

Рецензия

от проф. д-р Анелия Клисарова, дмн
Ръководител Катедра по „Нуклеарна медицина и лъчелечение“
Факултет по медицина
Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов” – Варна

на дисертационния труд за придобиване на образователно научна степен
“Доктор ”
в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика;
професионално направление 4.2. Химически науки, научна специалност „Радиохимия”.

Гергана Венцеславова Симеонова,
Катедрата по Аналитична химия
Факултет по химия и фармация
Софийски университет „Св. Климент Охридски“ – София

Тема на дисертационния труд:

Изследване на възможностите за стереоселективно клик радиомаркиране с ^{18}F -флуордезоксиглюкоза

Уважаеми членове на научното жури,

Със заповед на Ректора на СУ „Св. Климент Охридски“ – София № РД-38-148/25.03.2024 г. и като член на НЖ съм определена да участвам с рецензия по защитата на дисертационния труд на Гергана Симеонова.

Общо представяне на материалите и биографични данни

Предоставеният ми за рецензиране дисертационен труд включва целия изискван комплект материали съгласно Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в СУ “Св. Климент Охридски”. Гергана Симеонова е зачислена със заповед № РД 20-114/22.01.2020 г. на задочна докторантура към катедра “Аналитична химия” и е отчислена с право на защита считано от 01.02.2024г. със заповед № РД 20-449/26.02.2024 г. Задочната докторантка е изпълнила всичките си задължения по Учебен план, положила е съответните изпити от докторантския минимум и отговаря на административните изисквания за присъждане на образователната и научна степен "доктор". Гергана Симеонова завършва магистратура през 2012 г. в университет „Комплутенсе“ – Мадрид (Испания) със специалност Медицински

изследвания, а бакалавърска степен завършва в СУ “Св. Климент Охридски” – София през 2009 г. със специалност Химия. По настоящем работи като химик в Клиниката по Нуклеарна медицина към УМБАЛ „Света Марина“ – Варна.

1. Значимост на проблема и формулиране на целта и задачите:

Дисертационният труд представлява научно изследване върху приложението на ^{18}F -флуородезокси-глюкоза ($[^{18}\text{F}]\text{FDG}$) като простетична група за индиректно радиомаркиране. Актуалността на разработката е безспорна предвид факта, че онкологичните заболявания са една от водещите причини за смърт в света. За това ранната и прецизната им диагностика е важна при избора на правилния терапевтичен подход при онкоболните. Разработването и използването на мултифункционални радиофармацевтични препарати е ключът към ранното диагностициране и е подход за развитието на персонализираната медицина на молекулярно ниво. Възможността за прилагане на специфични клик реакции за модифициране на съществуващите ^{18}F -маркирани радиофармацевтици допълнително може да повиши тяхната специфичност и ефективност. $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ се използва като универсален, но за съжаление не се вписва в съвременната концепция за високо специфичен и селективен радиофармацевтик. Това налага необходимостта от модифициране на молекулата. Целта на работата е да се проследят възможностите за използване на $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ като простетична група за стереоселективно „клик“ радиомаркиране на макромолекули.

Целта е формулирана ясно, като произтича естествено от направения литературен обзор. Задачите, които си поставя дисертантът са 3 на брой. Формулирани са правилно и отговарят на целта на проучването.

2. Структура на дисертацията:

Дисертационният труд има класическа структура. Представен е на 135 страници, онагледен с 64 фигури и 15 таблици. Съдържа следните раздели: въведение; литературен обзор; цел, задачи и методи; експериментална част; резултати и дискусия; изводи и заключение; приноси. Пропорциите между отделните раздели са спазени. Бих желала да обърна внимание, че всяка от частите на дисертационния труд следва логиката на поставените задачи и цел, а изводите естествено произтичат от собствените резултати.

3. Литературна осведоменост на дисертанта:

Библиографската справка включва 143 цитирани литературни източници на латиница, като повечето са след 2014 г.

Литературният обзор на дисертационния труд е изложен на 56 страници. Авторът задълбочено прави анализ на приложимостта на [^{18}F]FDG в нуклеарната медицина и възможността молекулата да се използва като маркиращ реагент на чувствителни макромолекули. Представените в обзора биоортогонални реакции за формиране на оксимна и хидразонна връзка с цел модифициране на [^{18}F]FDG могат да се използват като подход при разработването на нови по-ефективни и по-високоспецифични радиофармацевтици. Освен това детайлно е представена друга биоортогонална клик реакция – между тетразин и транс-циклооктен като възможност за приложение в стратегии за предварително насочено изобразяване на онкологични заболявания. Изводите от литературния обзор са конкретни и пряко свързани с целта и задачите на научната разработка.

