

# Autoreferat

Niniejszy dokument został oryginalnie przygotowany w języku angielskim.  
Wersja autoreferatu w języku polskim, została przygotowana z wykorzystaniem narzędzi do tłumaczenia maszynowego

**Milad Salimibani<sup>1</sup>**

Katedra Optyki i Fotoniki

Wydział Podstawowych Problemów Techniki

Politechnika Wroclawska

7 stycznia 2025

## Zawartość

1.	Dyplomy oraz stopnie naukowe.....	3
2.	Historia zatrudnienia.....	3
3.	Osiągnięcie naukowe .....	4
3.1	Tytuł osiągnięcia .....	4
3.2	Streszczenie.....	4
3.3	Wprowadzenie.....	6
3.3.1	Historia badań nad terapią hipertermii: od pomysłu do zastosowania hipertermii w biomedycynie .....	6
3.3.2	Tło koncepcji stosowania hipertermii w terapii nowotworowej.....	10
3.3.3	Zaawansowane podejścia w literaturze.....	11
3.4	Kształtowanie podstaw: etapy poprzedzające habilitację oraz istotne kwalifikacje wymagane do przejścia do głównego etapu badań.....	14
3.4.1	Hipertermia mikrofalowa.....	17
3.4.2	Hipertermia ultradźwiękowa.....	22
3.5	Główny kierunek badań: hipertermia z wykorzystaniem MNP .....	24
3.5.1	Wyzwania w aktualnych zastosowaniach hipertermii z wykorzystaniem MNP ....	24

---

<sup>1</sup> Milad Salimibani, znany również jako Milad Salimi Bani, zazwyczaj posługuje się skrótami Bani M S lub Salimibani M w swoich publikacjach.

3.5.2	Postępy w hydrożelach nanokompozytowych w celu poprawy dostarczania i stabilności MNP .....	25
3.5.3	Strategie poprawy biokompatybilności oraz redukcji cytotoksyczności .....	28
3.5.4	Udoskonalone mechanizmy dostarczania leków oraz kontrolowanego uwalniania	32
3.5.5	Formy użytkowe nanokompozytów mające na celu zwiększenie ich rozpuszczalności i stabilności .....	33
3.5.6	Zoptymalizowana funkcjonalizacja MNP w celu ukierunkowanego gromadzenia się w guzach .....	34
3.5.7	Optymalizacja częstotliwości mikrofalowej i wstrzykiwania w celu kontrolowanego podgrzewania.....	34
3.5.8	Hydrożele wielofunkcyjne na potrzeby sekwencyjnego uwalniania leków oraz hipertermii .....	36
3.5.9	Zaawansowane modelowanie guzów w celu uzyskania równomiernej dystrybucji ciepła .....	37
3.5.10	Integracja hipertermii MNP z zaawansowanymi metodami obrazowania i monitoringu .....	37
3.5.11	Modelowanie i symulacja metodą elementów skończonych (FEM) w hipertermii MNP .....	38
3.5.12	Walidacja przedkliniczna oraz badania <i>in vivo</i> na modelach małych zwierząt .....	39
3.5.13	W kierunku klinicznej medycyny translacyjnej: od badań przedklinicznych po zastosowania skoncentrowane na pacjencie .....	40
3.5.14	Ścieżki translacyjne oraz aspekty regulacyjne.....	41
3.5.15	Terapie kombinowane oraz przyszłe kierunki rozwoju .....	42
3.6	Podkreślenie znaczenie głównej części badań w powiązaniu do badań pomocniczych oraz prezentacja mojej roli jako głównego badacza .....	43
3.6.1	Rozróżnienie badań zaprezentowanych jako osiągnięcie naukowe od prac wykonywanych w ramach doktoratu: Porównanie dwóch niezależnych przedsięwzięć badawczych (rys. 21) .....	43
3.6.2	Podział na główne obszary badań oraz przedstawienie mojej roli .....	46
3.7	Przejście do badań nad biomechaniką oka.....	53
3.8	Przyszłość.....	59
3.8.1	Zastosowanie hipertermii w terapii nowotworowej w powiązaniu z biomechaniką oka .....	60
3.8.2	Innowacyjne materiały na potrzeby zaawansowanego dostarczania leków oraz inteligentnego uwalniania terapeutycznego .....	62
3.9	Literatura .....	65

## 1. Dyplomy oraz stopnie naukowe

**Ph.D.** studia doktorskie zakończone uzyskaniem stopnia doktora dziedzinie inżynierii mechanicznej – biomechaniki, przyznany na podstawie uchwały Wydziału Inżynierii Mechanicznej Iran University of Science, Technology: od 23 września 2014 roku do 9 marca 2021 roku.

Tytuł pracy doktorskiej: *Study on the effects of nanoparticle 's concentration, injection velocity on hyperthermia 's process*

**M.Sc.** studia magisterskie zakończone uzyskaniem tytułu magistra inżynierii mechanicznej w zakresie mechaniki ciał stałych w dziedzinie biomechaniki, przyznany na podstawie uchwały Wydziału Inżynierii Mechanicznej Iran University of Science, Technology: od 23 września 2012 do 23 września 2014.

Tytuł pracy magisterskiej: *Analysis of aorta vessel with Functionally Graded Materials*

**B.Sc.** studia pierwszego stopnia zakończone licencjatem w dziedzinie inżynierii biomedycznej – biomechaniki, przyznany na podstawie uchwały Wydziału Inżynierii Biomedycznej Uniwersytetu w Isfahanie, obowiązujący od 23 września 2009 roku do 23 września 2012 roku.

Tytuł pracy licencjackiej: *Analysis, comparing of energy during walking in lower limb disease*

## 2. Historia zatrudnienia

**2024 – obecnie** adiunkt badawczy, Katedra Optyki i Fotoniki, Wydział Podstawowych Problemów Techniki, Politechnika Wroclawska, Polska.

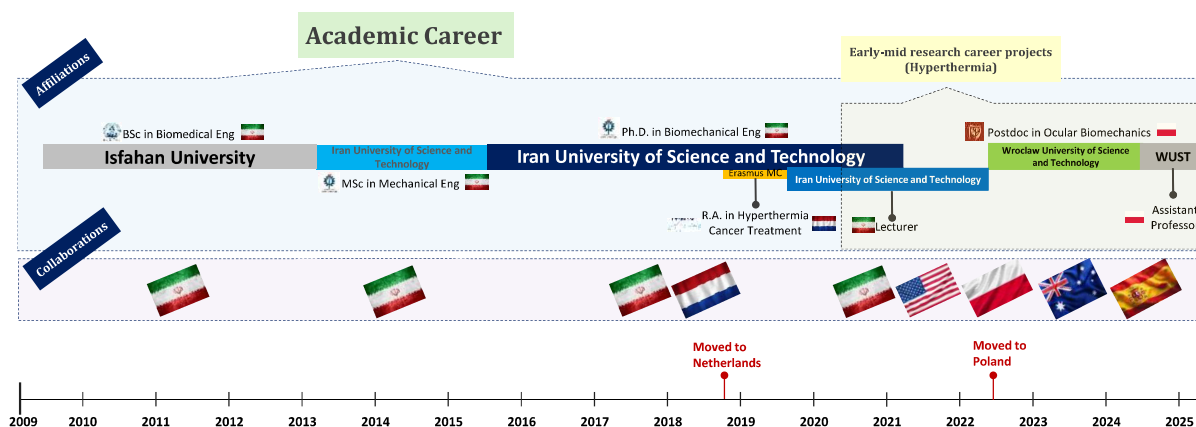
**2022 – 2024** post-doc w Katedrze Optyki i Fotoniki, Wydział Podstawowych Problemów Techniki, Politechnika Wroclawska, Polska.

**2019 – 2022** wykładowca w Katedrze Inżynierii Mechanicznej na Iran University of Science, Technology, Iran..

**2018 – 2019** asystent badawczy w Katedrze Onkologii Radiacyjnej, Erasmus MC, Rotterdam, Holandia.

**2017 – 2021** kierownik projektu oraz menedżer regionalny w przedsiębiorstwie IRIC, Iran.

Chronologiczne podsumowanie mojej kariery akademickiej zostało graficznie przedstawione na Rys. 1. Prowadzone przeze mnie badania naukowe rozpoczęły się od pracy doktorskiej, która koncentrowała się na analizie hipertermii, co ilustruje Rys. 2.



Rys 1: Moja kariera akademicka w ujęciu czasowym.

### 3. Osiągnięcie naukowe

W niniejszej części przedstawiam zbiór 22 publikacji tematycznie powiązanych, które stanowią osiągnięcie naukowe, o którym mowa w art. 219 ust. 1 pkt 2 ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2022 r. poz. 574 z późniejszymi zmianami).

Moje wkłady do tych prac są istotne, przy czym każdy z nich odzwierciedla poziom zaangażowania w zakresie od 30% do 40%.

#### 3.1 Tytuł osiągnięcia

Zaawansowane metody w pokonywaniu wyzwań dotyczących hipertermii indukowanej nanocząsteczkami magnetycznymi i mikrofalami w celu optymalizacji leczenia nowotworów

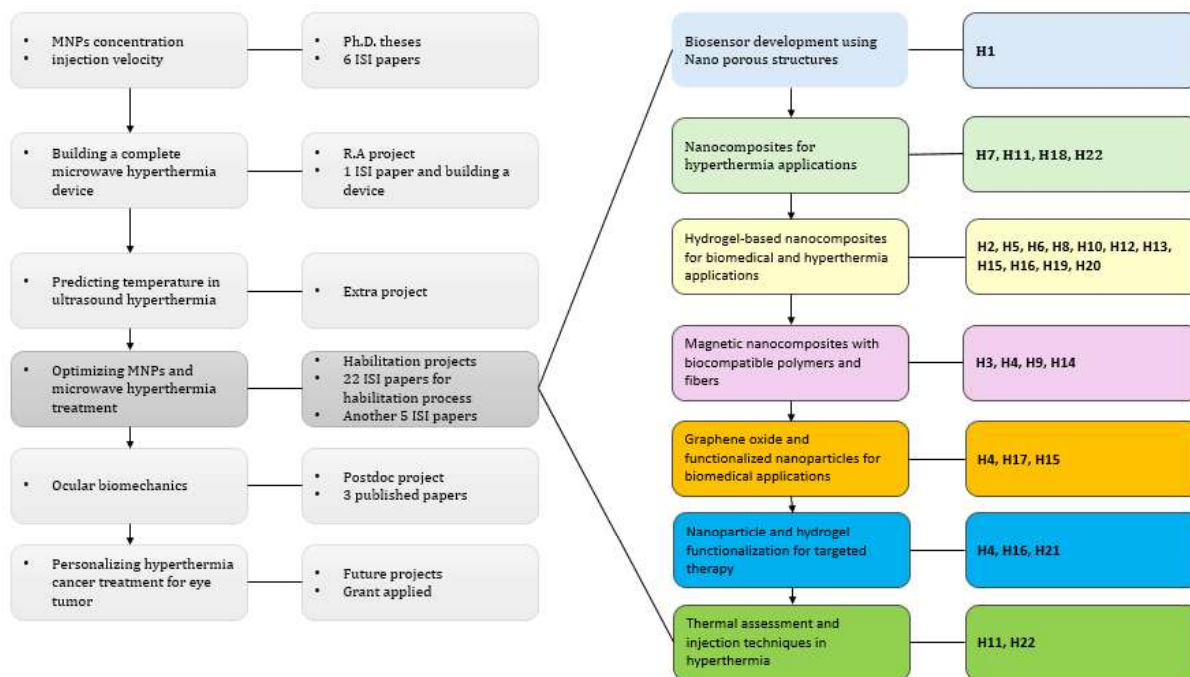
#### 3.2 Streszczenie

Integracja nanoproszków magnetycznych (ang: *magnetic nanoparticles*, MNPs) z hipertermią mikrofalową stanowi obiecującą metodę leczenia nowotworów, umożliwiając precyzyjne niszczenie komórek nowotworowych za pomocą ciepła. Niemniej jednak, można wymienić co najmniej kilka problemów, które ograniczają zastosowanie kliniczne tej metody, takich jak: niska rozpuszczalność MNP, słaba biokompatybilność, nierównomierne rozkładanie ciepła czy też agregacja. Opisane poniżej badania proponują zaawansowane strategie mające na celu przezwycięzenie tych wyzwań, koncentrując się na opracowaniu nanokompozytowych hydrożeli, które poprawiają rozpuszczalność MNP, zwiększają ich biokompatybilność oraz umożliwiają celowane dostarczanie leków. Wykorzystując biokompatybilne polimery, takie jak chitozan, fibroina jedwabna, alginian i celuloza karboksymetylowa, udało nam się stworzyć hydrożele, które umożliwiają kontrolowane uwalnianie MNP, zapewniają ich stabilny rozkład w środowisku guza oraz minimalizują efekty cytotoksyczne, co jest kluczowe dla skutecznych i bezpiecznych interwencji terapeutycznych. Dzięki zastosowaniu tych nanokompozytów dostosowaliśmy

