



02 marca 2024 r.

**Ocena pracy doktorskiej mgr Kingi Żelechowskiej-Matysiak zatytułowanej „Biokoniugaty radioaktywnych nanocząstek złota z przyłączonym chemioterapeutycznym dla celowanej terapii przeciwnowotworowej” wykonanej w Interdyscyplinarnym Studium Doktoranckim „RadFarm” pod kierunkiem dr hab. inż. Agnieszki Majkowskiej-Pilip, prof. IChTJ i prof. dr. hab. n. med. Leszka Królickiego**

Przedstawiona do oceny praca stanowi oryginalne podejście w poszukiwaniu nowoczesnych terapii nowotworów, szczególnie herceptynozależnych nowotworów sutka.

Praca jest przygotowana bardzo czytelnie, Doktorantka o skomplikowanych zagadnieniach pisze jasno, a przedstawione wnioski są logiczne.

Z punktu widzenia znaczenia przeprowadzonych eksperymentów bardzo istotne jest opublikowanie znacznej ich części, a recenzowane publikacje są znaczącym ułatwieniem dla recenzenta dysertacji.

Pani mgr Kinga Żelechowska-Matysiak podjęła się trudnego zadania opracowania wielofunkcyjnych radiofarmaceutyków. Założeniem zaplanowanych badań było uzyskanie wielofunkcyjnych połączeń, których działanie farmakologiczne łączyłoby radioterapię, chemioterapię i immunoterapię w terapii celowanej nowotworów HER2+.

Doktorantka w przemyślny sposób zaprojektowała syntezę i analizę uzyskanych struktur oraz badania biologiczne dwóch potencjalnych radiofarmaceutyków zawierających radioaktywne nanocząstki złota.

Opisane, przeprowadzone badania Doktorantka poprzedziła gruntownym opisem stosowanych terapii nowotworów w tym leczeniu nowotworów HER2+

W części eksperymentalnej Doktorantka opisuje sposób otrzymywania radionuklidu  $^{198}\text{Au}$  i następnie jego nanocząstek dochodząc do uzyskania koniugatów doksorubicyna - nano $^{198}\text{Au}$ -trastuzumab i nano $^{198}\text{Au}$ -trastuzumab-emtazyne//Kadcyla oraz ich niepromieniotwórczych odpowiedników.

W tej części pracy Pani mgr Kinga Żelechowska-Matysiak wykazała się doskonałymi umiejętnościami zarówno syntezy w tym syntezy radiochemicznej jak i znajomością metod analitycznych takich jak wysokorozdzielcza transmisyjna mikroskopia elektronowa, dynamiczne rozpraszanie światła, spektrofotometria UV-Vis, chromatografia cienkowarstwowa, mikroskopia konfokalna i fluorescencyjna, test MTS, cytometria przepływowa.

Kolejnymi przeprowadzonymi badaniami były testy stabilności uzyskanych połączeń z zastosowaniem metody dynamicznego rozpraszania światła.

Jest to bardzo istotny element badania nowych, potencjalnych leków, dlatego że należy mieć pewność trwałości leku w czasie jego stosowania. Kolejnym koniecznym badaniem przy wdrażaniu nowego terapeutycznego jest analiza jego metabolitów oraz biodystrybucji na co zwróciła uwagę Doktorantka w podsumowaniu. Cytat: *”Przeprowadzone badania in vivo z zastosowaniem radiobiokoniugatu DOX $^{198}\text{Au}$ NPs-Tmab na modelu mysim z inkubowanym nowotworem, po dożylnym podaniu związku wykazały, że praktycznie nie gromadził się on w guzie, lecz akumulował się głównie w śledzionie i wątrobie. Natomiast, podanie*

*radiofarmaceutyku bezpośrednio do guza skutkowało praktycznie 100% jego zatrzymaniem się w miejscu docelowym – guzie, bez obserwowanej kumulacji w innych narządach.*

Farmakokinetyka jest decydującym etapem, obok farmakodynamiki, w aktywności leków, a zależy to od budowy związku, a także stosowania koligandów, które mogą mieć wpływ na farmakokinetykę. Doktorantka z dużą precyzją zaprojektowała badania, z zastosowaniem nowoczesnych technik, poczynając od syntezy, poprzez badania struktury, stabilności uzyskanych połączeń do badań biologicznych. Niezależnie od syntezy i analizy struktury uzyskanych związków przeprowadziła ona badania biologiczne, z dużą znajomością zagadnienia i umiejętnością pracy z materiałem biologicznym.

