PSMA i znakowanego radioizotopem radu jako potencjalnego radiofarmaceutyku dla celowanej terapii raka stercza” wykonana przez mgr Malwinę Czerwińską pod kierunkiem Pani prof. dr hab. Anny Lankoff i Pana prof. dr hab. Aleksandra Bilewicza.

Przedstawiona do oceny praca stanowi nowatorskie podejście do terapii nowotworów prostaty, które jak Doktorantka wskazuje, należą do najczęściej wykrywanych nowotworów u mężczyzn. Choć nowotwory te, cytując za Doktorantką, mogą być skutecznie leczone, to jednak u 30-50% pacjentów dochodzi powstania oporności na stosowane terapie. Dlatego też istotnym elementem w diagnostyce i leczeniu jest wybór celu molekularnego, które Pani mgr Malwina Czerwińska opisuje w oparciu o najnowsze doniesienia piśmiennictwa.

W dalszej części rozprawy doktorantka przedstawia ligandy ukierunkowane na receptor PSMA w terapii celowanej, aby wreszcie opisać radionuklidy stosowane w terapii raka stercza.

W dysertacji Pani mgr Malwina Czerwińska zwróciła uwagę na rolę różnego rodzaju nanocząstek związanych z radioizotopami, w poszukiwaniu radiofarmaceutyków ukierunkowanych na receptor PSMA. Nie umknęło uwadze Doktorantki, że do opracowania radiobiokoniugatów ukierunkowanych na receptor PSMA mogą być zastosowane nanocząstki nieorganiczne odporniejsze na zmianę struktury, co powinno skutkować trwalszym wiązaniem radionuklidów.

W rozważaniach, w części teoretycznej, mgr Malwina Czerwińska, zakłada, że do immobilizacji szczególnie radu, nadają się nanozeolity ze względu ich selektywność względem wybranych jonów, łatwość ich funkcjonalizacji, możliwość kontroli ich wielkości podczas syntezy, zdolność do wymiany jonowej, stabilność w wysokich temperaturach oraz, co nie jest bez znaczenia, niski koszt wytwarzania.

Ważnym fragmentem pracy jest opis różnorodnych struktur jako potencjalnych chelatorów radu (np. DOTA, DTPA), które niestety mogłyby ulegać destrukcji pod wpływem energii odrzutu nuklidów pochodnych. Innym potencjalnym rozwiązaniem była enkapsulacja w liposomach.

Analiza piśmiennictwa doprowadziła Doktorantkę do wniosku, że konieczne jest poszukiwanie struktur prowadzących do trwałej immobilizacji radu i jego radionuklidów pochodnych.

Nanocząstki nieorganiczne stanowią kolejną grupę związków skupiającą uwagę Doktorantki z uwagi na fakt skuteczniejszego unieruchomienia radu w sieci atomowej.

Po charakterystyce zeolitów, w przedstawionej pracy znajduje się szczegółowy opis izotopów radu, ich właściwości fizykochemicznych jak i zastosowania w terapii.

Gruntowne przygotowanie teoretyczne Doktorantki pozwoliło na zaprojektowanie potencjalnego radiofarmaceutyku opartego na radiobiokoniugacie opartym na nośniku

neozelitowym modyfikowanym powierzchniowo, funkcjonalizowanym przeciwciałami anti-PSMA D2B i znakowanym radionuklidem ^{223}Ra .

Mgr Malwina Czerwińska zaprojektowała w kilku logicznych etapach składających się z syntezy nanocząstek zeolitowych, ich znakowania izotopem ^{223}Ra oraz badaniu stabilności po wyznakowaniu, optymalizacji procesu modyfikacji powierzchni oraz przyłączenie przeciwciał monoklonalnych do zmodyfikowanej powierzchni nanozeolitu. Wszystkim etapom towarzyszyła bardzo skomplikowana analiza fizykochemiczna otrzymanych związków.

W ostatnim etapie pracy mgr Malwina Czerwińska badała *in vitro* aktywność biologiczną uzyskanych związków uwzględniając ich cytotoksyczność i immunotoksyczność.

Należy mocno zaakcentować szeroką wiedzę Doktorantki począwszy od zagadnień chemii ogólnej do zagadnień badań biologicznych.

Wykorzystanie tej wiedzy zaowocowało bardzo ważnymi badaniami, które doprowadziły do szeregu wniosków, z których przytoczę kilka.

1. Zoptymalizowana synteza zeolitu pozwala na uzyskanie produktu o silnie rozwiniętej powierzchni właściwej.
2. Opracowanie warunków kalcynacji zeolitu wpływa na wydajność znakowania izotopem ^{223}Ra i zwiększenie powinowactwa sorpcyjnego.
3. Opracowanie wysokiego stopnia przyłączenia związku silanowego do zsyntezowanego zeolitu.
4. Modyfikacja powierzchni zoptymalizowanego zeolitu powoduje zwiększenie retencji radionuklidu.
5. Opracowanie sposobu przyłączania przeciwciał monoklonalnych daje biokoniugaty, w których na jedną cząstkę zeolitu przypada 50-100 cząstek przeciwciał.
6. Otrzymany radiobiokoniugat wiąże się specyficznie do receptorów PSMA i wykazuje aktywność radiotoksyczną wyższą od $^{223}\text{RaCl}_2$.

W mojej opinii wykonane badania znajdują się w czołówce badań poszukujących skutecznych terapii nowotworu stercza.

Przedstawiona do oceny praca stanowi wyczerpujące źródło informacji dotyczące podjętych badań, a na uwagę zasługuje doskonała znajomość i najnowszego piśmiennictwa. Praca jest przygotowana starannie, a skomplikowane zagadnienia są opisane jasno.

Należy także zaznaczyć, że materiał zawarty w przedstawionej dysertacji został opublikowany w czasopiśmie o wysokiej wartości IF.

Z uwagi na wszystkie zalety pracy wnoszę do Rady Naukowej Instytutu o wyróżnienie Rozprawy wykonanej przez Panią mgr Malwinę Czerwińską.