formuły nanoproszków magnetycznych (MNPs) o różnych właściwościach magnetycznych, aby ułatwić celowane dostarczanie leków zgodnie z określonymi celami terapeutycznymi, takimi jak hipertermia oraz kontrolowane uwalnianie środków chemioterapeutycznych. Zaprezentowana strategia obejmowała optymalizację stężeń MNPs, szybkości wstrzykiwania oraz częstotliwości mikrofalowych, aby osiągnąć skuteczne i lokalne ogrzewanie w miejscach zmienionych nowotworowo. W badaniach wykorzystano zarówno dwuwymiarowe, jak i trójwymiarowe symulacje metodą elementów skończonych (ang. *Finite Element Method*, FEM) w celu precyzyjnego modelowania zjawisk transferu ciepła i masy związanych z hipertermią mikrofalową, uwzględniając realistyczne kształty guzów oraz konfiguracje naczyniowe. Walidacja eksperymentalna tych symulacji wykazała, że nasze hydrożele nanokompozytowe zwiększają dyspersję MNPs i utrzymują stabilny, długotrwały wzrost temperatury, co jest kluczowe dla skutecznego niszczenia komórek nowotworowych. Optymalizowane ustawienia mikrofalowe, w połączeniu z tymi hydrożelami, skutecznie wyeliminowały problem nierównomiernej dystrybucji ciepła, poprawiając kontrolę temperatury oraz lokalizację w obrębie guza. Wyniki tego badania wskazują, że wprowadzenie hydrożeli nanokompozytowych opartych na MNP stanowi istotny krok naprzód w dziedzinie hipertermii opartej na MNP. Hydrożele te istotnie poprawiają rozpuszczalność, zwiększają biokompatybilność oraz umożliwiają celowane dostarczanie leków w specyficznych terapiach nowotworowych. Połączenie nanoproszków magnetycznych, hipertermii mikrofalowej oraz biokompatybilnych nanokompozytów hydrożelowych otwiera obiecującą drogę do eliminacji ograniczeń obecnych terapii hipertermicznych, co przyczynia się do poprawy wyników terapeutycznych oraz profili bezpieczeństwa. Badania te stanowią podstawę do klinicznego wprowadzenia hipertermii opartej na MNP, co stanowi znaczący postęp w rozwoju skuteczniejszych i mniej inwazyjnych terapii nowotworowych.

### 3.3 Wprowadzenie

#### 3.3.1 Historia badań nad terapią hipertermii: od pomysłu do zastosowania hipertermii w biomedycynie

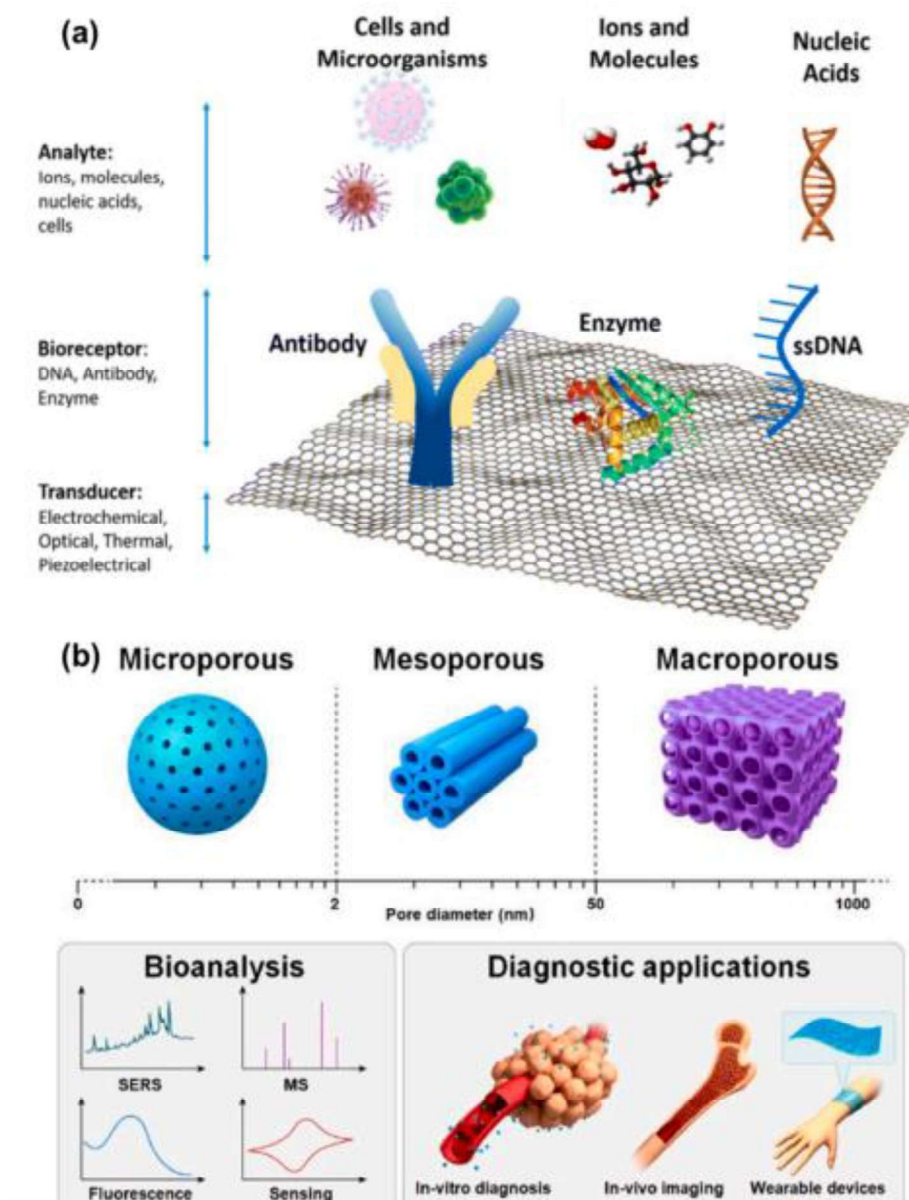


Rys 2: Moje badania naukowe rozpoczęły się od pracy doktorskiej, która była poświęcona analizie hipertermii.

Historia magnetycznych nanokompozytów biologicznych, następująca od odkrycia podstawowych biosensorów aż po zaawansowane układy hipertermii, podkreśla istotny rozwój w dziedzinie inżynierii biomedycznej. Obserwowane na przestrzeni ostatnich lat postępy w dziedzinach inżynierii materiałowej, nanotechnologii oraz bioinżynierii umożliwiły stworzenie zdecydowanie bardziej efektywnych narzędzi do diagnostyki i terapii, szczególnie w kontekście leczenia nowotworów. Celem tej części jest prezentacja krótkiego opisu naukowego naszej działalności, po którym nastąpi szczegółowa analiza omawianego tematu.

#### **Podstawa: wczesne struktury nanoporowate oraz biosensory diagnostyczne**

Fundamentem pod wykorzystanie nanobiokompozytów magnetycznych stały się wstępne badania skupione na architekturze struktur nanoporowatych, które miały być stosowane w biosensoryce [H1]. Biosensory te wykazały niezwykle czułą i selektywną metodologię detekcji markerów biologicznych istotnych zarówno w dziedzinie ochrony środowiska, jak i medycyny. Wykazały one zdolność materiałów nanoporowatych do dostosowywania się do identyfikacji istotnych biomarkerów nowotworowych, co umożliwiło wykorzystanie tych struktur do celów terapeutycznych. Badania te uwiaryściły potencjał wykorzystania nanocząstek w poprawie dokładności diagnostycznej, co stanowi kluczowe osiągnięcie zarówno na potrzeby diagnostyki, jak i zabiegów terapeutycznych, jak pokazano to na Rys. 3.



Rys. 3: Podział biosensorów oraz struktur porowatych do zastosowaniach diagnostycznych. (a) Trzy kluczowe elementy biosensorów wykorzystywanych do detekcji różnorodnych struktur: od jonów aż po komórki. (b) Średnica porów, sygnały wyjściowe oraz zastosowania diagnostyczne materiałów nanoporowatych w badaniach analitycznych. [H1].

### Pierwsza generacja nanokompozytów bio: naturalne hydrogely oraz właściwości magnetyczne

Wspólnie z kolegami udało nam się rozszerzyć możliwości diagnostyczne poprzez zastosowanie naturalnych hydrożeli jako matryc dla nanocząstek magnetycznych. Badania opublikowane w [H2-H9] ilustrują ten postęp. Udało nam się pokazać, że takie hydrożele jak chitozan i fibryna jedwabna, w połączeniu z azotkiem węgla oraz cząstkami magnetycznymi, działają jako nośniki o wysokiej biokompatybilności, co czyni je odpowiednimi do zastosowań hipertermicznych. Te innowacje stanowią pierwszą generację bionanokompozytów magnetycznych, które łączą

właściwości zarówno magnetyczne, jak i bioaktywne, tworząc systemy wielofunkcyjne, które mogą być bezpiecznie stosowane w warunkach biologicznych. Ten etap naszych badań podkreślił potencjał prostych, naturalnych polimerów do wykorzystania na potrzeby zaawansowanych zastosowań medycznych, co stanowi fundamenty pod rozwój bardziej złożonych systemów.

### **Zwiększanie właściwości magnetycznych i termicznych: kompozyty hydrożelowe z wielu materiałów**

W celu zwiększenia skuteczności terapii hipertermicznych, prowadziliśmy dalsze badania nad wprowadzeniem różnych materiałów, które miały na celu poprawę zarówno właściwości magnetycznych, jak i termicznych. Badania opublikowane w [H5, H10 i H11] koncentrowały się na zastosowaniu naturalnych hydrożeli, takich jak pektyna, guma tragakantowa czy alginian, w połączeniu z fibroiną jedwabną i azotkiem węgla grafitowego. Wyniki tych badań ujawniły różnoraki wpływ poszczególnych polimerów naturalnych na właściwości termiczne i magnetyczne kompozytów, z których każdy oferował specyficzne korzyści, takie jak zwiększona stabilność strukturalna czy lepsza responsywność magnetyczna. Ostatecznie, uzyskane kompozyty wielomateriałowe wykazały wyższą zdolność generowania ciepła oraz kontrolowania magnetycznego, co czyni je obiecującymi opcjami w zastosowaniach hipertermii w terapii nowotworowej. W szczególności badanie [H10] stanowi zupełnie innowacyjne podejście do modelowania termicznego w nieregularnych guzach za pomocą modelowania metodą elementów skończonych (FEM). Udało się mianowicie wykazać, że optymalizacja punktów wstrzyknięcia nanocząstek może znacząco poprawić rozkład ciepła oraz precyzję leczenia. Ta metodologia obliczeniowa wprowadziła do dziedziny hipertermii bardziej rygorystyczne ramy, oparte na danych, dając perspektywę znaczącego wsparcie badaczy w strategicznym umieszczaniu nanocząstek magnetycznych w celu osiągnięcia optymalnych wyników terapeutycznych.

### **Funkcjonalizacja nanokompozytów biologicznych: tlenek grafenu oraz hydrożele warstwowe**

Kolejny etap w rozwoju nanokompozytów biologicznych stanowiło wykorzystanie tlenku grafenu, znanego ze swoich właściwości przewodzących, w połączeniu z hydrożelami warstwowymi, co miało na celu dalsze zwiększenie biokompatybilności. Badania [H4, H6, H12, H13 i H14] stanowią analizę skutków łączenia tlenku grafenu z cząstkami magnetycznymi w hydrożelach, takich jak karboksymetyloceluloza i fibroina jedwabna. Rezultatem tych badań był kompozyt, który w znaczący sposób poprawił przewodnictwo cieplne, jednocześnie zapewniając biokompatybilność. Dzięki wykorzystaniu właściwości przewodzących tlenku grafenu, kompozyty te umożliwiły kontrolowane ogrzewanie, co stanowi kluczowe osiągnięcie dla precyzyjnego leczenia hipertermią. Osiągnięcia te pokazały, w jaki sposób funkcjonalizacja nanokompozytów tlenkiem grafenu może zwiększyć zarówno czułość diagnostyczną, jak i efektywność terapeutyczną.

### **Nowe hybrydowe nanostruktury: połączenie systemów hydrożelowych z materiałami opartymi na węglu**

Nasze badania nad kompozytami wielomateriałowymi trwały dalej, czego efektem są prace [H8, H15, H16 i H17], w których zaprezentowaliśmy złożone hybrydy, które stanowią połączenie naturalnych hydrożeli z materiałami opartymi na węglu. Łącząc funkcjonalizowane nanowarstwy azotku węgla z hydrożelami, takimi jak alginian i fibroina jedwabna, udało nam się doprowadzić do powstania kompozytów o poprawionej integralności strukturalnej, reaktywności termicznej

oraz jeszcze lepszych właściwościach magnetycznych. Zaprezentowane prace pokazują dodatkowo większy potencjał nanobiokompozytów w kontekście hipertermii nowotworowej. Wyjątkowe cechy tych materiałów hybrydowych podkreślają konieczność prowadzenia projektów dedykowanych, które uwzględniałyby zarówno skuteczność terapeutyczną, jak i wymagania strukturalne w zastosowaniach medycznych.

