

СТАНОВИЩЕ

от проф. д-р **АЛБЕНА ДЕЧЕВА-ЧАКЪРОВА** (ИОНХ-БАН), член на научното жури
относно дисертационния труд на редовния докторант към катедра Аналитична химия,
Факултет по химия и фармация - СУ „Св. Климент Охридски”

ГЕРГАНА ВЕНЦЕСЛАВОВА СИМЕОНОВА

на тема: **„Изследване на възможностите за стереоселективно „клик“ радиомаркиране
с ^{18}F -флуордезокси глюкоза”**

представен за придобиване на образователната и научна степен **„доктор”**

по научна специалност 4.2 „Химически науки” (Радиохимия)

с научен ръководител доц. д-р **ВАЛЕНТИНА ЛЮБОМИРОВА**

и научен консултант доц. д-р **БОЯН ГОДОРОВ**

Докторантката **Гергана Венцеславова Симеонова** е била задочен докторант към катедра Аналитична химия, ФХФ на СУ „Св. Климент Охридски“. Темата на дисертационния труд е **„Изследване на възможностите за стереоселективно „клик“ радиомаркиране с ^{18}F -флуордезокси глюкоза”**. Представеният дисертационен труд се състои от 135 страници, съдържа 64 фигури, 15 таблици и са цитирани 143 литературни източници.

Настоящата работа цели да се проследят възможностите за използване на ^{18}F 2-флуор-D-дезоксиглюкоза (^{18}F FDG) като простетична група за стереоселективно „клик“ радиомаркиране на макромолекули. Реакцията трябва да е проста за реализиране, да включва минимален брой етапи, да е ефективна и бърза предвид относително краткия период на полуразпад на ^{18}F (109 мин). Важно е да позволява извършването ѝ в стандартни клинични условия при умерено висока температура (до 80°C). Разработването на методология за модифициране на ^{18}F FDG, използвайки бифункционално производно на тетразин, ще осигури флуориращ агент, който може да се кликва към биоактивни транс-циклооктен (TCO)-структури. След провеждане на синтеза е необходимо крайният продукт да се охарактеризира със съвременни методи за разделяне и анализ.

В настоящата дисертация са разработени методики за модифициране на аминокси функционализиран тетразин чрез формиране на оксимна връзка с ^{18}F FDG, както и модифициране на хидразин функционализиран тетразин чрез формиране на хидразонна връзка с ^{18}F FDG, в резултат на което са радиомаркирани общо пет тетразина. Установени са оптималните условия, при които се получават радиомаркирани продукти с най-добър радиохимичен добив (RCY) - между 80 и 93%. Проследяването на синтезите и

потвърждаването на получените маркирани продукти е извършено с прости, евтини и достъпни в клиниката методи и апаратура.

Основен принос на настоящия дисертационен труд е разработването на процедура, изцяло адаптирана към клинични условия, за модифициране на широко използвания радиофармацевтик [^{18}F]FDG с цел повишаване на неговите специфичност и селективност. Разработен е подходящ радиохимичен синтез, протичащ при меки реакционни условия и съобразен с относително краткия период на полуразпад на използвания позитрон-емисионно-томографски (ПЕТ) радионуклид ^{18}F (109 минути). Използваната стратегия за разработване на нови ПЕТ визуализиращи агенти включва хемоселективно модифициране (чрез формиране на оксимна или хидразонна връзка) на бифункционален тетразин, способен да участва в последваща клик реакция с транс-циклооктен. Реакцията между тетразин съдържаща молекула (Tz) и ТСО-съдържаща молекула протича бързо при физиологични условия, като се получава стабилно дихидропиразиново съединение. Посредством този подход може да се осъществи бързо, селективно и нетоксично радиофлуориране на чувствителни биомолекули, което от своя страна ще е полезно при разработването на нови по-специфични и по-ефективни радиофармацевтици.

Разработването и оптимизирането на методика за индиректно ^{18}F радиомаркиране на специфични макромолекули може да намери ценно приложение в нуклеарната медицина, което да улесни модифицирането на вече съществуващи и често прилагани радиофармацевтици с цел повишаване на тяхната ефективност и селективност. Предимство на получените модифицирани продукти е, че могат да се приложат в стратегии за предварително насочено изобразяване, което значително би намалило облъчването на пациента и би подобрило контраста на изображението.

Получените резултати са подредени прегледно, използвана е подходяща графична визуализация за тяхното представяне. Описаните в дисертацията изследвания са проведени на високо научно ниво, подробно и изчерпателно, което убедително демонстрира изследователските качества на докторантката.

В заключение считам, че е извършено задълбочено научно изследване върху една изключително перспективна тематика. Избраната тема на дисертацията е много актуална и представените подходи ще са бъдещето в нуклеарната медицина. Идеята, заложена в настоящата работа, е иновативна и ще иницира създаване на ново научно направление в

областта на синтеза на радиотераностици за ПЕТ-изследвания. За първи път в България се съобщава за използване на тези биоортогонални реакции на конюгация, изцяло адаптирани към стандартни клинични условия.

Гергана Симеонова е съавтор в общо три научни публикации, две от които с импакт фактор и квартали, съответно **Q2₂₀₂₃ (20 точки)** и **Q3₂₀₂₃ (15 точки)**. **Общата сума е 35 точки при необходими 30.** И в трите публикации докторантката е първи автор, което доказва съществения ѝ принос направените изследвания.

Части от дисертационния труд са докладвани на научни форуми в страната и чужбина – общо 9 участия. **Гергана Симеонова** е участник и в един научно-изследователски проект.

Съдържанието на публикациите и автореферата съответства на основните положения и приноси на дисертационния труд. По същество нямам никакви критични забележки към качествата на дисертацията. Бих само препоръчала на докторантката да избягва употребата на „собствени публикации”, а да използва например „публикации с мое участие”.

Дисертационният труд на докторантката **Гергана Симеонова съдържа научни, научно-приложни и приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката и отговарят на всички изисквания** на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) и Правилника за прилагане на ЗРАСРБ. Поради гореизложеното, убедено давам своята **положителна оценка** за проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси, и предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен „доктор” на **Гергана Венцеславова Симеонова** в област на висше образование: **4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.2. Химически науки, научна специалност 4.2. Химически науки (Радиохимия).**

27.05.2024 г.

Подпис:

Проф. д-р Албена Дечева-Чакърва