

Łódź, 05.11.2023

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr Emilii Balcer

pt. „Badania nad wybranymi metodami potencjalnie poprawiającymi skuteczność terapeutyczną 4-borono-L-fenylalaniny w terapii borowo-neutronowej”

Praca doktorska Pani mgr Emilii Balcer została wykonana w Katedrze i Zakładzie Chemii Farmaceutycznej i Biomateriałów Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Rozprawa doktorska ma dwóch promotorów: Panią dr hab. Joannę Giebułtowicz oraz prof. dr hab. Ewa Bułską, a promotorem pomocniczym jest dr Monika Sobiech. Podstawowym celem przedstawionej do oceny rozprawy doktorskiej było zbadanie metod potencjalnie prowadzących do poprawienia skuteczności terapeutycznej 4-borono-L-fenylalaniny w terapii borowo-neutronowej. Praca doktorska była finansowana w ramach projektu „Radiofarmaceutyki dla ukierunkowanej molekularnie diagnostyki i terapii medycznej”, RadFarm. Projekt realizowany był w ramach konkursu Narodowego Centrum Badań i Rozwoju POWER Nr POWR.03.02.00-00-I009/17-00 (Program Operacyjny Wiedza Edukacja Rozwój 2014-2020 współfinansowany ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego).

Choroby cywilizacyjne są plagą obecnego świata. Należą do nich bez wątpienia choroby nowotworowe. Z tego też powodu prace nad diagnostyką i terapią tych schorzeń prowadzone są przez wiele zespołów na całym świecie. Ostatnie 20 lat to dynamiczny rozwój medycyny nuklearnej i wykorzystania promieniowania jonizującego w onkologii. Idea promieniowania i jego wykorzystania w medycynie chociaż znana od czasów Marii Curie-Skłodowskiej nabiera nowego znaczenia. Wydaje się, że samo promieniowanie jonizujące, którego ogół społeczeństwa traktuje jako zagrożenie w rzeczywistości stanowi ratunek dla tysięcy ludzi chorych. W tym obszarze terapia borowo-neutronowa jest ciekawym rozwiązaniem skutecznego leczenia niektórych typów nowotworów. I tak jak przy zwykłych lekach również tutaj najistotniejsze wydaje się opracować taki nośnik atomów boru aby selektywnie substancja dotarła do miejsca zmienionego chorobowo. W tym miejscu wkracza nauka z pogranicza fizyki medycznej, chemii i medycyny, a sama terapia borowo-neutronowa staje się techniką najbardziej multidyscyplinarną jaką można użyć w medycynie.

Wydział Farmaceutyczny
Zakład Chemii Farmaceutycznej, Analizy Leków i Radiofarmacji

90-151 Łódź | ul. Muszyńskiego 1
tel. (042) 677 92 90
e-mail: pawel.szymanski@umed.lodz.pl
www.umed.pl

Recenzowana praca doktorska Pani mgr Emilii Balcer ma układ spójnego tematycznie zbioru trzech publikacji naukowych, w których Doktorantka jest pierwszym autorem. Oświadczenia współautorów umieszczone są na końcu dysertacji i wskazują na przeważający udział Doktorantki w pracy badawczej jak i przygotowaniu manuskryptów. W każdej z prac udział Doktorantki stanowił ponad 50% pracy włożonej do powstania publikacji. Cykl dorobku charakteryzuje się łączną wartością współczynnika oddziaływania IF wynoszącym **15,00** co stanowi łącznie **380** punktów MEiN.

Dysertacja poza załączonymi manuskryptami zawiera wykaz publikacji, spis treści (w języku polskim i angielskim), indeks skrótów, streszczenie, wstęp, założenia i cel pracy oraz podsumowanie i wnioski, a całość pracy zamyka piśmiennictwo. Wszystkie te elementy stanowią 16 stron maszynopisu. Same streszczenie, wstęp oraz przedstawiony cel pracy w sposób syntetyczny i spójny nakreślają etapy przeprowadzonych badań, które z kolei były składowymi publikacji.

Zasadniczym celem pracy doktorskiej jaki został osiągnięty to otrzymanie 4-borono-L-fenyloalaniny na bazie polimeru i który stanowi nośnik o określonej strukturze i morfologii oraz badanie jej wybranymi metodami potencjalnie poprawiającymi skuteczność. Finalnie Doktorantka uzyskała trzy tzw. polimery blokowe i pięć polimerów typu tzw. plastra miodu, inkorporowanych L-fenyloalaniną, oraz odpowiednio trzy i pięć polimerów kontrolnych (przedstawionych w publikacji 2). Otrzymane układy Doktorantka scharakteryzowała zarówno pod względem struktury i morfologii używając do tego wysokospecjalistycznych metod analitycznych typu spektroskopii mas czy technik ICP. Ponadto Doktorantka wyselekcjonowała matryce o potencjalnie najkorzystniejszych parametrach absorpcyjnych i przeprowadziła uwalnianie BPA w warunkach zbliżonych do układów fizjologicznych. Tym samym Pani Magister potwierdziła, że BPA może być dostarczana do miejsc patologicznych zawierających komórki nowotworowe. Dodatkowo Doktorantka zbadła cytotoksyczność otrzymanych układów polimerowych przy użyciu testu MTT między innymi na komórkach drobnokomórkowego raka płuc - nowotworu charakteryzującego się dużą złośliwością i częstością występowania. Wyniki są niezwykle obiecujące ponieważ wykazały one niską cytotoksyczność pokazując tym samym duży potencjał i bezpieczeństwo potencjalnego użycia biorąc pod uwagę dalsze plany badania tego materiału na modelach *in vivo*.

