

Ocena pracy doktorskiej mgr Katarzyny Sylwii Masłowskiej pt. Synteza i badanie radioznakowanych peptydomimetycznych inhibitorów kompleksu VEGF/NRP-1 do diagnostyki patologicznej angiogenezy.

Terapia celowana- jedna z najnowocześniejszych i zarazem najbezpieczniejszych form leczenia w onkologii oparta jest na precyzyjnym typowaniu pacjentów, u których efekt terapeutyczny jest najbardziej prawdopodobny. Idea teranostyki była obecna w medycynie nuklearnej od samego początku, a rolę selekcjonującą kandydatów do terapii pełnią w niej metody obrazowe, oparte o radioznaczniki. Ze względu na to, że neoangiogeneza nowotworowa pełni kluczową rolę w procesie neoplazji, to angiogenetyczne czynniki wzrostowe i ich inhibitory są obiecującym potencjalnym teranostycznym celem molekularnym.

Rozprawa doktorska mgr Katarzyny Sylwii Masłowskiej oparta jest o cykl 3 prac oryginalnych o łącznym *IF* 17.857 i 340 pkt. MNiSW oraz pracy przeglądowej. Doktorantka jest pierwszym autorem wszystkich wymienionych manuskryptów. Ponadto dysertacja zawiera wyniki pracy nad radiokoniugatami cząsteczki EG01377, które stanowią podstawę do rozpatrywanego zgłoszenia patentowego.

Praca doktorska mgr Sylwii Masłowskiej liczy 260 stron i podzielona została na 3 zasadnicze części: cele badawcze, część teoretyczna i doświadczalna. Zawiera także polsko- i anglojęzyczne streszczenie oraz alfabetyczny spis używanych w tekście skrótów. Załączone zostały także kopie opublikowanych prac oraz wniosku patentowego, na których oparta jest dysertacja doktorska. Manuskrypt kończy zestawienie 301 pozycji piśmiennictwa, głównie z ostatnich lat.

W części I Doktorantka jasno wprowadza w tematykę badań i precyzuje nadrzędny cel projektu, którym było opracowanie skutecznej metody otrzymywania stabilnych radiofarmaceutyków receptorowych o wysokim powinowactwie do neuropiliny-1 (NRP-1), przeznaczonych do diagnostyki i celowanej anty-angiogennej terapii radionuklidowej. W tej części precyzuje także cele 3 etapów, na które podzieliła swoje badania.

Część II przedstawia stan wiedzy dotyczący (neo)angiogenezy, ze szczególnym uwzględnieniem roli proangiennego kompleksu czynnika wzrostu śródbłónka naczyniowego A (VEGF-A), jego receptora 2 (VEGFR-2) i NRP-1 oraz inhibitorów łączenia się VEGF-A z NRP-1. Autorka opisuje także metody medycyny nuklearnej, ze szczególnym uwzględnieniem radiofarmaceutyków- w tym radioznaczników receptorowych oraz ich drogę z laboratorium do kliniki. To teoretyczne wprowadzenie, oparte o materiał pracy pogładowej, wskazuje na bardzo dobrą znajomość tematyki badań. Napisana jest językiem zwięzłym i zrozumiałym. Jej lekturę ułatwiają trafnie użyte ilustracje i tabele z najnowszych publikacji.

W części III Doktorantka opisuje metody otrzymywania i oceny radiokoniugatów opartych na inhibitorach kompleksu VEGF-A/NRP-1. Badania przeprowadzono na wektorach peptydowych i niepeptydowych o wysokim powinowactwie wiązania do receptora NRP-1 i wykazujących działanie hamujące wobec kompleksu VEGF-A/NRP-1. Były to peptydy i ich analogi, peptydomimetyki oraz mała cząsteczka organiczna EG01377. Część z nich Doktorantka zsyntezowała samodzielnie w Pracowni Peptydów Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego, a część została zakupiona. Celem umożliwienia znakowania radionuklidem, do struktury otrzymanych inhibitorów został dodany łącznik i chelator. Seria siedmiu koniugatów została poddana procesowi znakowania promieniotwórczego w Instytucie Chemii i Techniki Jądrowej przy użyciu trzech radionuklidów ($[^{68}\text{Ga}]\text{Ga}$, $[^{44}\text{Sc}]\text{Sc}$ i $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu}$) jako par teranostycznych. Radiokoniugaty poddano pełnoprofilowym badaniom *in vitro* właściwości fizykochemicznych oraz badaniom biologicznym powinowactwa receptorowego w Instytucie Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. Mirosława Mossakowskiego PAN.