### **Ferryt miedziowy oraz zaawansowana funkcjonalizacja magnetyczna**

Badania przedstawione w pracy [H18] stanowią istotny postęp dzięki zastosowaniu nanocząsteczek ferrytu miedzi, które zostały funkcjonalizowane łańcuchami poliamidów aromatycznych. Te zmodyfikowane nanocząsteczki wykazały zwiększoną responsywność magnetyczną, co jest kluczowe dla osiągnięcia celowanych efektów hipertermicznych w komórkach nowotworowych. Dzięki wykorzystaniu i analizie materiałów magnetyczne alternatywnych dla tradycyjnego tlenku żelaza, badanie to stworzyło fundamenty dla rozwoju nanobiokompozytów o poprawionej efektywności magnetycznej, co umożliwi szybsze i dokładniejsze podgrzewanie tkanek nowotworowych. Ta innowacja zwraca uwagę na rosnącą złożoność nanobiokompozytów oraz coraz większe znaczenie inżynierii biochemicznej w optymalizacji wydajności materiałów do zastosowań medycznych.

### **Złożone systemy hydrożelowe z wykorzystaniem nanorurek hallozytowych oraz ligniny**

Badania przedstawione w pracach oznaczonych numerami [H5, H19, H20 i H21] stanowiły analizę wykorzystania nanorurek hallozytowych w matrycach hydrożelowych, co przyczyniło się do zwiększenia integralności strukturalnej oraz funkcjonalności uzyskanych kompozytów. Włączenie nanotub hallozytowych do biokompatybilnych hydrożeli wykazało poprawę w zakresie generacji ciepła, stabilności oraz mechanizmów działania celowanego. Równocześnie, w pracy [H17] opisane zostało zastosowanie nanocząstek tlenku żelaza pokrytych ligniną, które zaowocowało realną i opłacalną strukturę biokompatybilną o korzystnych właściwościach dla zastosowań w hipertermii. Wyniki te podkreślają potencjał naturalnych dodatków, takich jak hallozyt i lignina, w znaczącym zwiększeniu trwałości oraz skuteczności terapeutycznej nanobiokompozytów.

### **Badania porównawcze oraz optymalizacja technik wstrzykiwania**

W miarę upływu czasu, prowadzone badania porównawcze coraz bardziej skupiały się na proceduralnych aspektach hipertermii, w tym technikach wstrzykiwania. W pracy [H22] dokonano analizy różnych strategii miejsc wstrzykiwania, co wykazało, że zwiększenie liczby punktów wstrzyknięcia prowadzi do lepszego rozkładu ciepła oraz zwiększonej skuteczności leczenia. Odkrycia te podkreśliły kluczową rolę zarówno składu materiałowego, jak i metod aplikacji. Zaprezentowane badania pokazały perspektywę rozwoju samej procedury, niejako równoległe do mających miejsce innowacji technologicznych. Dzięki takiemu podejściu oddało się zaakcentować znaczenie podejścia multidyscyplinarnego, które obejmuje zarówno naukę o materiałach, jak i faktyczną praktykę medyczną.

### **W kierunku medycyny precyzyjnej z wykorzystaniem magnetycznych nanobiokompozytów**

Postęp w dziedzinie nanobiokompozytów magnetycznych, obejmujących biosensory oraz nowoczesne technologie hipertermii, wskazuje na kierunek zdefiniowany przez nieustanną innowację i doskonalenie. Przejście od prostych struktur nanoporowatych do zaawansowanych wielomateriałowych kompozytów hydrożelowych, posiadających właściwości magnetyczne

i termicznymi, gdzie każda faza badań była oparta na wcześniejszych odkryciach i wynikach, przyczyniły się do poprawy funkcjonalności oraz potencjału terapeutycznego tych materiałów. Dzięki wykorzystaniu narzędzi do modelowania metodą elementów skończonych, użyciu zaawansowanych materiałów magnetycznych, takich jak ferryt miedzi, oraz opracowaniu coraz to nowych złożonych struktur hybrydowych, które łączą grafen i haloizyt, dalszy rozwój hipertermii zmierza w kierunku opracowania precyzyjnych, dedykowanych metod terapeutycznych, które umożliwią sprostania wyzwaniom, jakie przed jakimi staje terapia nowotworowa. Przyszłe badania mają na celu optymalizację tych nanobiokompozytów na potrzeby zastosowań klinicznych, koncentrując się na osiągnięciu harmonijnego balansu między biokompatybilnością, integralnością strukturalną a skutecznością terapeutyczną. W miarę postępu technologii, nanobiokompozyty magnetyczne mają szansę stać się kluczowymi elementami precyzyjnej onkologii, dzięki minimalnej inwazyjności i wysoce skutecznemu podejściu do leczenia nowotworów, które łączy ze sobą dokładność diagnostyczną z ukierunkowaną hipertermią. Ta ewolucja, od biosensorów diagnostycznych aż po precyzyjne platformy terapeutyczne, podkreśla transformacyjny potencjał współpracy interdyscyplinarnej w dziedzinie nanotechnologii medycznej. Kolejne części tego dokumentu szczegółowo omówią aspekty badania.

### 3.3.2 Tło koncepcji stosowania hipertermii w terapii nowotworowej

Wykorzystanie nanocząstek magnetycznych (MNP) w terapii nowotworowej, szczególnie w kontekście hipertermii, stanowi zupełnie nowatorską strategię o znacznym potencjale klinicznym. Hipertermia polega na celowym podgrzewaniu obszarów guza, co prowadzi do podniesienia temperatury komórek złośliwych, wywołując efekty cytotoksyczne, jednocześnie oszczędzając zdrowe tkanki sąsiadujące. Metoda ta wykorzystuje zwiększoną wrażliwość termiczną komórek nowotworowych, co prowadzi do ich zniszczenia poprzez bezpośrednie uszkodzenie termiczne, denaturację białek oraz wzmocnioną aktywność immunologiczną. MNP odgrywają w tym podejściu kluczową rolę, umożliwiając celowe i długotrwałe dostarczanie ciepła do tkanek guza. Pozwala to na przezwyciężenie tradycyjnych wyzwań związanych z terapią hipertermiczną. W przeszłości stosowanie hipertermii w onkologii napotykało różne trudności, głównie z powodu niespecyficznego charakteru aplikacji ciepła, co często prowadziło do uszkodzeń tkanek otaczających. Jednakże, ostatnie osiągnięcia w dziedzinie nanotechnologii zrewolucjonizowały ten obszar, a MNP oferują wysoce skoncentrowaną i mało inwazyjną opcję leczenia. Nanocząstki te są specjalnie zaprojektowane do generowania lokalizowanego ciepła pod wpływem zmiennego pola magnetycznego (ang.: *alternating magnetic field*, AMF) lub fali elektromagnetycznej z zakresu częstotliwości mikrofalowych. Włączenie MNP do terapii nowotworowej skutecznie łagodzi wady tradycyjnej hipertermii, zapewniając precyzyjne celowanie w guz poprzez nawigację magnetyczną oraz długotrwałe ogrzewanie dzięki unikalnym właściwościom termicznym nanocząstek.

Unikalną cechą nanocząsteczek magnetycznych (MNP) stosowanych w terapii nowotworowej jest ich zdolność do selektywnego gromadzenia się w tkankach nowotworowych. Proces ten zachodzi poprzez mechanizmy pasywnego celowania (których przykładem może być efekt zwiększonej przepuszczalności i retencji (ang.: *enhanced permeability, retention*, EPR), bądź też aktywnego celowania, w którym funkcjonalizowane MNP przyczepiają się do receptorów typowych dla nowotworów. Taka selektywność jest kluczowa dla optymalizacji efektywności hipertermii terapeutycznej, a także dla ograniczenia ryzyka uszkodzenia otaczających zdrowych tkanek. Niemniej jednak, kliniczne wykorzystanie hipertermii wspomaganej przez MNP wciąż napotyka

liczne trudności, takie jak słaba rozpuszczalność nanocząsteczek, ich ograniczona biokompatybilność oraz wyzwania związane z uzyskaniem jednolitego rozkładu ciepła w masach nowotworowych. Aby pokonać te trudności, współczesne badania skupiają się na opracowaniu materiałów kompozytowych i nowych formuł nanocząsteczek mających na celu poprawę biodostępności, stabilności i rozproszenia MNP w środowiskach biologicznych. Na przykład, badania nad nanokompozytami opartymi na hydrożelach wykazały znaczny potencjał w zwiększaniu użyteczności klinicznej MNP w zabiegach hipertermicznych. Hydrożele, takie jak te pochodzące z chitozanu i jedwabnej fibroiny [H2] oraz macierzy alginianowo-polimerowych [H6], działają jako nośniki, które kapsułkują MNP, co w korzystny sposób wpływa na ich rozpuszczalność, minimalizuje skutki cytotoksyczne i umożliwia kontrolowane uwalnianie w obrębie tkanek docelowych.

Ponadto, te złożone nanokompozyty nie tylko poprawiają biokompatybilność magnetycznych nanocząstek (MNP), ale także wzmacniają stabilność mechaniczną oraz reakcję systemu terapeutycznego. Dzięki wprowadzając MNP do biokompatybilnych hydrożeli, udało się opracować materiały, które zachowują stabilność i rozkład cząstek, nawet w warunkach dynamicznych *in vivo*, takich jak krążenie krwi i ruchliwość tkanek. Na przykład badania przedstawione w pracy [H9], dotyczące nanokompozytów z gumy ksantanowej i fibroiny jedwabnej, pokazują, w jaki sposób te formuły zwiększają retencję oraz skuteczność termiczną MNP w tkankach nowotworowych.

Trwający rozwój systemów hipertermii bazujących na nanocząstkach magnetycznych (MNP) podkreśla kluczową rolę nanokompozytów wielofunkcyjnych. Materiały te nie tylko zwiększają rozpuszczalność i stabilność MNP, ale także oferują dodatkowe korzyści terapeutyczne. Na przykład, materiały kompozytowe, które łączą ze sobą substancje terapeutyczne z cząstkami magnetycznymi, jak opisano w [H15], są przykładem mechanizmu podwójnego działania, łącząc hipertermię z czynnikami chemioterapeutycznymi lub immunoterapeutycznymi. Takie podejście wpisuje się w szerszy trend w onkologii, gdzie zwraca się szczególną uwagę na znaczenie terapii skojarzonej w celu zwiększenia skuteczności leczenia i przeciwdziałania oporności nowotworowej. Innowacje przedstawione w tych badaniach stanowią podstawę dla transformacyjnej fazy w leczeniu hipertermią, w której magnetyczne nanocząstki i bioresponsywne hydrożele skutecznie przyczyniają się do efektywniejszej i bezpieczniejszej terapii nowotworowej. Zespoły badawcze, tworząc materiały o cechach zapewniających stabilność mechaniczną, kontrolowane uwalnianie oraz ukierunkowane podgrzewanie, umożliwiają takie zastosowania kliniczne hipertermii, które mogą przekroczyć ograniczenia tradycyjnej hipertermii i mogą prowadzić do lepszych wyników leczenia pacjentów.

### 3.3.3 Zaawansowane podejścia w literaturze

#### **Optymalizacja częstotliwości mikrofal w celu zwiększenia efektywności ogrzewania**

Efektywna interakcja pomiędzy promieniowaniem elektromagnetycznym z zakresu mikrofal i nanocząstkami magnetycznymi (MNP) jest kluczowa dla optymalizacji skuteczności leczenia hipertermią. Częstotliwość mikrofal ma istotne znaczenie dla efektywności, z jaką MNP absorbują energię, co z kolei wpływa na generację ciepła oraz jego rozkład w tkankach nowotworowych. Badania wskazują, że niektóre częstotliwości mikrofal mogą poprawić reakcję termiczną MNP w kontekście terapii raka wątroby, prowadząc do bardziej jednorodnych wzorców ogrzewania.

Ponadto, inne badania wykazały, że obniżenie częstotliwości mikrofal może wpłynąć na zwiększyć ciągłość ogrzewania wywołanego przez MNP w guzach wątroby, co umożliwi minimalizację ryzyka przegrzania i chroni sąsiednie zdrowe tkanki [1]. Oprócz zmian częstotliwości, opracowywane są innowacyjne projekty anten mikrofalowych, które ogniskują mikrofałe bezpośrednio na guzach. Taka strategia zwiększa efekt koncentracji ogrzewania, dając możliwość precyzyjnego kierunkowania energii mikrofalowej na komórki nowotworowe. Badania nad takimi antenami, mają na celu doprowadzenie do kontrolowanego i lokalnego ogrzewania komórek nowotworowych, co jest szczególnie istotne w przypadku nowotworów wątroby, ponieważ uszkodzenie sąsiednich tkanek może prowadzić do poważnych komplikacji [2]. Postępy w dostrajaniu częstotliwości oraz technologii antenowej niosą perspektywy lepszej skuteczności i bezpieczeństwa dla terapii hipertermicznej.

