



Kraków, 4 maja 2026 r.

dr hab. Anna Barbasz, prof. UKEN
Katedra Biochemii i Biofizyki
Instytut Biologii i Nauk o Ziemi
Uniwersytet Komisji Edukacji Narodowej w Krakowie

Recenzja rozprawy doktorskiej **mgr Anny Rudawskiej**
pt. „Nowe strategie ukierunkowanego dostarczania nanocząstek węglika boru do środowiska nowotworowego w terapii borowo-neutronowej”
w postępowaniu o nadanie stopnia doktora
w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki biologiczne.
Promotor: dr hab. Elżbieta Pajtasz-Piasecka, prof. IITD PAN.

1. Podstawa prawna recenzji:

Niniejsza recenzja została sporządzona na wniosek Rady Naukowej Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda Polskiej Akademii Nauk z dnia 12 marca 2026 r., zgodnie z wymaganiami określonymi w art. 187 ust. 1–4 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, tekst jednolity: Dz. U. z 2024 r. poz. 1571 z późn. zm.

2. Wybór tematu i aktualność problematyki

Terapia borowo-neutronowa (BNCT, *Boron Neutron Capture Therapy*) należy do najbardziej zaawansowanych, a zarazem technologicznie wymagających metod leczenia nowotworów. Jej istotą jest selektywna akumulacja izotopu boru-10 w komórkach nowotworowych, a następnie ich napromienienie strumieniem neutronów. W wyniku reakcji jądrowej powstają wysokoenergetyczne cząstki o bardzo krótkim zasięgu w tkance, co umożliwia selektywne niszczenie komórek nowotworowych przy względnym oszczędzeniu otaczających tkanek zdrowych. Metoda ta wykazuje szczególny potencjał w leczeniu nowotworów opornych na konwencjonalne terapie, jednak jej skuteczność zależy od precyzyjnego



dostarczenia boru do komórek docelowych oraz dostępności odpowiednich źródeł neutronów, co sprawia, że pozostaje ona przedmiotem intensywnych badań.

Przedstawiony do oceny cykl publikacji koncentruje się na spójnym i jasno zdefiniowanym problemie badawczym, jakim jest opracowanie efektywnych systemów dostarczania boru w terapii BNCT. Prace obejmują zarówno przegląd aktualnego stanu wiedzy (ze szczególnym uwzględnieniem nanocząstek boru jako nośników), jak i badania eksperymentalne dotyczące funkcjonalizacji nanomateriałów (np. B₄C), wykorzystania komórek układu odpornościowego (w tym makrofagów) jako nośników, a także analizę interakcji biologicznych i bezpieczeństwa stosowanych rozwiązań. Istotnym elementem cyklu są również badania prowadzone w wymagających modelach, takich jak glejak wielopostaciowy oraz układy uwzględniające bariera krew–mózg. Całość dorobku ma wyraźnie interdyscyplinarny charakter, integrując podejścia z zakresu nanotechnologii, biologii komórki, onkologii oraz medycyny translacyjnej.

3. Ocena formalna rozprawy

Rozprawa doktorska Pani mgr Anny Rudawskiej została przygotowana jako opracowanie, opisujące włączony zbiór czterech oryginalnych publikacji z lat 2021-2025, i preprintu z 2026 roku powiązanych tematycznie, zebranych pod wspólnym tytułem „*Nowe strategie ukierunkowanego dostarczania nanocząstek węgla boru do środowiska nowotworowego w terapii borowo-neutronowej*”. Publikacje przedstawione do oceny ukazały się w dobrych czasopismach naukowych Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej, International Journal of Nanomedicine, Journal of Nanobiotechnology.

Na podstawie przedstawionych oświadczeń współautorów, widać wiodącą rolę Doktorantki w czterech publikacjach, w których jest pierwszym autorem, a w 2 autorem korespondencyjnym (publikacje I-IV), w pracy V jest pierwszym autorem i autorem korespondencyjnym.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska pod względem formalnym jest bez zarzutów.

