



UNIwersytet
Warszawski

Wydział Fizyki

WYDZIAŁ
FIZYKI

dr hab. Agnieszka Korgul, prof. UW
Zakład Fizyki Jądrowej
Instytut Fizyki Doświadczalnej

Warszawa 15.10.2025 r.

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Emilii Majki zatytułowanej
„Pegylowane nanocząstki złota pokryte radionuklidami $^{197\text{m}/197}\text{Hg}$ –
nowe podejście do terapii elektronami Auger potrójnie ujemnego
nowotworu piersi i glejaka wielopostaciowego”**

Rozprawa doktorska mgr Emilii Teresy Majki pt. „Pegylowane nanocząstki złota pokryte radionuklidami $^{197\text{m}/197}\text{Hg}$ – nowe podejście do terapii elektronami Auger potrójnie ujemnego nowotworu piersi i glejaka wielopostaciowego” została przygotowana w Szkole Doktorskiej Narodowego Centrum Badań Jądrowych oraz w Instytucie Chemii i Techniki Jądrowej w Warszawie, w Centrum Radiochemii i Chemii Jądrowej, pod kierunkiem dr hab. inż. Agnieszki Majkowskiej-Pilip, prof. IChTJ. Praca powstała w ramach badań finansowanych m.in. ze środków Narodowego Centrum Nauki (grant PRELUDIUM 20) oraz stypendium Fulbright Junior Research Award realizowanego na Duke University w Stanach Zjednoczonych, co podkreśla zarówno międzynarodowy charakter badań, jak i ich wysoką rangę naukową.

Recenzję opracowano zgodnie z wymogami ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018, poz. 1669 z późn. zm.), w której określono, że rozprawa doktorska powinna stanowić oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, wykazywać pogłębioną wiedzę w danej dyscyplinie naukowej oraz potwierdzać umiejętność samodzielnego prowadzenia badań naukowych.

Praca mgr Emilii Teresy Majki jest bardzo obszernym, interdyscyplinarnym opracowaniem naukowym, łączącym elementy radiochemii, chemii medycznej, biologii komórkowej oraz fizyki jądrowej. Wyróżnia się nie tylko zakresem przeprowadzonych badań, ale także wysokim poziomem analizy teoretycznej i dbałością o szczegóły metodologiczne.

Tematyka rozprawy dotyczy jednego z największych współczesnych wyzwań w onkologii – opracowania skutecznych metod terapii nowotworów opornych na klasyczne leczenie celowane. Do tej grupy należą potrójnie receptorowo ujemny rak piersi (TNBC) oraz glejak wielopostaciowy (GBM), charakteryzujące się wyjątkowo agresywnym przebiegiem, niską wrażliwością na leczenie oraz



UNIwersytet
Warszawski

Wydział Fizyki

WYDZIAŁ
FIZYKI

niekorzystnym rokowaniem. W przypadku TNBC śmiertelność w stadium przerzutowym wynosi około 88%, a w przypadku GBM – około 93%. Wobec ograniczonej skuteczności chirurgii, chemioterapii i radioterapii, niezbędne jest opracowanie nowych, bardziej precyzyjnych i skutecznych metod leczenia. Autorka podjęła ambitne zadanie opracowania nanostrukturalnych nośników radionuklidów, przeznaczonych do zastosowania w nanobrachyterapii – innowacyjnym podejściu polegającym na bezpośrednim podawaniu radioaktywnego preparatu do guza.

Głównym celem rozprawy było opracowanie, synteza i kompleksowa charakterystyka koniugatów nanocząstek złota pokrytych radionuklidami rtęci – ^{197m}Hg i ^{197}Hg – oraz zbadanie ich właściwości biologicznych i terapeutycznych w modelach TNBC i GBM. W pracy wprowadzono również izotop złota ^{198}Au , emiter promieniowania β^- , co pozwoliło stworzyć system o działaniu hybrydowym, łączącym emisję elektronów Auger i cząstek beta. Takie połączenie mechanizmów promieniowania jonizującego stanowi innowacyjny pomysł badawczy, potencjalnie otwierający nową ścieżkę w terapii radioizotopowej nowotworów opornych.

Rozprawa składa się z ośmiu rozdziałów, obejmuje część teoretyczną, eksperymentalną oraz podsumowanie z wnioskami. Praca jest bogato ilustrowana, zawiera liczne tabele, fotografie mikroskopowe, widma oraz zestawienia wyników. Autorka wykazała się bardzo dobrą znajomością literatury, poprawnym stosowaniem terminologii i konsekwentnym stylem opisu naukowego.

Rozdział pierwszy stanowi wprowadzenie do problematyki badawczej i jasno określa cel pracy, którym była ocena potencjału terapeutycznego innowacyjnej metody leczenia nowotworów opornych z zastosowaniem nanobrachyterapii wykorzystującej nanocząstkę złota jako nośniki emiterów elektronów Auger (^{197m}Hg i ^{197}Hg). Autorka precyzyjnie uzasadnia wybór takiego podejścia, wskazując na ograniczenia terapii celowanej wynikające z braku ekspresji receptorów molekularnych w TNBC i GBM. Celem szczegółowym była synteza i charakterystyka fizykochemiczna koniugatów nanocząstek złota z rtęcią, ich radioaktywnych odpowiedników oraz analiza działania przeciwnowotworowego uzyskanych preparatów.