Podsumowując wyniki swoich badań Kandydatka wnioskuje, że bardziej celowe wydaje się poszukiwanie nowych potencjalnych radiofarmaceutyków opartych na niepeptydowych inhibitorach powstawania kompleksu VEGF-A/NRP-1, które z reguły nie ulegają biodegradacji enzymatycznej oraz są stabilne w różnych warunkach prowadzenia syntez. Natomiast wyniki badań *in vitro* fizykochemicznych i biologicznych właściwości radiopreparatów wykazały, że radiokoniugaty zawierające inhibitor EG01377 całkowicie spełniają wymagania stawiane radiofarmaceutynom teranostycznym i mogą być rozważane jako potencjalne radiofarmaceutyki receptorowe w celowanej antyangiogennej terapii.

Opis metod badawczych świadczy o dogłębnej znajomości zagadnienia i perfekcyjnym opanowaniu warsztatu pracy laboratoryjnej. Zwraca także zdolność współpracy z różnymi centrami badawczymi i umiejętne korzystanie z ich kompetencji. Sposób precyzowania wniosków jest dowodem zdolności krytycznej oceny i zrozumienia znaczenia uzyskanych danych.

Cała praca napisana jest bardzo poprawnym i precyzyjnym językiem, a edycję tekstu i ilustracji charakteryzuje duża staranność i dbałość o estetykę. Dzięki temu lektura dysertacji jest przyjemnością.

W czasie studiowania pracy nasunęły mi się następujące uwagi:

1. Wprowadzenie dotyczące (neo)angiogenezy uzasadniające cel podjętych badań jest zbyt długie ze względu na szerokie jego omówienie w części teoretycznej
2. Miejsce stwierdzenia dotyczącego wkładu uzyskanych wyników we wzbogacenie wiedzy nt. radiozwiązków antyangiogennych w części I wydaje się niewłaściwe, zwłaszcza, że zostaje powtórzone we wnioskach.

3. Pomimo wysokiej oceny dojrzałości sformułowanych wniosków i tego, że nie są powtórzeniem podsumowania wyników, w ocenie recenzenta powinny być przedstawione w bardziej zwartej formie, a ich liczba zredukowana.

Powyższe uwagi, mające charakter formalny, nie umniejszają wysokiej merytorycznej oceny dysertacji Doktorantki.

Reasumując, praca doktorska mgr Masłowskiej ma dobre założenia, wpływające z potrzeb nowoczesnej medycyny spersonalizowanej, właściwie zaplanowana i rzetelnie wykonana, w oparciu o nowoczesną metodykę radiofarmaceutyczną. Przedstawiona do recenzji dysertacja to nowatorskie opracowanie dotyczące radiokoniugatów opartych na inhibitorach szlaku sygnałowego VEGF-A/NRP-1. Wysoką wartość uzyskanych wyników potwierdzają publikacje w renomowanych czasopismach zagranicznych o wysokim współczynniku oddziaływania (*IF*). Szczególne nadzieje na zastosowanie w warunkach klinicznych wzbudzają radiokoniugaty oparte o cząsteczkę EG01377, co potwierdza plan dalszych badań nad tym radiopreparatem (w tym PET/CT na modelu zwierzęcym raka stercza) oraz złożony wniosek patentowy.

Dysertację doktorską mgr Katarzyny Masłowskiej oceniam bardzo wysoko. Spełnia ona warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (t.j. Dz.U. z 2017r. poz. 1789). Wnioskuje o dopuszczenie Autora do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Białystok 7.09.2023r.

Rada Naukowa
Instytutu Chemii i Techniki Jądrowej
w Warszawie

Wniosek o wyróżnienie pracy doktorskiej mgr Katarzyny Sylwii Masłowskiej pt. Synteza i badanie radioznakowanych peptydomimetycznych inhibitorów kompleksu VEGF/NRP-1 do diagnostyki patologicznej angiogenezy.

W ocenie recenzenta praca doktorska mgr Masłowskiej zasługuje na wyróżnienie, ze względu na innowacyjny temat badawczy wypływający z potrzeb nowoczesnej medycyny spersonalizowanej oraz nowoczesną metodykę radiofarmaceutyczną. Wyniki tego opracowania dotyczące radiokoniugatów opartych na inhibitorach szlaku sygnałowego VEGF-A/NRP-1 wnoszą istotny wkład w wiedzę teoretyczną i metodologiczną dotyczącą peptydowych i niepeptydowych (radio)związków anty-angiogennych. Wysoką wartość uzyskanych wyników potwierdzają publikacje w renomowanych czasopismach zagranicznych o wysokim współczynniku oddziaływania (*IF*). Szczególne zainteresowanie wzbudzają radiokoniugaty oparte o cząsteczkę organiczną EG01377, które spełniając wszelkie wymagania stawiane radiofarmaceutykami teranostycznym, dają nadzieję na ich wprowadzenie do kliniki w ramach celowanej terapii antyangiogennej. Potwierdza to plan dalszych badań nad tym radiopreparatem (w tym PET/CT na modelu zwierzęcym raka stercza) oraz złożony wniosek patentowy.



Białystok 7.09.2023r.