Doktorantka przeprowadziła również szersze badania nad zastosowaniem L-aminokwasowych analogów BPA. W tych badaniach użyła również linii komórkowych z tą różnicą, że wykorzystwała metody ICP-MS co było uzasadnione ze względu na obecność atomu boru w układzie. Rezultatem tych badań było pokazanie, że przed ekspozycyjne narażenie zarówno na L-tyrozinę, jak i L-fenyloalaninę, powoduje zwiększony wychwyt BPA



w komórkach prawidłowych. Natomiast w przypadku komórek nowotworowych zwiększony wychwyt BPA wystąpił jedynie dla L-tyrozyny. Kolejne badania jakie wykonała Pani Magister udowodniły znaczną heterogenność w zawartości boru pomiędzy pojedynczymi komórkami nowotworowymi sugerując, że BPA jest wychwytywana w różnym stopniu w obrębie populacji. W tym badaniu wykorzystano technikę SC-ICP-MS.

Tym samym Doktorantka wykazała możliwość poprawienia skuteczności działania stosowanej BPA w terapii borowo –neutronowej oraz zaproponowała dalsze badania jakie należałoby przeprowadzić w celu jak najlepszej weryfikacji skuteczności i bezpieczeństwa przedstawionych rozwiązań terapeutycznych.

Analizując przedstawione do oceny publikacje, a zwłaszcza to co zostało w nich opisane można z nadzieją spoglądać na nauki farmaceutyczne jako na tę dyscyplinę nauki, która potrafi łączyć różne specjalności. Przechodząc jednocześnie do podsumowania chciałbym zwrócić uwagę na, że Doktorantka przygotowując rozprawę doktorską poznała nie tylko elementy syntezy i umiejętność potwierdzania struktury związków (używając zaawansowanych metod instrumentalnych typu LC-MS/MS czy SC-ICP-MS) ale również elementy badań biologicznych czego wyrazem są badania komórkowe testem MTT. Chciałbym również podkreślić, że Doktorantka potrafiła wykorzystać elementy modelowania molekularnego w zakresie poznania mechanizmu oddziaływania w badanym polimerze co bardzo wzbogaca całe badania. Świadczy to o wysokich umiejętnościach mgr Emilii Balcer w posługiwaniu się w pracy wysokospecjalistycznymi technikami analitycznymi. Natomiast z uwagi na jakość przygotowanych publikacji i współpracę wieloosrodkową (nie tylko z jednostkami naukowymi, ale również z firmami komercyjnymi) można z całą pewnością stwierdzić, że do wielu zalet Doktorantki można zaliczyć umiejętność planowania badań, interpretacji wyników i prawidłowego formułowania wniosków oraz oczywiście umiejętność współpracy. Ta natomiast wydaje się być najważniejsza we współczesnym świecie. Rokuje to bardzo korzystnie na dalszy przebieg kariery naukowej Pani Magister

W przypadku dysertacji opartej na 3 publikacjach opublikowanych w czasopiśmie recenzowanych zwłaszcza o tak wysokim współczynniku oddziaływania rola klasycznego recenzenta jest nieco ograniczona w porównaniu do klasycznych monografii. Z pozycji recenzenta mogę jedynie stwierdzić, że oceniana praca Doktorska należy do prac najbardziej multidyscyplinarnych jakie miałem zaszczyt recenzować. Pod względem technicznym nie dostrzegłem znaczących uchybień. Natomiast podejmując głos w dyskusji prosiłbym Doktorantkę o ustosunkowanie się do poniższych zagadnień:

- ze względu na wykorzystywanie „składowych” promieniowania jonizującego w terapii borowo-neutronowej proszę o porównanie dawek promieniowania zaabsorbowanych przez

pacjenta w trakcie terapii w porównaniu do klasycznych radiofarmaceutyków w technikach PET i SPECT (która z tych metod jest najbezpieczniejsza)

- jak widzi Pani szansę na szerokie stosowanie tej technologii (borowo-neutronowej) w lecznictwie i jakie są jej ograniczenia

- w porównaniu do metod scyntygraficznych jakie są szacunkowe koszty terapii metodą borowo-neutronową

- ponieważ badania były współfinansowane przez NCBiR to czy rezultatem projektu ma być wdrożenie jeśli nie to jakie są szanse aby opracowane przez Panią rozwiązanie było rutynowo stosowane w terapii nowotworów

Podsumowując ocenę rozprawy doktorskiej, należy jednoznacznie stwierdzić, iż oceniana rozprawa doktorska w pełni spełnia warunki określone w spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz.U. z 2022 r., poz. 574) i tym samym wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Farmaceutycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie mgr Emilii Balcer do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie biorąc pod uwagę, że rozprawa doktorska została opublikowana w 3 publikacjach o znaczącym współczynniku oddziaływania IF (15,00) oraz ze względu na aplikacyjny charakter przeprowadzonych badań w zakresie leczenia nowotworów ze szczególnym uwzględnieniem terapii borem wnioskuję do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Farmaceutycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o wyróżnienie pracy doktorskiej mgr Emilii Balcer.

Prof. dr hab. n. farm. Paweł Szymański

Wydział Farmaceutyczny
Zakład Chemii Farmaceutycznej, Analizy Leków i Radiofarmacji

90-151 Łódź | ul. Muszyńskiego 1
tel. (042) 677 92 90
e-mail: pawel.szymanski@umed.lodz.pl
www.umed.pl