### **Zwiększenie biokompatybilności oraz reaktywności termicznej nanocząstek magnetycznych**

Biokompatybilność nanocząstek magnetycznych (MNP) odgrywa kluczową rolę dla ich skutecznego stosowania w praktyce klinicznej. Chociaż zwykle nanocząstki wykazują silne właściwości magnetyczne, często napotykają istotne trudności związane z toksycznością oraz wpływem na układ odpornościowy. Tymczasem, dzięki swojej stabilności, reaktywności magnetycznej oraz możliwości modyfikacji powierzchni, nanocząstki oparte na ferrytach stały się obiecującą alternatywą, co zwiększa ich zgodność ze środowiskiem biologicznym. Ostatnie osiągnięcia w zakresie funkcjonalizacji MNP skupiają się na zastosowaniu biogodnych powłok, takich jak glikol polietylenowy (PEG) i chitozan, mających na celu poprawę stabilności oraz redukcję nieporządanych reakcji biologicznych. Powłoki te nie tylko hamują agregację MNP, ale także wspierają ich dystrybucję w tkankach nowotworowych, co zapewnia bardziej jednorodny profil termiczny [3].

W ostatnich latach prowadzone były intensywne badania nad funkcjonalizowanymi nanocząstkami magnetycznymi (MNP), które wykazywałyby cechy termoreaktywne. Celem tych badań jest zwiększenie efektywności dostarczania leków w połączeniu z hipertermią. Na przykład, MNP pokryte polimerami termoczułymi mogą umożliwiać uwalnianie substancji terapeutycznych w ściśle określonych temperaturach, co można osiągnąć dzięki miejscowej hipertermii. Taka kombinacja aktywacji termicznej i precyzyjnego dostarczania leków może przynosić lepsze wyniki terapeutyczne, zwłaszcza w przypadku nowotworów, które wykazują oporność na samodzielne leczenie ciepłem [4]. Udało się nam opracować bezpieczniejszą i skuteczniejszą metodę łączenia hipertermii z innymi metodami terapeutycznymi, jak np. chemioterapią, poprzez poprawę biokompatybilności i reaktywności termicznej nanocząstek magnetycznych.

### **Wykorzystanie analizy metodą elementów skończonych na potrzeby precyzyjnego modelowania hipertermii**

Osiągnięcie jednorodnego rozkładu ciepła w masach nowotworowych stanowi istotne wyzwanie w kontekście hipertermii z wykorzystaniem nanocząstek magnetycznych (MNP). Różnice w gęstości tkanek, krążeniu krwi oraz niewłaściwego umiejscowienia MNP mogą prowadzić do nierównomiernych profili termicznych, co z kolei może obniżać skuteczność leczenia i może potencjalnie prowadzić do uszkodzeń sąsiednich, zdrowych tkanek. Analiza metodą elementów

skończonych (ang.: *Finite Element Analysis*, FEA) okazała się być niezwykle przydatnym narzędziem do rozwiązania tego problemu, ze względu na możliwości precyzyjnego modelowania rozkładu ciepła w złożonych strukturach nowotworowych. Dzięki FEA możemy modelować termiczne efekty różnych stężeń MNP, różnych konfiguracji ich rozmieszczenia oraz parametrów promieniowania mikrofalowego, co stanowi źródło istotnych informacji na temat osiągnięcia kontrolowanego i miejscowego podgrzewania *in vivo* [5].

Zastosowanie analizy metodą elementów skończonych (FEA) umożliwiło nam precyzyjne przewidywanie i optymalizację rozkładu ciepła w guzach. Takie podejście to daje możliwość przewidywania najbardziej efektywnych konfiguracji nanocząstek magnetycznych (MNP) oraz częstotliwości mikrofal dostosowanych do konkretnych typów guzów. Na przykład, wyniki badań pokazują, że z pomocą FEA da się zamodelować efekty różnych poziomów mocy mikrofal oraz dawek nanocząstek, co może wspomagać wyznaczenie optymalnych warunków do osiągnięcia maksymalnego podgrzania guza przy minimalnych efektach ubocznych [6]. Wykorzystanie narzędzi symulacyjnych do analizy metodą elementów skończonych (FEA) stwarza perspektywę opracowania spersonalizowanych strategii leczenia na potrzeby leczenia konkretnych pacjentów, co znacząco zwiększa dokładność i niezawodność hipertermii wspomaganą przez nanocząstki magnetyczne (MNP).

### **Integracja hipertermii z terapiami skojarzonymi w celu zwiększenia skuteczności leczenia**

Połączenie hipertermii opartej na magnetycznych nanocząstkach (MNP) z tradycyjnymi rodzajami terapii nowotworowej, takimi jak chemioterapia i radioterapia, stanowi obiecujący obszar badań w dziedzinie hipertermii. Metoda ta nie tylko bezpośrednio uszkodza komórki nowotworowe, ale także zwiększa ich podatność na dodatkowe terapie, co prowadzi do efektu synergii, który może w sposób znaczący poprawić wyniki leczenia. W połączeniu z chemioterapią, hipertermia wykazuje zdolność do zwiększania przepuszczalności błon komórkowych nowotworów, co z kolei sprzyja lepszemu wchłanianiu leków i zmniejsza oporność komórek na lek. Ponadto, MNP zaprojektowane specjalnie do dostarczania zarówno czynników termicznych, jak i chemioterapeutycznych, okazały się skuteczne w kierowaniu leków bezpośrednio do miejsca guza, co maksymalizuje skuteczność leczenia przy jednoczesnym ograniczeniu toksyczności ogólnoustrojowej [7].

Z kolei skojarzenie hipertermii z radioterapią przynosi istotne korzyści, gdyż zastosowanie ciepła może zwiększyć wrażliwość komórek nowotworowych na promieniowanie. Taki efekt synergistyczny umożliwia zastosowanie niższych dawek promieniowania w celu osiągnięcia pożądanego wyniku terapeutycznego. Takie podejście może złagodzić skutki uboczne często związane z radioterapią w wysokich dawkach, stwarzając terapię bardziej zorientowaną na pacjenta jako alternatywę dla agresywnych terapii nowotworowych. Dodatkowo, hipertermia wspomaga aktywację układu odpornościowego w mikrośrodkowisku guza, co może poprawić skuteczność immunoterapii w połączeniu z hipertermią opartą na nanocząstkach magnetycznych (MNP). Ostatnie badania pokazują potencjał MNP jako bazy dla terapii nowotworowych o wielu modalnościach, które łączą zalety różnych metod leczenia w celu kompleksowej strategii ablacji guza [8].

## Postępy w projektowaniu nanocząsteczek magnetycznych w celu zwiększenia bezpieczeństwa i precyzji celowania

Kluczowym elementem optymalizacji hipertermii opartej na nanocząstkach magnetycznych (MNP) jest doskonalenie ich konstrukcji w celu osiągnięcia precyzyjnego celowania oraz bezpiecznego działania w środowisku biologicznym. Ostatnie osiągnięcia w inżynierii nanocząstek magnetycznych obejmują opracowanie takich modyfikacji ich powierzchni, które mogłyby zwiększyć ich zdolność do celowania w guzy, jednocześnie minimalizując działania niepożądane na zdrowych tkankach. Na przykład, wprowadzenie specyficznych ligandów lub przeciwciał na powierzchnie MNP umożliwi ukierunkowanie tych cząsteczek do selektywnego łączenia się z komórkami nowotworowymi, co z kolei poprawia precyzję i bezpieczeństwo terapii hipertermicznej [9].

Ponadto, innowacyjne projekty nanocząstek magnetycznych (MNP) stosują obecnie materiały "inteligentne", które umożliwiają lepsze zarządzanie zachowaniem nanocząstek w odpowiedzi na czynniki środowiskowe, takie jak wahania pH czy temperatury w mikrośrodowisku guza. Taka zaawansowana kontrola jest istotna dla utrzymania bezpiecznych i skutecznych poziomów ciepła podczas hipertermii. Nowoczesne projekty MNP, zwłaszcza te z powłokami wrażliwymi na pH, pozostają stabilne w krwiobiegu, ale aktywują się w kwaśnym środowisku guzów, co zapewnia celowane korzyści terapeutyczne [6]. Postępy w projektowaniu MNP stanowią istotny krok naprzód w bezpiecznym i skutecznym wdrażaniu hipertermii w warunkach klinicznych.

### 3.4 Kształtowanie podstaw: etapy poprzedzające habilitację oraz istotne kwalifikacje wymagane do przejścia do głównego etapu badań

Po ukończeniu mojej pracy doktorskiej, moje zainteresowanie tematyką badań nad hipertermią znacząco wzrosło. Moje badania doktorskie koncentrowały się na udoskonaleniu kluczowych parametrów, takich jak prędkość wstrzykiwania, stężenie nanocząstek oraz czas trwania sesji, aby zwiększyć dokładność i skuteczność terapii hipertermicznej. Szczególną uwagę poświęciłem nanocząstkom  $Fe_3O_4$  pokrytym kazeiną, które stanowią obiecującą alternatywę dla celowanej ablacji termicznej w terapii nowotworowej. Badania te wymagały starannego zbalansowania istotnych parametrów na potrzeby optymalizacji skuteczności terapeutycznej przy jednoczesnym minimalizowaniu uszkodzeń otaczających tkanek. Dodatkowo, gdy byłem promotorem trzech studentów studiów magisterskich, uczyłem ich projektowania eksperymentów, metod analizy danych oraz procesów syntezy, co wspólnie przyczyniło się do pogłębienia naszej wiedzy i doprowadziło do istotnych postępów metod hipertermicznych [A1].

Podczas badań doświadczalnych analizowałem wszystkie etapy oceny nanocząstek, obejmujące ich syntezę, charakterystykę magnetyczną, analizę biokompatybilności oraz optymalizację na potrzeby zastosowań *in vivo* i *in vitro*. Syntezę nanocząstek  $Fe_3O_4$  przeprowadzono metodą *in situ*, co zapewniło ich jednorodną dystrybucję. Wykorzystałem testy MTT do oceny kompatybilności komórkowej, co było kluczowe dla potwierdzenia bezpieczeństwa naszych nanocząstek w zastosowaniach *in vivo*, tworząc tym samym solidną podstawę dla przyszłych badań. Oprócz charakterystyki magnetycznej, która uwydatniła właściwości istotne dla indukcji termicznej, przeprowadziłem eksperymenty hipertermiczne zarówno w warunkach *in vitro*, jak i *in vivo*, by móc określić optymalne stężenia i tempo wstrzykiwania, co zaowocowało

precyzyjnie kontrolowaną odpowiedzią termiczną, niezbędną dla bezpiecznego i skutecznego leczenia nowotworów [A1, A2].

Istotnym elementem moich badań było opracowanie kompleksowego modelu numerycznego przy użyciu oprogramowania opartego na metodzie elementów skończonych (ang.: *Finite Element Method*, FEM), mającego na celu poprawę warunków hipertermicznych w różnych stanach biologicznych. Wykorzystując równania Naviera-Stokesa, Nicolsona oraz Pennes'a, stworzyłem model trójśrodowiskowy, który skutecznie odwzorowywał dynamikę płynów, transfer masy oraz przewodnictwo cieplne wewnątrz złożonych architektur tkankowych. Model ten umożliwił precyzyjne symulacje terapii hipertermicznej, dostarczając kluczowych informacji na temat czasu, optymalizacji dawki oraz wpływu różnych parametrów na skuteczność leczenia. Zaproponowana przeze mnie innowacyjna metodologia oparta na FEM do modelowania transferu ciepła i dynamiki płynów wciąż pozostaje niedostatecznie zbadana w istniejącej literaturze, co stanowi istotny postęp w dziedzinie modelowania hipertermii [A3, A4].

Jednym z istotnych wyników moich badań było osiągnięcie 50% redukcji guzów trzeciego stadium raka piersi w modelach opartych na tkankach mysich, co było możliwe dzięki strategicznej optymalizacji stężenia nanocząstek magnetycznych (MNP) oraz prędkości ich wstrzykiwania. Na potrzeby tych badań użyto 70 myszy, z których 17 zostało wybranych do trzech prób doświadczalnych, co potwierdziło terapeutyczną skuteczność precyzyjnej regulacji MNP. Analizy molekularne przeprowadzone w trakcie badania ujawniły spadek ekspresji genów związanych z metastazą i apoptozą, co podkreśla skuteczność hipertermii w modulowaniu specyficznych cech guzów. Wyniki te zainspirowały do dalszych badań oraz do współpracy interdyscyplinarnej, mającej na celu poszerzenie zastosowania hipertermii jako nieinwazyjnej metody leczenia nowotworów [A2].

