

Łódź, 23 września 2018 r.

Ocena pracy doktorskiej zatytułowanej „Biokoniugaty nanocząstek złota jako nośniki ^{211}At w celowanej alfa terapii” wykonana przez mgr chemii Łucję Dziawer pod kierunkiem prof. dr hab. Aleksandra Bilewicza

Przedstawiona do oceny praca jest istotnym wkładem do nauk farmaceutycznych i podejmuje bardzo ważny problem celowanej terapii przeciwnowotworowej.

Choroby nowotworowe, obok chorób układu sercowo-naczyniowego są tymi, które powodują największą umieralność.

Radiofarmaceutyki zawierające emitery promieniowania alfa o selektywnym powinowactwie do komórek nowotworowych byłyby idealnymi, skutecznymi lekami w walce z tą chorobą.

Doktorantka na 110 stronach przygotowanej rozprawy opisuje w bardzo profesjonalny sposób radiofarmaceutyki, następnie nanostruktury stosowane w farmacji i medycynie oraz farmakokinetykę nanocząstek. Znaczącą część pracy stanowi część eksperymentalna, a na podkreślenie zasługuje zamieszczone aktualne i bardzo obszerne piśmiennictwo.

Doktorantka wykazała się umiejętnościami syntetycznymi zarówno radioizotopów, nośników oraz biokoniugatów. W wyniku przeprowadzonych eksperymentów mgr Łucja Dziawer zsyntezowała 5 różnych nanocząstek metali o potencjalnym powinowactwie do nich radionuklidu ^{211}At . Strukturę uzyskanych nanocząstek potwierdzono transmisyjną mikroskopią elektronową i techniką dynamicznego rozpraszania światła. Opracowana metoda znakowania nanocząstek złota radionuklidem ^{211}At daje wysoką wydajność znakowania i stabilność uzyskanych połączeń.

W następnym etapie Doktorantka opracowała syntezę biokoniugatów pochodnych nanocząstek złota z substancją P(5-11) oraz z trastuzumabem. Opracowana metoda pozwala na skuteczne przyłączenie biomolekuł do nanocząstek.

Połączenia te przeprowadzono następnie w pochodne ^{211}At , co doprowadziło do uzyskania odpowiednich radiobiokoniugatów o wysokiej stabilności.

Uzyskane połączenia poddano odpowiednio badaniom cytotoksyczności w stosunku do linii komórkowych SKOV-3 (receptor HER-2) oraz (T98G) wielopostaciowego glejaka ludzkiego.

Wykonane badania doprowadziły do uzyskania potencjalnych radiofarmaceutyków zawierających astat 211. Jest to bardzo duże osiągnięcie, jednak przed Doktorantką jest

ogromne wyzwanie mianowicie "pokonanie" farmakokinetyki. Pani mgr Łucja Dziawer w swojej dysertacji opisuje badania doktora Przemysława Koźmińskiego, który stwierdził, że po podaniu dożylnym radiobiokoniugatu (jodu 131 z bevacizumabem) o potencjalnym powinowactwie do guza, preparat ten pojawił się jedynie w płucach, śledzionie i w wątrobie. Tak reaguje organizm na ksenobiotyki i czyni wszystko, aby się tych związków pozbyć. W zależności od drogi podania związek jest eliminowany drogami żółciowymi, po przedostaniu się do krwioobiegu przez nerki, znaczna część łączy się z białkami.

Doktorantka uzyskała efekt farmakodynamiczny – związki są aktywne, ale mamy problem dostarczenia ich do miejsca, w którym powinny działać. Jest cała grupa proleków czyli związków, które dopiero po dotarciu do miejsca działania są aktywowane z reguły enzymatycznie i uwalniają lek. Mgr Łucja Dziawer sugeruje zastosowanie otrzymanych związków w brachyterapii, co jest w mojej opinii obiecujące, ale może warto pomyśleć jak zmodyfikować struktury, aby były bardziej odporne na metabolizm czy eliminację.

Pragnę podkreślić bardzo dobrą znajomość biochemii w obszarze, w którym się porusza Doktorantka, co wymagało pogłębionych studiów z zakresu nauk farmaceutycznych i medycznych.

Umieszczony na początku dysertacji przegląd piśmiennictwa jest gotowym materiałem do opublikowania, traktującym o zastosowaniu nanotechnologii w medycynie i farmacji.

Podsumowując, przedstawioną do oceny pracę oceniam bardzo wysoko, wyniki badań zostały w zasadzie opublikowane oraz opatentowane.

Kilka drobnych potknięć w przygotowanym tekście nie mają znaczenia dla wysokiego poziomu dysertacji. Praca spełnia wymagania Ustawodawcy, a tematyka, sposób opracowania wyników i gruntowna znajomość nanotechnologii, radiofarmacji i umiejętność wykorzystania tej wiedzy stawia wykonaną pracę w czołówce prac doktorskich i dlatego składam wniosek do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu Chemii i Techniki Jądrowej o wyróżnienie.

KIEROWNIK
Katedry Chemii Farmaceutycznej
i Zakładu Chemii Farmaceutycznej,
Analizy Leków i Radiofarmacji
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi



Prof. dr hab. n. farm. Elżbieta Mikuljuk-Olasik