Z naukowego punktu widzenia interesujące byłoby sprawdzenie, czy podobny efekt synergiczny, jaki obserwowano przy połączeniu radionuklidów złota i rtęci, mógłby zostać uzyskany również dla innych emiterów Auger, np. srebra lub talu, które mają zbliżone właściwości fizykochemiczne, ale różne czasy półrozpadu i energie emisji.

Rozdział drugi obejmuje część literaturową i teoretyczną. Autorka wykazała się bardzo dobrą znajomością opublikowanych materiałów, przedstawiając szerokie tło problemu i aktualny stan wiedzy dotyczący nowotworów, ze szczególnym uwzględnieniem potrójnie ujemnego raka piersi (TNBC) i glejaka wielopostaciowego (GBM). Opisano mechanizmy karcynogenezy, klasyfikację nowotworów, ich epidemiologię oraz współczesne metody leczenia – od chemioterapii po terapię celowaną i immunoterapię. Szczególnie dobrze przedstawiono zagadnienie terapii radionuklidowej,



w tym porównanie emiterów β^- , α oraz elektronów Auger. Ciekawe byłoby jednak sprawdzenie, jak zmienia się efektywność terapii elektronami Auger w zależności od gęstości upakowania radionuklidu w matrycy nośnika – czy istnieje optymalny stosunek stężenia Hg do Au, który pozwala maksymalizować efekt biologiczny przy minimalnej toksyczności chemicznej.

Rozdział trzeci dotyczy metodologii badań. Jest to część wyjątkowo dopracowana i klarownie opisana. Zawiera szczegółowy wykaz odczynników, aparatury pomiarowej i metod analitycznych zastosowanych w badaniach. Autorka w sposób przejrzysty przedstawiła procedury obejmujące m.in. pomiary DLS i zeta potencjału, mikroskopię elektronową (TEM, HR-TEM), spektroskopię UV-Vis i FTIR, analizę termogravimetryczną (TGA) oraz badania cytotoxyczności i cytometrii przepływowej. Widać, że praca była prowadzona z zachowaniem zasad dobrej praktyki laboratoryjnej oraz rygorów ochrony radiologicznej.

Potencjalnym rozszerzeniem badań mogłoby być zbadanie wpływu długości łańcucha PEG na stabilność i biodostępność koniugatów, co może wpływać zarówno na czas cyrkulacji w organizmie, jak i na zdolność internalizacji w komórkach nowotworowych.

Rozdział czwarty opisuje syntezę i analizę właściwości fizykochemicznych nieradioaktywnego koniugatu Au(Hg)NPs-PEG-COOH. Autorka przedstawiła pełną charakterystykę uzyskanych nanocząstek, w tym ich morfologię, rozmiar i stabilność. Wyniki potwierdzają poprawność przeprowadzonej syntezy i zastosowanej metodologii. Część biologiczna rozdziału została poświęcona badaniom cytotoxyczności, które pozwoliły określić bezpieczne stężenie rtęci dla komórek nowotworowych. Wysoko należy ocenić eksperymentalne podejście obejmujące zarówno testy MTS, jak i analizy trójwymiarowych kultur komórkowych. Interesującym zagadnieniem pozostaje wpływ rozmiaru cząstek (np. 5 vs. 50 nm) na stopień internalizacji i mechanizm śmierci komórki – apoptozę lub nekrozę. Oczywiście wykracza to ramy obecnej pracy, która i tak należy do obszernych.

Rozdział piąty prezentuje wyniki obliczeń teoretycznych i eksperymentalnych dotyczących produkcji radionuklidów rtęci ($^{197m/197}\text{Hg}$). Autorka omówiła trzy metody otrzymywania tych izotopów: dwie metody cyklotronowe (reakcje $^{197}\text{Au}(p,n)$ i $^{197}\text{Au}(d,2n)$) oraz metodę reaktorową (reakcja $^{196}\text{Hg}(n,\gamma)$). Zdecydowanie na korzyść pracy przemawia fakt, że Doktorantka nie poprzestała na opisie teoretycznym, ale przeprowadziła rzeczywiste pomiary i analizy, co nadaje rozdziałowi charakter empiryczny.

Interesujące byłoby sprawdzenie, czy zastosowanie alternatywnego prekursora (np. ^{198}Hg) mogłoby zwiększyć wydajność produkcji radionuklidu ^{197}Hg w reaktorze badawczym o niższym strumieniu neutronów, co mogłoby mieć znaczenie praktyczne w produkcji radiochemicznej.