Po przeprowadzeniu tych badań objąłem stanowisko lidera zespołu w różnych projektach, koncentrując się na doskonaleniu technik inżynierskich w zastosowaniach hipertermii ultradźwiękowej oraz mikrofalowej. Moja rola polegała na kierowaniu pracami w zakresie nieinwazyjnego monitorowania temperatury oraz precyzyjnej regulacji ciepła. W ramach badań nad hipertermią ultradźwiękową opracowałem model do szacowania temperatury rdzeniowej guzów na podstawie mapowania powierzchni, co pozwoliło na stworzenie bezpieczniejszego narzędzia diagnostycznego, eliminującego konieczność przeprowadzania inwazyjnych procedur. W badaniach nad hipertermią mikrofalową, wraz z inżynierami pracowaliśmy nad stworzeniem specjalistycznego urządzenia do leczenia raka wątroby i udało nam się osiągnąć precyzyjną kontrolę temperatury dzięki zaawansowanym mechanizmom. Obie te ścieżki znacznie poszerzyły możliwości leczenia, wskazując na wszechstronność hipertermii w radzeniu sobie z trudnymi schorzeniami, takimi jak nowotwór wątroby [A5].

W badaniach tych skupiłem się na trzech kluczowych wyzwaniach związanych z hipertermią: zapewnieniu jednorodnej dystrybucji nanocząstek magnetycznych (MNP), regulacji temperatury oraz usprawnieniu mechanizmów dostarczania leków. By zwiększyć rozpuszczalność nanocząstek w środowiskach wodnych, opracowałem nanokompozyty. Wykorzystanie nanorurek jako nośników leków nie tylko poprawiła biokompatybilność MNP, ale także poszerzyła możliwości dostarczania leków, co ułatwiło efektywną dystrybucję ciepła niezbędną do ablacji nowotworów. Ten postęp stanowi ważny krok w rozwoju wielofunkcyjnych nośników leków, co z kolei zwiększa możliwości zapewnienia spójnej i bezpiecznej terapii hipertermicznej w warunkach klinicznych [A6].

Zakończenie prac nad rozprawą doktorską oraz w początkowej fazie badań, znaczną część mojej pracy naukowej stanowiły badania nad optymalizacją strategii wstrzykiwania nanocząsteczek magnetycznych (MNP). Istotnym elementem tych badań było zidentyfikowanie najbardziej efektywnych miejsc do wstrzyknięć, optymalnej liczby punktów wstrzyknięć oraz preferowanej metody dostarczania iniekcji do tkanek lub naczyń. W tym celu wykorzystałem trójwymiarowy model ludzkiego guza z architekturą naczyniową, na którym możliwe było prowadzenie symulacji *in silico*, mających na celu ocenę wspomnianych czynników, osiągając margines błędu wynoszący zaledwie 10%. Poprzez symulację warunków transferu płynów, ciał stałych oraz ciepła, zapewniłem bardzo realistyczne odwzorowanie scenariuszy hipertermicznych, co dostarczyło nam istotnych informacji na temat wpływu położenia MNP na transfer ciepła. Wyniki tych badań wspierają rozwój precyzyjnych strategii aplikacji MNP w środowisku klinicznym, podkreślając znaczenie hipertermii jako bezpiecznej i ukierunkowanej metody leczenia [A3, A4, H10 i H22].

Na etapie rozwoju urządzenia nadzorowałem powstawanie układu do hipertermii mikrofalowej, który obejmował oprogramowanie sterujące zaprojektowane w celu osiągnięcia precyzyjnej regulacji temperatury z tolerancją wynoszącą 0,02 stopnia Celsjusza. Taki poziom dokładności był kluczowy dla powodzenia prób *in vivo*, w których ocenialiśmy kontrolę temperatury na modelach małych zwierząt, co zapewniało, że temperatury guzów utrzymywały się w ramach optymalnych granic. Do moich obowiązków należało również przeprowadzanie prób hipertermii, analiza uzyskanych danych oraz znaczący wkład w publikacje badawcze w różnych dziedzinach, takich jak biomateriały, biotechnologia, bioelektryczność i biomechanika, co podkreśla moją rolę w postępie badań interdyscyplinarnych w zakresie hipertermii [A5].

Moje badania koncentrowały się na takim poszerzeniu zastosowań hipertermii, by obejmowały również terapie uzupełniające, takie jak chemioterapia i radioterapia. Łącząc hipertermię opartą na nanocząstkach magnetycznych (MNP) z tymi metodami, dążyliśmy do zwiększenia skuteczności leczenia przy jednoczesnym minimalizowaniu negatywnych skutków ubocznych. Ta skojarzona strategia umożliwiła celowane leczenie nowotworów, zachowując zdrowe tkanki i poprawiając wyniki terapeutyczne. Wyniki tych badań prezentowałem na różnych konferencjach, co sprzyjało współpracy w środowisku naukowym oraz upowszechniało spersonalizowane, mało inwazyjne terapie nowotworowe, które mają potencjał zrewolucjonizować opiekę nad pacjentami [A7, A8].

Moje badania wprowadziły zaawansowane konfiguracje oprogramowania, których celem była regulacja wewnętrznej temperatury guzów podczas hipertermii, co w sposób znaczący poprawiło dokładność kontroli temperatury. Dzięki zastosowaniu symulacji metodą elementów skończonych (FEM) opracowałem modele, które optymalizują czas wstrzyknięć oraz indukcję ciepła, co zapewnia skuteczne niszczenie komórek rakowych. Modele te znacznie zwiększają dokładność terapii hipertermicznych w przypadku guzów różnych typów, dając podstawy do skojarzonych badań łączących hipertermię z ukierunkowanym dostarczaniem leków. Praca ta ma potencjał, aby wprowadzić leczenie hipertermią na nowe standardy kliniczne, oferując precyzyjną i elastyczną metodologię terapii termicznej [A3, A4].

Moje badania dotyczące hipertermii opartej na nanocząstkach magnetycznych (MNP), z wykorzystaniem mikrofal i ultradźwięków, znacząco poszerzyły zakres nieinwazyjnych, celowanych terapii nowotworowych. Dzięki starannemu projektowaniu eksperymentów, opracowywaniu innowacyjnych urządzeń oraz kompleksowej analizie danych, odegrałem kluczową rolę w ustanowieniu hipertermii jako nowatorskiego podejścia w leczeniu raka.

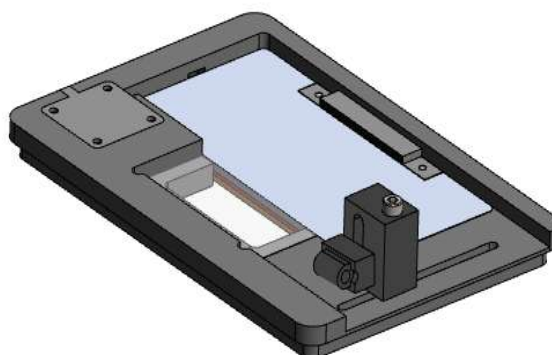
Zajmując się podstawowymi wyzwaniami oraz poprawiając kontrolę i dystrybucję ciepła, moja praca wspiera strategie leczenia skoncentrowane na pacjencie, które priorytetowo traktują zarówno skuteczność, jak i bezpieczeństwo. Moje wysiłki w zakresie syntezy nanocząstek, udoskonalania warunków hipertermicznych oraz ocen opartych na symulacjach przyczyniły się do uznania hipertermii opartej na MNP za wiarygodną opcję terapii nowotworowej, tworząc solidne fundamenty dla przyszłych postępów w tej dziedzinie [A8, A9].

### 3.4.1 Hipertermia mikrofalowa

Podrozdział ten stanowi podsumowanie projektu, w którym pełniłem rolę zarówno projektanta, jak i lidera zespołu. Projekt został zrealizowany w Erasmus MC, szpitalu w Holandii. Projekt obejmował stworzenie i zaprojektowanie systemu hipertermii mikrofalowej, mającego na celu terapię nowotworową, a ja byłem odpowiedzialny za zaprojektowanie i rozwój złożonego urządzenia do hipertermii, które obejmowało kontroler oraz intuicyjne oprogramowanie. Efektem tego projektu była zarówno praca badawcza, jak i działające urządzenie, w całości opracowane i skonstruowane przeze mnie. System łączył technologie elektromagnetyczne i kontrolne, podkreślając innowacje zarówno w architekturze sprzętowej, jak i interfejsie oprogramowania. Projekt obejmował również zaprojektowanie części mechanicznej, na której znajduje się mysz, umożliwiającej obserwację przez mikroskop oraz umieszczenie anteny w pobliżu guza. Element mechaniczny urządzenia został zaprojektowany przy użyciu oprogramowania SolidWorks. Założeniem było, że mysz jest umieszczona poziomo, aby mogła być podgrzewana poprzez przewodnictwo cieplne. Guz wystaje z ciała, podczas gdy naczynia krwionośne pozostają przyłączone. Antena jest przymocowana obok guza, co umożliwia jej swobodne poruszanie się i obracanie. Dodatkowo, projekt pozwala na obserwację guza przez mikroskop w trakcie jego podgrzewania, co ilustruje Rys. 4.

#### **Wybór komponentów elektromagnetycznych i anten**

W części dotyczącej fal elektromagnetycznych, analizowane były różne typy anten, w tym antena Yagi-Uda, kabel koncentryczny oraz dwie anteny dipolowe. Antena oparta na kablu koncentrycznym została wybrana ze względu na swoją efektywność, kompatybilność z MRI oraz łatwość użytkowania. Działała ona na częstotliwości 2450 MHz i obsługiwała poziomy mocy sięgające 30 W. W projekcie uwzględniono złącze SMA oraz system chłodzenia wodnego, który nie tylko optymalizuje wydajność, ale także zmniejsza ogólny rozmiar anteny. System chłodzenia wodnego ma szczególne znaczenie dla skutecznego odprowadzania ciepła, co zapewnia precyzyjną regulację temperatury podczas procedur leczenia hipertermią.



Rys. 4: Część mechaniczna oraz jej projekt (opracowanie własne)

### **Oprogramowanie oraz graficzny interfejs użytkownika (GUI)**

W dalszej części projektu opracowano zindywidualizowany graficzny interfejs użytkownika (GUI), składający się z ponad 5000 linii kodu, którego funkcją było zarządzanie kontrolą systemu oraz interakcja z użytkownikiem. Oprogramowanie GUI może działać niezależnie od MATLABa, oferując platformę do wprowadzania specyfikacji warunków eksperymentalnych, ustawień docelowych temperatur oraz monitorowania parametrów systemu. Interfejs umożliwia również opracowanie przepisów fantomowych, kalibrację oraz ustalenie parametrów procesu podgrzewania, dostosowane do potrzeb operatorów i naukowców. Dodatkowo, oprogramowanie dokonuje rejestracji danych dotyczących temperatury i mocy w czasie rzeczywistym, które są zapisywane na potrzeby dalszej analizy. Zgromadzone dane są archiwizowane w formacie Excel,

zawierającym szczegółowe informacje o wszystkich warunkach eksperymentalnych, co umożliwi ich dokładne przeglądanie (Rys. 5 oraz 6).

Mouse Number	1	Save
Date (DD-MM-YYYY)	20-10-1990	
Description	Weight, Gender, Age and ...	

**Guidance**

1. Calibration and Phantom Recipe (Optional)
2. Put Mouse Number, Date and Description and press Save
3. Choose between Start Heating Experiment (Pink-RF or Normal Set-up)
4. After it is done, press Save and Exit otherwise all data would be gone
5. Excel file is ready
6. Enjoy

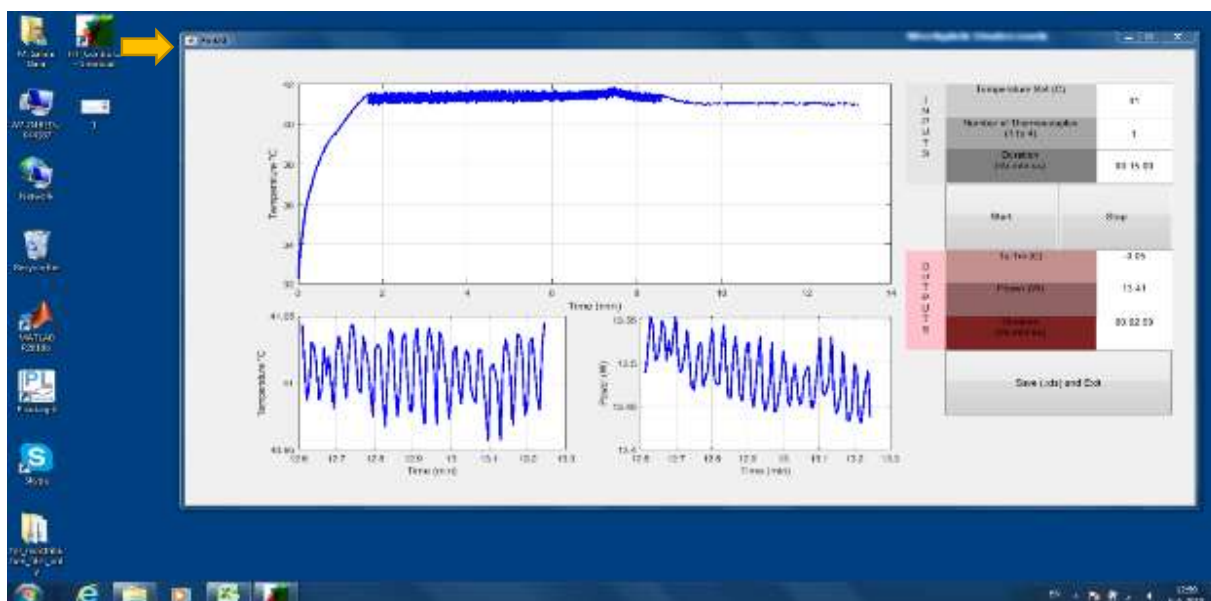
Phanton Recipe

Calibration

Start Heating Experiments (Pink-RF Amplifier)

Start Heating Experiments (Normal Set-up)

Rys. 5: Okno startowe oprogramowania (opracowanie własne).