Przygotowana dysertacja jest w mojej opinii wzorcowa. Na podkreślenie zasługuje wyczerpujące, a jednocześnie zwięzłe opracowanie części teoretycznej opisującej aktualny stan wiedzy dotyczącej terapii nowotworów oraz zastosowaniu nanostruktur w medycynie. Ta część pracy jest doskonałym materiałem dydaktycznym i można by go wykorzystać do przygotowania pracy pogładowej.

Imponujący jest także aktualny przegląd piśmiennictwa bardzo ściśle związany z tematem pracy.

Liczba publikacji, w których Doktorantka jest współautorką także budzi moje uznanie, a ich sumaryczna wartość IF równa się punktacji charakteryzującej „dzieło” w przewodach habilitacyjnych.

Zgłoszony oraz uzyskany patent świadczą także o ugruntowanej wiedzy dlatego, że uzyskanie patentu wymaga wcześniejszych szerokich badań.

Tak jak mgr Kinga Żelechowska-Matysiak w podsumowaniu napisała *„Dużą zaletą proponowanych koniugatów jest komplementarność działania chemoterapeutyku i promieniowania  $\beta$ . O ile DOX i DM1 może działać na komórki na powierzchni guza to promieniowanie  $\beta$  emitowane przez  $^{198}\text{Au}$ , ze względu na zasięg do 4 mm, może oddziaływać także na komórki wewnątrz guza.”*

Tutaj znowu wracam do mojej wcześniejszej uwagi, dotyczącej farmakokinetyki. Wnikanie substancji do guza jest ograniczone, ale są związki pokonujące hipoksję i może jest to sposób na pokonanie bariery guza.

Uwagi moje są raczej teoretycznym rozważaniem i nie wpływają na moją wysoką ocenę przedstawionej pracy i składam wniosek do Rady Naukowej Instytutu Chemii i Techniki Jądrowej o wyróżnienie dysertacji.

*Elżbieta Miłocińska-Oleśnik*

02 marca 2024 r.

Wysoka Rada Naukowa  
Instytutu Chemii i Techniki Jądrowej  
Ul. Dorodna 16  
03-195 Warszawa

*Wysoka Rado!*

Po szczegółowym zapoznaniu się z przedłożoną mi do oceny rozprawą doktorską Pani mgr Kingi Żelechowskiej-Matysiak zatytułowanej „Biokoniugaty radioaktywnych nanocząstek złota z przyłączonym chemioterapeutykiem dla celowanej terapii przeciwnowotworowej” wnoszę do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu Chemii i Techniki Jądrowej o wyróżnienie dysertacji.

Przygotowana dysertacja jest w mojej opinii wzorcowa. Na podkreślenie zasługuje wyczerpujące, a jednocześnie zwarte opracowanie części teoretycznej opisującej aktualny stan wiedzy dotyczącej terapii nowotworów oraz zastosowaniu nanostruktur w medycynie. Ta część pracy jest doskonałym materiałem dydaktycznym i można by go wykorzystać do przygotowania pracy pogładowej.

Imponujący jest także aktualny przegląd piśmiennictwa bardzo ściśle związany z tematem pracy.

Liczba publikacji, w których Doktorantka jest współautorką także budzi moje uznanie, a ich sumaryczna wartość IF równa się punktacji charakteryzującej „dzieło” w przewodach habilitacyjnych.

Zgłoszony oraz uzyskany patent świadczą także o ugruntowanej wiedzy dlatego, że uzyskanie patentu wymaga wcześniejszych szerokich badań.

*Elżbieta Mikiciuk-Olasik*