4. Ocena merytoryczna

Pierwszy etap analizy dorobku skupia się na pracach przeglądowych (Wróblewska i wsp. 2021, 2023), które stanowią teoretyczne zakotwiczenie rozprawy. Autorka dokonuje w nich krytycznej rewizji dotychczasowych niepowodzeń BNCT, słusznie identyfikując "wąskie gardło" tej metody: brak



selektywności nośników boru pierwszej i drugiej generacji. Wybór węgla bora jako obiektu badań jest decyzją odważną i uzasadnioną. Prace przeglądowe Autorki nie są jedynie kompilacją literatury; stanowią one logiczne wyprowadzenie hipotezy badawczej dotyczącej konieczności stworzenia "inteligentnych" systemów dostarczania, które pokonają bariery biologiczne, w tym najtrudniejszą z nich – barierę krew-mózg.

W pierwszej części badawczej (Rudawska i wsp., 2025) Autorka koncentruje się na funkcjonalizacji powierzchni nanocząstek węgla bora za pomocą przeciwciał. Jest to podejście klasyczne dla nanomedycyny, jednak w wykonaniu Autorki zyskuje nowy wymiar poprzez precyzyjny dobór celów molekularnych: receptorów LDLR oraz EGFR. Wybór receptora LDL (low-density lipoprotein receptor) jest szczególnie frapujący. Nowotwory mózgu, wykazując gwałtowny wzrost, mają zwiększone zapotrzebowanie na cholesterol, co skutkuje nadekspresją LDLR. Autorka w swojej pracy udowadnia, że nanocząstki sprzężone z anti-LDLR są wychwytywane przez komórki nowotworowe z niezwykle wydajnością. Kluczowym osiągnięciem jest tutaj nie tylko wykazanie samej akumulacji, ale optymalizacja parametrów fizykochemicznych połączenia przeciwciało-nanocząstka.

Najbardziej innowacyjna część dorobku dotyczy wykorzystania makrofagów jako nośników komórkowych. Jest to paradygmatyczna zmiana w podejściu do dostarczania leków. Autorka wykorzystuje naturalny tropizm makrofagów do ognisk zapalnych i nowotworowych. Prace z lat 2024 i 2026 (Wróblewska i wsp., 2024 oraz preprint Rudawska i wsp., 2026) stanowią przełom w badaniach nad BNCT. Autorka przeprowadziła rygorystyczne testy optymalizacji obciążania makrofagów nanocząstkami B₄C. Niezwykle istotne jest spostrzeżenie, że mniejsze nanocząstki (B₄C 1) nie upośledzają funkcji fizjologicznych makrofaga. W badaniach tych udowodniono, że "żywymi nośnikami" można sterować tak, aby przenikały przez barierę krew-mózg w kierunku mikrośrodowiska glejaka. Jest to wynik o znaczeniu fundamentalnym – rozwiązuje on jeden z największych problemów neuroonkologii. Wykorzystanie makrofagów pochodzących ze szpiku kostnego sugeruje potencjalną ścieżkę kliniczną: terapię autologiczną, w której komórki pacjenta są pobierane, "uzbrajane" w bor poza organizmem, a następnie podawane z powrotem, by precyzyjnie odnalazły guz.

Cykl publikacji charakteryzuje się logiczną strukturą: od szerokich przeglądów literatury, przez badania podstawowe, aż po zaawansowane modele funkcjonalne. Doktorantka publikowała w prestiżowych czasopismach o bardzo wysokim wskaźniku Impact Factor (np. *Journal of*



Nanobiotechnology z IF 12.6). Świadczy to o uznaniu jej wyników przez międzynarodowe środowisko eksperckie.

Dorobek Pani Anny Rudawskiej wyróżnia się na tle innych rozpraw doktorskich niezwykle wysokim poziomem metodologicznym. Autorka stosuje zaawansowane techniki obrazowania (mikroskopia fluorescencyjna, elektronowa, holotomografia), metody analityczne (ICP-MS do precyzyjnego oznaczania stężenia boru) oraz nowoczesne modele biologiczne (półprzepuszczalne membrany imitujące barierę krew-mózg). Każda z prac oryginalnych zawiera rzetelną analizę statystyczną, a wnioski są formułowane z naukową ostrożnością, popartą jednak twardymi danymi. Szczególnie imponująca jest lista współautorów i ośrodków współpracujących, co świadczy o zdolnościach doktorantki do pracy w multidyscyplinarnych zespołach i koordynowania złożonych projektów badawczych.

Opracowane przez Autorkę strategie mają bezpośrednie przełożenie na przyszłe protokoły kliniczne BNCT. Wykazanie, że makrofagi mogą pełnić rolę radioimmunoterapeutyków, otwiera nowy rozdział w onkologii personalizowanej.