Rys. 6: Okno kontrolne oprogramowania (opracowanie własne).

### Ustawienia kontrolne oraz zarządzanie zasilaniem

Dokument przedstawia konfigurację generatora mikrofalowego oraz wzmacniacza mocy, w którym zastosowano kontroler Arduino do celów regulacji poziomów napięcia i mocy wyjściowej. Układ sterowania wykorzystuje generator sygnału Kuhne KU SG 2.45-25, który generuje sygnały o częstotliwości 2450 MHz o częstotliwości 20 Hz. Kontroler Arduino łączy się z komputerem za pośrednictwem portu USB i komunikuje się z generatorem mocy przez złącze SMA-to-N, co daje możliwość precyzyjnego sterowania układem. W celu monitorowania zarówno mocy wyjściowej, jak i wstecznej, zastosowano dwukierunkowy sprzęgacz Narda 3022 Dual Coaxial Reflectometer Coupler, co zapewniło efektywny transfer mocy oraz ochronę urządzenia przed możliwym uszkodzeniem. Procedury kalibracyjne były przeprowadzane przy użyciu

analizatora sieciowego w celu oceny parametrów, takich jak wartości S11 anteny, które mają kluczowe znaczenie dla minimalizacji odbicia sygnału i optymalizacji efektywności transmisji.

### **Monitorowanie temperatury oraz pozyskiwanie danych**

Proces monitorowania temperatury oparty został na termoparach typu T, które zostały połączone z modułem akwizycji danych TC-08. Moduł ten odpowiada za interpretację poziomów napięcia oraz ich konwersję na odczyty temperatury. Dodatkowo, rejestrator danych, a konkretnie dwukanałowy miernik mocy EPM-442A, mógł rejestrować pomiary mocy zarówno w kierunku do przodu, jak i wstecz, co jest kluczowe dla zapewnienia stabilnego procesu ogrzewania. Taka konfiguracja umożliwi precyzyjną regulację temperatury, co stanowi istotny element skutecznego leczenia hipertermią.

### **Mechanizmy kontrolne dla systemu hipertermii**

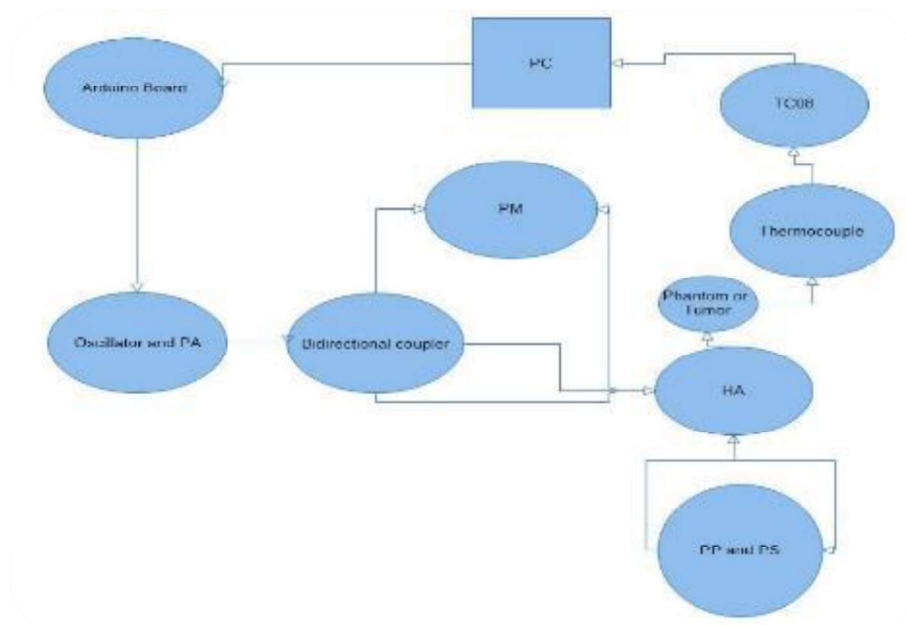
Wstępne testy kontrolne polegały na ustawieniu maksymalnego poziomu mocy kontrolera proporcjonalnego (P), do momentu aż temperatura nie osiągnęła pożądanego punktu ustawienia. Niemniej jednak, z uwagi na ograniczoną precyzję tego kontrolera, został on zastąpiony bardziej zaawansowanym kontrolerem PID. Taka konfiguracja układu w istotny sposób zwiększyła dokładność osiąganych docelowych temperatur, a także proces ich utrzymywania przez dłuższy okres czasu. Ramy w zakresie kontroli PID biorą pod uwagę różnego rodzaju zmienne, takie jak wahania temperatury i czas reakcji, co czyni je szczególnie skutecznymi w zastosowaniach hipertermicznych, gdzie precyzja układu sterującego jest kluczowa.

### **Uproszczona konfiguracja „Pink RF”**

W celu optymalizacji efektywności układu nasz zespół zastosował uproszczoną konfigurację nazwaną „Pink RF”. Rozwiązanie to połączyło w sobie kluczowe komponenty, takie jak generator sygnału, wzmacniacz mocy, kontroler Arduino oraz sprzęgacze, w jedną spójną jednostkę, co zostało przedstawione na Rys 7 oraz 8. Modułowa architektura uprościła układ, co z kolei poprawiło jego użyteczność i dając w efekcie przyjazną dla użytkownika platformę, która wymaga jedynie minimalnych zmian konfiguracyjnych. Dokument stanowi szczegółowy i staranny opis projektu i realizacji układu do hipertermii sterowanej za pomocą mikrofal, obejmującego oprogramowanie do sterowania i monitorowania, a także zaawansowane strategie zarządzania temperaturą i mocą. Dzięki możliwości precyzyjnej regulacji parametrów grzewczych i dużemu potencjałowi w klinicznym leczeniu nowotworów, ten opracowany przez nasz zespół innowacyjny układ stanowi wartościowe narzędzie dla zastosowań hipertermicznych [A5].



Rys. 7: Układ do hipertermii mikrofalowej (zdjęcie własne).



Rys. 8: Schemat układu do hipertermii mikrofalowej (opracowanie własne).

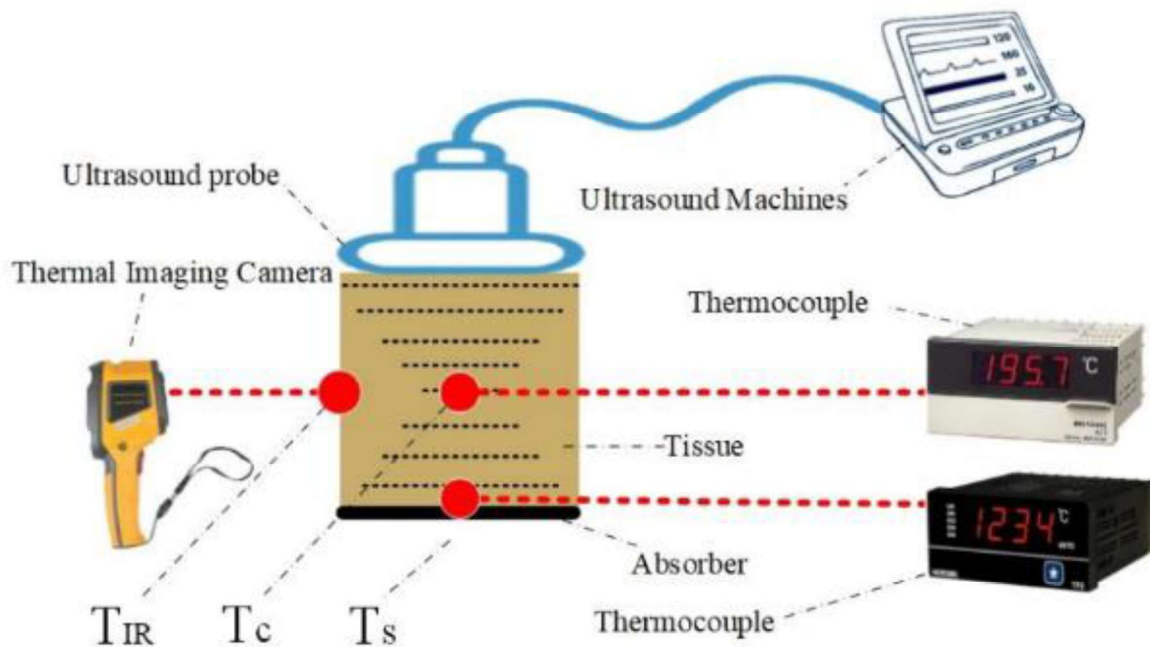
### 3.4.2 Hipertermia ultradźwiękowa

Projekt ten, który prowadziłem i nad którym sprawowałem nadzór, miał na celu zbadanie możliwości zastosowania hipertermii opartej na ultradźwiękach jako nieinwazyjnej metody leczenia nowotworów. Jego celem było precyzyjne podgrzewanie tkanek nowotworowych przy jednoczesnym minimalizowaniu uszkodzeń sąsiednich zdrowych tkanek. Badania koncentrowały się na opracowaniu innowacyjnego modelu szacowania temperatury, który umożliwiłby dokładną jej kontrolę w różnych strefach tkankowych. Analizując zmiany temperatury dla różnych częstotliwości ultradźwięków i poziomów mocy, dążyliśmy do dostarczenia ciepła wycelowanego w tkanki nowotworowe, co miało by stanowić bezpieczniejszą i bardziej kontrolowaną alternatywę dla tradycyjnych metod leczenia raka. Projekt ten rozpoczął się od podkreślenia pilnej potrzeby skutecznych, nieinwazyjnych terapii nowotworowych, które minimalizowałyby szkody dla zdrowych tkanek. Tradycyjne terapie nowotworowe, takie jak chirurgia, chemioterapia i radioterapia, często wiążą się z istotnymi ograniczeniami i działaniami niepożądanymi. Terapia hipertermiczna, która podnosi temperaturę tkanek złośliwych w celu wywołania śmierci komórkowej, stała się realną alternatywą. Zdecydowaliśmy się ultrasonograficzną metodę hipertermii, ze względu na zdolność do głębokiego penetrowania tkanek i koncentrowania ciepła w wybranych obszarach, co czyni ją szczególnie odpowiednią do celowania w komórki nowotworowe. Niemniej jednak, osiągnięcie precyzyjnej kontroli temperatury podczas stosowania ultradźwięków stanowi nie lada wyzwanie, które w tymże projekcie postanowiliśmy rozwiązać poprzez rozwój modeli predykcyjnych oraz optymalizację parametrów ultradźwiękowych.

Szeroki przegląd literatury na temat dotychczasowych technik hipertermii, w tym tych opartych na mikrofalach, laserach oraz prądzie elektrycznym, pokazało wyraźne korzyści ze stosowania ultradźwięków. W przeciwieństwie do innych metod, ultradźwięki umożliwiają precyzyjne celowanie w określone obszary, jednocześnie ograniczając dyfuzję ciepła, co daje możliwość przeżycia zdrowych tkanek. Wyniki naszych badań wzbogaciły dotychczasowe badania o wykorzystanie zaawansowanych metod do przewidywania rozkładu temperatury w czasie rzeczywistym. Oparte były one na modelach regresyjnych, które integrują zmienne takie jak częstotliwość ultradźwięków, moc oraz charakterystyki tkanek, co umożliwiło dokładne przewidywanie i zarządzanie wzorcami ogrzewania. Faza eksperymentalna obejmowała testy *in vitro* na próbkach tkanek w kontrolowanych warunkach, z zastosowaniem różnych częstotliwości (1 i 3 MHz) oraz ustawień mocy, aby możliwa była ocena ich wpływu na rozkład temperatury w tkance. Pomiar temperatury przeprowadzono w trzech kluczowych strefach: w centrum, na wewnętrznej powierzchni oraz na zewnętrznej powierzchni tkanki. Testy wykazały, że wyższe częstotliwości były skuteczniej skupiały ciepło w centralnych obszarach tkanki, co jest korzystne dla minimalizacji uszkodzeń zdrowych komórek. Na potrzeby rejestracji danych temperatury w czasie rzeczywistym wykorzystano termometr nieinwazyjny, co pozwoliło na uzyskanie ciągłego i dokładnego zapisu, ułatwiającego szczegółową analizę, bez zakłócania integralności próbki przedstawionej na Rys. 9.