4. Методично ниво и дизайн на научните изследвания:

В научното изследване са използвани 6 бифункционални молекули (5 производни на тетразин и 1 производно на транс-циклооктен) за биоортогонално радиомаркиране с [^{18}F]FDG. Извършени са над 200 синтеза при различни реакционни условия. Проследено е влиянието на реакционните фактори – температура, рН на средата, катализатор и реакционно време, върху получавания радиохимичен добив. Установени са оптималните условия за протичане на реакциите за формиране на оксимна или хидразонна връзка. Получаването на маркираните продукти и успешното протичане на реакциите е потвърдено чрез прости методи и апаратура за анализ, налични в клиничната лаборатория.

Избраните от автора подходи на изследване са позволили постигане на поставената цел. Определените в дисертацията задачи са получили своето адекватно решение.

5. Съответствие между целта, резултатите и изводите:

Между поставената цел, получените резултати, обсъждането и направените изводи съществува логично съответствие. Експерименталната част, собствените резултати и обсъждането са изложени на 51 страници. Илюстрирани са със съответните химични реакции и хроматограми, получени при анализа на пробите. Проведените експерименти следват хода на поставените задачи и са ясно и подробно представени. Установено е, че приложените реакции са прости, ефективни, бързи и съобразени с краткия период на полуразпад на радионуклида ^{18}F .

Изтъкната е значимостта от разработената методика, с помощта на която успешно са модифицирани 5 бифункционални производни на тетразин с добър радиохимичен добив изцяло в клинични условия. Разработената методика може да е полезна като

бъдеща стратегия за модифициране на биоактивни и специфични за даден орган молекули чрез формиране на оксимна или хидразонна връзка с. Направен е опит да се приложи същата методика за хемоселективно радиомаркиране на бифункционален транс-циклооктен.

Представените резултати показват задълбочена и последователна работа, извършена от дисертанта, и дават основание за валидността на направените изводи.

6. Анализ на изводите и приносите:

Дисертационният труд завършва с 6 извода, формулирани много точно и ясно. Посочен е един основен принос – разработването на процедура, изцяло адаптирана към клинични условия, за модифициране на радиофармацевтика [^{18}F]FDG с цел повишаване на неговите специфичност и селективност. За първи път в България се съобщава за използване на тези биоортогонални реакции за формиране на оксимна или хидразонна връзка, изцяло проведени в стандартни клинични условия.

Авторът изтъква като предимство на получените модифицирани продукти възможността за прилагането им в стратегии за предварително насочено изобразяване. Тази стратегия може да доведе до значително намаляване на облъчването на пациента и подобряване контраста на изображението. Разработената процедура може да иницира създаването на ново научно направление в областта на синтеза на радиофармацевтици за ПЕТ-СТ изследвания.

Приемам приносите според направената самооценка на автора, като искам да подчертая, че дисертационният труд е първото в България научно изследване на подобни биоортогонални реакции за модифициране на най-често използвания радиофармацевтик [^{18}F]FDG.

7. Характер на критичните бележки и препоръки:

Нямам критични бележки, които да поставят под съмнение използваните методи, доказателствения материал, обсъждането на получените резултати и направените изводи.

8. Публикации и научни прояви:

Резултатите от научните изследвания на дисертанта по темата са докладвани на общо 9 научни форуми и конференции, от които 4 национални и 5 международни. Намерили са място и след рецензия са публикувани в 3 международни научни списания, две от които с квантил и с импакт фактор.

Лични впечатления от кандидата:

Познавам Гергана Симеонова от март 2013 г., когато започна работа в нашата Клиника по „Нуклеарна медицина и метаболитна терапия“ на УМБАЛ „Света Марина“-Варна. Още в началото пред нея стоеше голямо предизвикателство за работа с първия циклотронен комплекс в България и третия в Европа за производство и синтез на радиофармацевтици [^{18}F]FDG за клинични цели. Тя прояви изключителна теоретична и практическа подготовка и успя да се наложи като един от водещите химици в тази област. Гергана е много упорит, отговорен и принципен колега. Ползва се с уважението на целия колектив в Клиниката, както и сред останалите специалисти химици в Медицински Университет – Варна, както и тези от цялата страна в областта на нуклеарната медицина. Има отлична колаборация с колегите си от Факултет по химия и фармация Софийски университет „Св. Климент Охридски“ – София.

Гергана е утвърден специалист, вземащ участие в ежедневната клинична работа и с подчертан интерес към новостите и научните проучвания в областта на радиохимията.

9. Заключение:

Имайки предвид научните достойнства на дисертационния труд, а именно: актуалност на проблема и получените резултати, значимите изводи и приноси на дисертанта убедено препоръчвам на членовете на уважаемото Научно жури да присъди образователно научната степен “доктор” на Гергана Венцеславова Симеонова за дисертационния труд „Изследване на възможностите за стереоселективно клик радиомаркиране с ^{18}F -флуордезоксиглюкоза“.

Дата: 10.05.2024 г.

Гр. София


Проф. д-р Анелия Клисарова дмн.