5. Ocena edytorskiej strony rozprawy

Oceniana rozprawa doktorska, pod względem edytorskim, została przygotowana bardzo starannie. Ma on układ typowy dla prac doktorskich.

Przedstawione wyniki od I do IV publikacji zostały już opublikowane, a w związku z tym, podlegały już ocenie recenzentów i redakcji wydawnictwa. Publikacja V (Rudawska i wsp, 2026) jako preprint zawiera bardzo ciekawe wyniki i wskazuje na istotny potencjał badawczy autora. Należy jednak podkreślić, że praca udostępniona w serwisie bioRxiv nie przeszła jeszcze procesu recenzji naukowej, co ogranicza możliwość pełnej oceny ich wiarygodności. Mimo to mogą one stanowić uzupełniający element oceny dorobku, odzwierciedlający aktualną aktywność badawczą i kierunek prowadzonych prac.

Podczas obrony pracy doktorskiej chciałabym poprosić Panią mgr Annę Rudawską o ustosunkowanie się do poniższych kwestii:



1. W jaki sposób nanocząstki B₄C są uwalniane z makrofagów do komórek glejaka? Czy dochodzi do transferu cytoplazmatycznego, czy też makrofagi służą jedynie jako „magazyn” boru w zrębie guza?
2. Czy stężenie boru dostarczone przez makrofagi jest wystarczające do osiągnięcia dawki terapeutycznej przy standardowych czasach naświetlania w reaktorach lub akceleratorach BNCT?
3. Czy B₄C pozostaje chemicznie obojętny wewnątrz kwaśnych lizosomów makrofagów, czy dochodzi do jego częściowej degradacji?
4. Z literatury wiadomo, że do skutecznego BNCT potrzeba ok. 20–35 μg ¹⁰B/g guza. Czy na podstawie uzyskanych przez Panią wyników akumulacji w makrofagach, jest Pani w stanie oszacować, ile takich komórek musiałoby dotrzeć do 1 cm³ guza, aby osiągnąć próg terapeutyczny?”
5. Brak szczegółowej analizy tego, co dzieje się z makrofagami po reakcji wychwytu neutronu. Czy gwałtowny rozpad jądra boru wewnątrz makrofaga nie powoduje natychmiastowego uwolnienia cytokin prozapalnych, co mogłoby pogorszyć obrzęk mózgu?

Podsumowanie

Przedstawiony cykl publikacji stanowi spójne i konsekwentnie rozwijane opracowanie problemu skutecznego dostarczania boru w terapii borowo-neutronowa. Doktorantka w sposób logiczny łączy przegląd aktualnego stanu wiedzy z badaniami eksperymentalnymi, obejmującymi zarówno modyfikacje nanomateriałów, jak i innowacyjne strategie oparte na wykorzystaniu komórek układu odpornościowego jako nośników terapeutycznych. Szczególnie istotnym osiągnięciem jest rozwinięcie koncepcji „żywych nośników” oraz wykazanie ich potencjału w przekraczaniu bariery krew–mózg i selektywnym dostarczaniu boru do mikrośrodowiska guza.

Całość dorobku cechuje wysoki poziom metodologiczny, interdyscyplinarność oraz wyraźna wartość poznawcza i potencjał translacyjny. Wyniki uzyskane w ramach cyklu stanowią istotny wkład w rozwój strategii ukierunkowanego dostarczania boru i mogą mieć znaczenie dla dalszego doskonalenia protokołów klinicznych BNCT, szczególnie w kontekście leczenia nowotworów ośrodkowego układu nerwowego.



Pani mgr Anna Rudawska jest aktywnym młodym naukowcem. Jest współautorem 11 publikacji naukowych, a jej wyniki prezentowane były na 25 konferencjach międzynarodowych. Była kierownikiem projektu PRELUDIUM 21 oraz odbyła staż naukowy. Bierze aktywny udział w popularyzacji nauki.

Stwierdzam, iż rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1-4 Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz. U. z 2024 r. poz. 1571 z późn. zm.) oraz wnioskuję o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora w dyscyplinie nauki biologiczne. Wnoszę o wyróżnienie rozprawy mgr Anny Rudawskiej pod tytułem „*Nowe strategie ukierunkowanego dostarczania nanocząstek węgla boru do środowiska nowotworowego w terapii borowo-neutronowej*”.

Anna Barbasz
dr hab. Anna Barbasz prof. UKEN