Rozdział szósty stanowi zasadniczą część rozprawy, w której przedstawiono badania radiokoniugatu Au($^{197m/197}\text{Hg}$)NPs-PEG-COOH. Autorka zaprezentowała kompleksowy opis syntezy, stabilizacji



radiokoniugatu, a następnie jego działania biologicznego *in vitro* i *ex vivo*. Wyniki wykazały skuteczną internalizację koniugatu do wnętrza komórki i do jądra komórkowego, co jest kluczowe w kontekście terapii elektronami Auger. Przeprowadzone testy cytotoksyczności, analizy apoptozy i badania pęknięć dwuniciowych DNA (γ -H2AX) dowodzą wysokiego potencjału terapeutycznego tego związku.

Rozdział siódmy jest kontynuacją części eksperymentalnej i dotyczy syntezy oraz badań radiokoniugatu $^{198}\text{Au}(^{197\text{m}}/^{197}\text{Hg})\text{NPs-PEG-COOH}$. W tej części Autorka połączyła emisję β^- (z izotopu ^{198}Au) z emisją elektronów Auger (z izotopów rtęci), uzyskując podwójny efekt terapeutyczny. Wyniki badań stabilności radiokoniugatu oraz jego działania *in vitro* potwierdzają możliwość praktycznego zastosowania takiego podejścia w terapii skojarzonej. To bardzo ciekawy i oryginalny pomysł badawczy, który wyróżnia tę dysertację na tle innych prac z dziedziny radiofarmacji.

Warto byłoby w przyszłości sprawdzić, czy możliwe jest uzyskanie synergicznego efektu terapeutycznego w połączeniu radiokoniugatu z klasycznymi cytostatykami lub inhibitorami PARP, co mogłoby istotnie zwiększyć skuteczność leczenia nowotworów typu TNBC.

Rozdział ósmy zawiera podsumowanie i wnioski, które są logiczne, spójne i w pełni odpowiadają celom pracy. Wnioski zostały jasno sformułowane, obejmują najważniejsze rezultaty i wskazują kierunki dalszych badań.

Praca mgr Emilii Teresy Majki jest staranna, obszerna i merytorycznie dopracowana. Zasluguje na podkreślenie fakt, że Autorka samodzielnie przeprowadziła pełny cykl badań – od syntezy chemicznej, przez pomiary fizykochemiczne, po testy biologiczne *in vitro* i badania *ex vivo* na modelach zwierzęcych. Tego rodzaju kompleksowe podejście jest rzadkością w doktoratach chemicznych, a jednocześnie stanowi ogromny walor naukowy pracy.

W części graficznej można jednak zauważyć drobne mankamenty. Wiele widm i wykresów jest zbyt małych, co utrudnia ich czytanie (np. rysunki 52 i 53). Wskazane byłoby zastosowanie bardziej czytelnych skal, zwłaszcza na osi energii w widmach promieniowania gamma. W niektórych przypadkach brakuje niepewności parametrów dopasowania (np. w rys. 52). Styl niektórych wykresów, przedstawionych jako krzywe łączone zamiast histogramów, również mógłby zostać dopracowany – choć nie wpływa to na wartość naukową wyników.

W rozdziale teoretycznym (np. wzór 6) warto doprecyzować, że przedstawiony zapis stanowi maksymalną wartość niepewności, będąc jednocześnie przybliżoną postacią wzoru różniczki zupełnej. Ułatwiłoby to czytelnikowi interpretację wyników i nadało większą przejrzystość matematyczną.

Pomimo tych drobnych uwag edytorskich, praca pozostaje spójna, logiczna i bardzo wysokiej jakości. Wykazuje dojrzałość naukową Autorki, samodzielność w planowaniu eksperymentów, umiejętność interpretacji wyników i formułowania wniosków.



UNIwersytet
Warszawski

Wydział Fizyki

WYDZIAŁ
FIZYKI

Podsumowując, rozprawa mgr Emilii Teresy Majki w pełni spełnia wymagania określone w ustawie z dnia 3 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. Autorka wykazała się znakomitą znajomością zagadnień z zakresu chemii jądrowej, radiochemii i nanotechnologii, a uzyskane wyniki mają duże znaczenie dla rozwoju nowoczesnych terapii radionuklidowych. Praca ma oryginalny i nowatorski charakter, a jej znaczenie wykracza poza ramy badań podstawowych, mając wymiar aplikacyjny w medycynie nuklearnej.

Ze względu na oryginalność koncepcji, imponujący zakres przeprowadzonych badań, interdyscyplinarność oraz potencjał praktyczny wyników, wnoszę o dopuszczenie mgr Emilii Teresy Majki do publicznej obrony rozprawy doktorskiej oraz o przyznanie jej pracy wyróżnienia. Wyróżnienie to uzasadnione jest opracowaniem nowej strategii wykorzystania radionuklidów rtęci w terapii elektronami Auger, przeprowadzeniem pełnego cyklu badań o charakterze interdyscyplinarnym oraz znaczącym wkładem w rozwój nowoczesnych radiofarmaceutyków.

Praca mgr Emilii Teresy Majki jest przykładem dojrzałej, rzetelnej i oryginalnej dysertacji doktorskiej, której wyniki mogą stanowić inspirację dla dalszych badań z zakresu nanobrachyterapii i terapii radioizotopowej.

Agnieszka Korgul