Wyniki naszych badań pokazały kluczowy związek pomiędzy częstotliwością i poziomami mocy a zmianami temperatury w określonych obszarach, potwierdzając tym samym skuteczność ultradźwięków w uzyskaniu podgrzewania miejscowego, co udało się udowodnić za pomocą kamery termograficznej i termopar, jak pokazano na Rys. 10. Wyższe częstotliwości i poziomy

mocy prowadziły do optymalnych koncentracji ciepła w tkance nowotworowej, przy czym centralne obszary osiągały terapeutyczne wartości temperatury (około 42°C), niezbędne do skutecznej ablacji nowotworów. Ta precyzyjna dystrybucja temperatury potwierdziła zdolność hipertermii ultradźwiękowej do koncentrowania ciepła na tkankach złośliwych, jednocześnie chroniąc sąsiednie zdrowe komórki, co wskazuje na jej potencjał jako bezpiecznej i kontrolowanej metody leczenia. Zastosowane modele regresji dostarczyły nam dokładnych prognoz zmian temperatury w różnych strefach tkankowych, przy minimalnym błędzie, co stanowi duży potencjał do zastosowań klinicznych. Niniejsze badanie stanowi fundament dla opracowania solidnego protokołu hipertermii opartej na ultradźwiękach w leczeniu nowotworów, integrując zaawansowane techniki modelowania z ich praktycznym zastosowaniem. Przyszłe badania mogą rozwijać tę tematykę, poprzez wykorzystanie nanocząstek lub układów dostarczania leków w celu poprawy skuteczności terapeutycznej, lub stosując technologie obrazowania termicznego do umożliwienia monitorowania zmian temperatury w czasie rzeczywistym podczas leczenia.



Rys. 9: Graficzne streszczenie projektu (opracowanie własne).

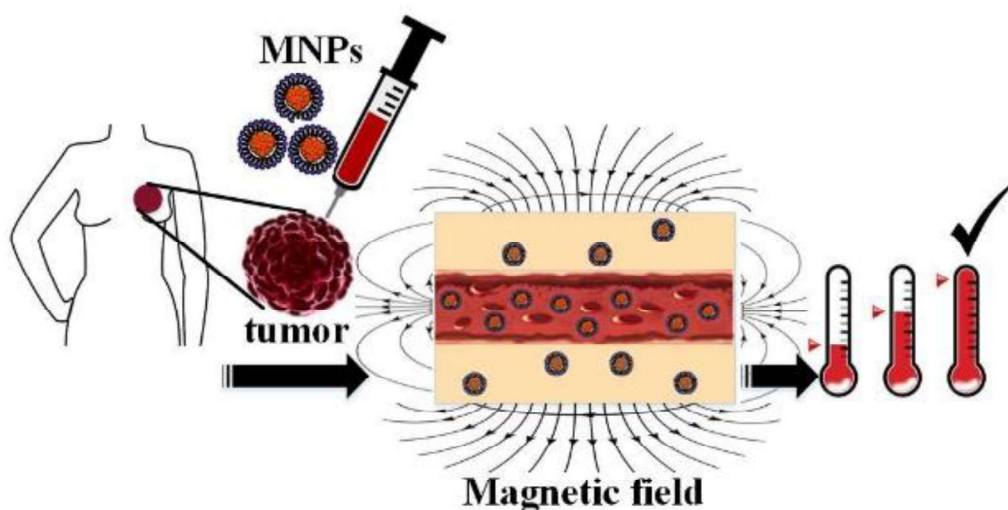


Rys. 10: Kamery termowizyjne wykorzystane w eksperymentach (zdjęcie własne).

### 3.5 Główny kierunek badań: hipertermia z wykorzystaniem MNP

#### 3.5.1 Wyzwania w aktualnych zastosowaniach hipertermii z wykorzystaniem MNP

Wykorzystanie nanocząstek magnetycznych (MNP), przedstawionych na Rys. 11, na potrzeby hipertermii mikrofalowej stanowi istotny postęp w dziedzinie terapii nowotworowej, przede wszystkim ze względu na możliwość precyzyjnego i mało inwazyjnego niszczenia guzów. Niemniej jednak skuteczne zastosowanie tej techniki wymaga rozwiązania istotnych problemów, takich jak nierównomierne rozkładanie ciepła, agregacja nanocząstek, problemy z rozpuszczalnością oraz specyficzność celowania w mikrośrodowisko guza. Aby sprostać tym wyzwaniom i zwiększyć skuteczność terapeutyczną hipertermii z wykorzystaniem MNP, kluczowe jest zastosowanie zaawansowanych strategii w inżynierii materiałowej, opracowywaniu postaci użytkowych oraz optymalizacji parametrów leczenia.



Rys. 11: Graficzne streszczenie hipertermii z wykorzystaniem MNP.

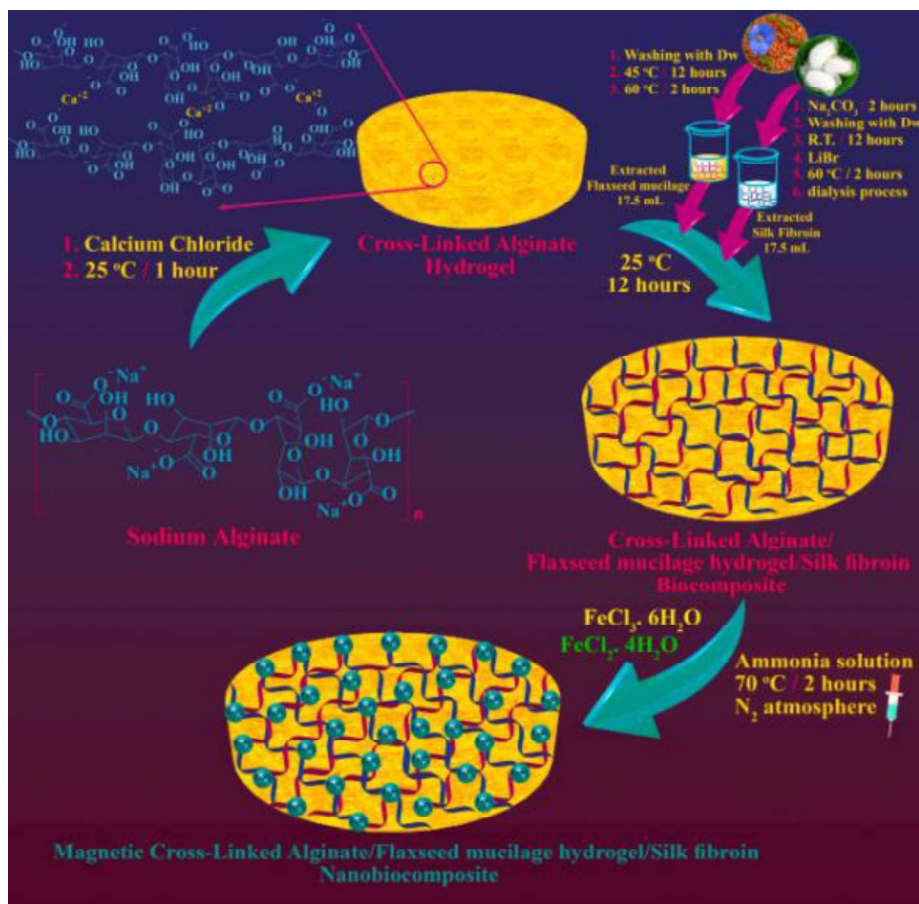
Potencjalne korzyści wynikające z zastosowania hipertermii opartej na nanocząstkach magnetycznych (MNP) są przyćmione przez szereg istotnych ograniczeń, które utrudniają jej wykorzystanie kliniczne. Główne wyzwania obejmują niewystarczającą rozpuszczalność, ograniczoną biokompatybilność, nierównomierne rozkładanie ciepła oraz skłonność do agregacji cząstek, co łącznie utrudnia skuteczne i bezpieczne wykorzystanie MNP w terapii nowotworowej. Szczególnie istotna jest rozpuszczalność MNP, która ma kluczowe znaczenie dla zapewnienia ich stabilnej obecności w warunkach fizjologicznych; jednak wiele tradycyjnych postaci użytkowych MNP wykazuje niską rozpuszczalność w ośrodkach biologicznych, co prowadzi do agregacji i w konsekwencji zmniejszenia ich skuteczności [H1, H5, i H19]. Kolejnym istotnym wyzwaniem w klinicznym zastosowaniu nanocząstek magnetycznych (MNP) jest ich biokompatybilność. Wiele MNP, zwłaszcza pochodnych tlenków metali, może wykazywać właściwości cytotoksyczne, które stanowią zagrożenie dla sąsiednich zdrowych tkanek. Aby rozwiązać ten problem, udało się nam opracować powłoki biokompatybilne oraz materiały kompozytowe, które mają na celu poprawę kompatybilności MNP. Przykładem jest enkapsulacja MNP w hydrożelach biopolimerowych, takich jak chitozan i fibroina jedwabna [H2] oraz w matrycach opartych na alginianach [H6], co zwiększyło zarówno ich rozpuszczalność, jak i biokompatybilność, i w rezultacie ułatwiło bezpieczeństwo w zastosowaniach terapeutycznych [H2, H6, H13].

Dystrybucja ciepła w masach nowotworowych stanowi istotny aspekt w kontekście hipertermii wspomaganą przez nanocząstki magnetyczne (MNP). Zapewnienie jednorodnej aplikacji ciepła jest kluczowe dla osiągnięcia terapeutycznych poziomów temperatur we wszystkich złośliwych komórkach w określonym obszarze. Niemniej jednak tradycyjne systemy oparte na MNP często prowadzą do niejednorodnego nagrzewania, szczególnie w obecności heterogenicznych struktur nowotworowych. Utrzymanie stałego nagrzewania jest dodatkowo trudniejsze z powodu zmiennego przepływu krwi w guzach, który może rozpraszać ciepło z obszaru poddawanego leczeniu. Zaawansowane badania, w tym symulacje metodą elementów skończonych (FEM), szczegółowo opisane w [H10], są źródłem cennych informacji na temat optymalizacji rozkładu MNP oraz generacji ciepła poprzez dokładne modelowanie złożoności związanych z gęsto unaczynionymi tkankami nowotworowymi oraz metodami wstrzykiwania [H10, A3]. Agregacja cząstek również stanowi istotne wyzwanie, które może obniżać skuteczność nanocząstek magnetycznych (MNP) poprzez zmniejszenie ich powierzchni oraz reaktywności magnetycznej. Zjawisko to nie tylko ogranicza zdolność cząstek do reagowania na zmienne pole magnetyczne (AMF), ale także utrudnia ich ruch w obrębie tkanek nowotworowych, co utrudnia wdrażanie terapii celowanych. W odpowiedzi na ten problem, zbadaliśmy zastosowanie MNP pokrytych polimerami oraz osadzonych w hydrożelach, co potwierdzają badania dotyczące hydrożeli tragakantowo-syliowych [H8] oraz nanokompozytów magnetycznych z gumy ksantanowej i fibroiny jedwabnej [H9], które skutecznie utrzymują dyspersję cząstek i hamują agregację w warunkach fizjologicznych [H8, H9, H12].

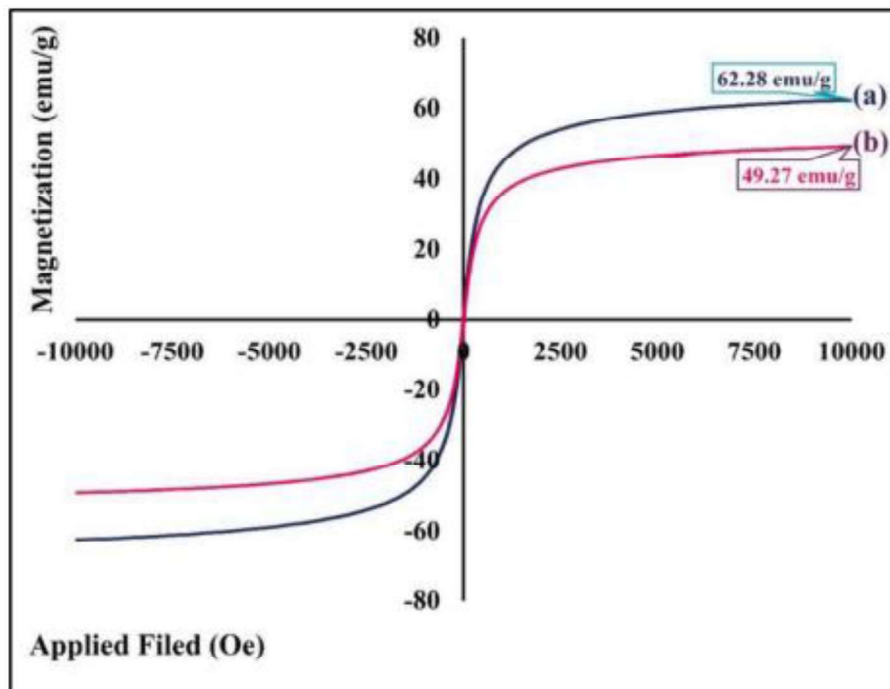
### 3.5.2 Postępy w hydrożelach nanokompozytowych w celu poprawy dostarczania i stabilności MNP

Innowacja, jaką jest zastosowanie hydrożeli nanokompozytowych jako nośników dla nanocząstek magnetycznych (MNP), stanowi istotny krok w kierunku klinicznego wykorzystania hipertermii opartej na MNP. Hydrożele te mogą pełnić różne funkcje, takie jak: zwiększenie rozpuszczalności MNP, stabilizacja dyspersji nanocząstek oraz umożliwienie kontrolowanego uwalniania, co jest

kluczowe dla celowanego leczenia nowotworów. Wprowadzając MNP do hydrożeli składających się z biokompatybilnych polimerów, takich jak chitozan, alginian i karboksymetyloceluloza, udało nam się opracować układy wielofunkcyjne, które skutecznie rozwiązują problemy związane z stabilnością i skutecznością wykorzystania MNP [H2, H6 i H11]. Na przykład, w jednym z naszych badań, stworzyliśmy nowy magnetyczny alginian (Alg) skojarzony z mucyną siemienia lnianego oraz fibroiną jedwabną (SF) w postaci bionanokompozytu, w celu poprawy możliwości dostarczania i stabilności nanocząstek magnetycznych (MNP) w leczeniu hipertermicznym nowotworów (Rys. 12). Proces syntezy obejmował wprowadzenie  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  do biodegradowalnej matrycy hydrożelowej, skrzyżowanej z mucyną siemienia lnianego i fibroiną jedwabną, co znacznie poprawiło właściwości mechaniczne, biokompatybilność oraz zdolność do reakcji termicznej. Charakterystykę magnetyczną przeprowadzono za pomocą krzywych histerezy (Rys. 13) oraz magnetometru próbki wibrującej (VSM) (Rys. 14), co pokazało, że bionanokompozyt wykazuje lepsze właściwości magnetyczne w porównaniu do samych nanocząstek  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ , co jest szczególnie istotne dla efektywnej generacji ciepła w zmiennym polu magnetycznym. Badania porównawcze wykazały, że wydajność termiczna tego bionanokompozytu przekraczała wyniki wcześniej opisanych systemów, co podkreśla jego potencjał jako zaawansowanej platformy do kontrolowanej hipertermii w leczeniu nowotworów [H6].



Rys. 12: Proces syntezy magnetycznego bionanokompozytu na matrycy hydrożelowej Alg/mukopolisacharyd siemienia lnianego/SF [H6].



Rys. 13: Krzywe pętli histerezy a) samych nanoproszków magnetycznych  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  oraz b) magnetycznego bionanokompozytu na matrycy hydrożelowej Alg/mukopolisacharyd siemienia lnianego/SF [H6].

Entry	Magnetic nanoparticle	Nanocomposite	Concentration of nanocomposite (mg/mL)	SAR (W/g)	Saturation magnetization value (emu/g)	Reference
1	$\text{Fe}_3\text{O}_4$ MNPs	$\text{Fe}_3\text{O}_4$ -alginate/PVA	10, 50	—	9	(Chen et al., 2016)
2	$\text{Fe}_3\text{O}_4$ MNPs	SA hydrogel/SF/HNTs/ $\text{Fe}_3\text{O}_4$ nanobiocomposite	5	22.3	15.96	(Eivazzadeh-Keihan et al., 2022b...)
3	$\text{Fe}_3\text{O}_4$ MNPs	Magnetic alginate-tannic acid hydrogel embedded with silk fibroin	1	73.53	0.90	(Eivazzadeh-Keihan et al., 2023a...)
4	$\text{Fe}_3\text{O}_4$ MNPs	Magnetic lignin/agarose nanobiocomposite	1	63.11	21.54	(Eivazzadeh-Keihan et al., 2022a...)
5	$\text{Fe}_3\text{O}_4$ MNPs	Chitosan-coated MNPs	10	64.6	25.6	(Kim, Kim, Kim, & Lee, 2009)
6	$\text{MnFe}_2\text{O}_4$ MNPs	Chitosan- $\text{MnFe}_2\text{O}_4$	7	1.15	36.7	(Kim, Nikles, & Brazel, 2010)
7	$\text{ZnFe}_2\text{O}_4$ MNPs	$\text{ZnFe}_2\text{O}_4$ -chitosan-FA-DOX-HCl	8	80.66	5.6	(Samseth & Hualad, 2015)
8	Magnetic Silica NPs	Nanoparticles@chitosan-g-isopropylacrylamide	5	8.36	20.14	(Von-On, Tichito, Maneepralorn, Phetrat, & Tang, 2019)
9	$\text{La}_{0.7}\text{Sr}_{0.3}\text{MnO}_3$	$\text{La}_{0.7}\text{Sr}_{0.3}\text{MnO}_3$ -chitosan	1.5 mg	57.36	15.4	(Dulkarni, Badas, Dhable, Ghormade, & Patilnikar, 2016)
10	$\text{Fe}_3\text{O}_4$ MNPs	Magnetic cross-linked Alg/flaxseed mucilage hydrogel/SF nanobiocomposite	1	72.42	49.27	This Study

Rys. 14: Zestawienie wydajności bionanokompozytu Alg/mukopolisacharyd lniany hydrożel/SF w kontekście procedury hipertermii w porównaniu do innych opublikowanych badań [H6].

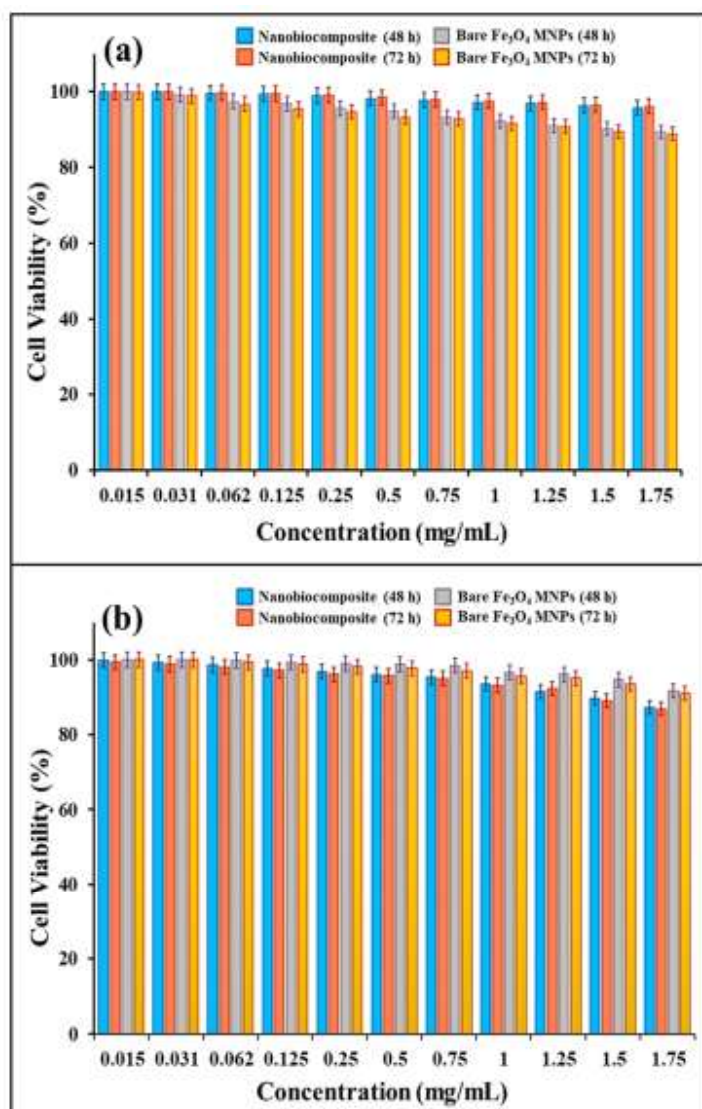
Hydrożele nanokompozytowe są projektowane w taki sposób, aby reagować na warunki fizjologiczne, co umożliwi kontrolowane uwalnianie nanocząstek magnetycznych (MNP) zgodnie z celami terapeutycznymi. Badania dotyczące hydrożeli chitozanowo-jedwabnych, wzbogaconych o azotek węgla, jak opisano w [H2], pokazują, w jaki sposób te kompozyty poprawiają rozpuszczalność i kompatybilność MNP w środowiskach biologicznych, co sprzyja skuteczniejszemu dostarczaniu i przedłużonemu uwalnianiu w mikrośrodkach nowotworowych [H2, H4, H5]. Dodatkowo, hydrożele te zwiększają stabilność MNP w różnych warunkach fizjologicznych, dzięki temu, że matryca polimerowa zmniejsza prawdopodobieństwo agregacji, co jest kluczowe dla zachowania reaktywności magnetycznej i zapewnienia precyzji terapeutycznej.

Ostatnie badania skupiły się na hydrożelach o złożonym składzie, mających na celu poprawę właściwości funkcjonalnych nanocząstek magnetycznych (MNP) w terapii hipertermicznej. Włączenie systemów hydrożelowych trój- i czteroskładnikowych, które bazują na różnych polimerach, umożliwia precyzyjne dostosowanie cech materiałowych, co pozwala optymalizować uwalnianie i dystrybucję MNP. Na przykład, czteroskładnikowy bionanokompozyt, otrzymany z funkcjonalizowanych nanowarstw azotku węgla, przedstawiony w [H15], stanowi przykład poprawy stabilności biologicznej oraz skuteczności hipertermii poprzez połączenie karboksymetylocelulozy i fibroiny jedwabnej, które wspólnie tworzą wytrzymałą strukturę na potrzeby terapeutycznych zastosowań z wykorzystaniem MNP [H15, H17, H20].

Połączenie nanocząstek magnetycznych (MNP) z hydrożelami znacząco zwiększa ich rozpuszczalność oraz stabilność, a także poszerza ich zastosowania terapeutyczne. Jak podkreślono w [H13], kompozytowe hydrożele zawierające materiały funkcjonalne, takie jak tlenek grafenu, wykazują ulepszone właściwości, w tym zwiększoną przewodność elektryczną oraz wytrzymałość mechaniczną. Te innowacje sprzyjają lepszemu rozkładowi ciepła oraz wspierają aktywność biologiczną w docelowych tkankach [H13, H16]. Taka strategia stanowi istotny postęp w tworzeniu materiałów, które łączą skuteczność terapeutyczną z integralnością strukturalną, co powoduje, że hydrożele nanokompozytowe mogą stać się kluczowymi elementami w klinicznym zastosowaniu hipertermii opartej na MNP.

### 3.5.3 Strategie poprawy biokompatybilności oraz redukcji cytotoksyczności

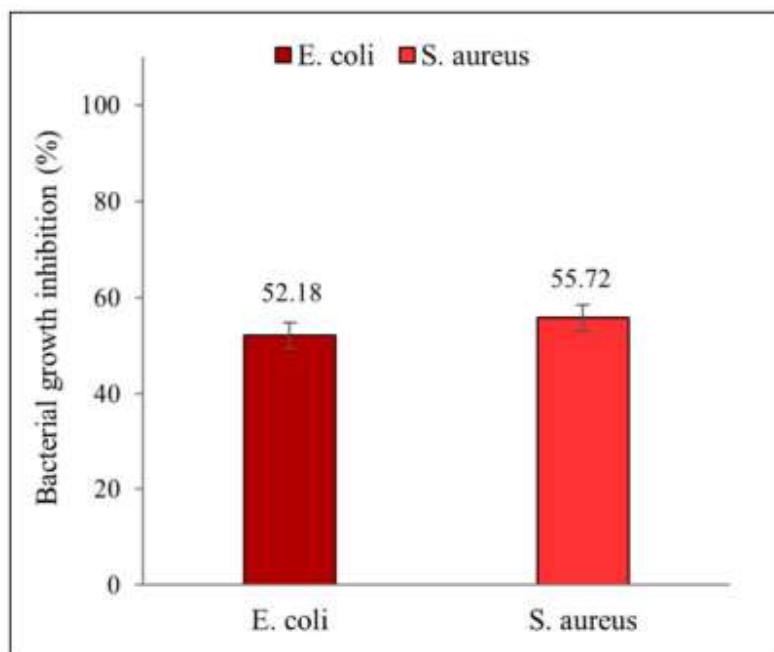
Kluczowym czynnikiem w rozwoju nanocząsteczek magnetycznych (MNP) stosowanych w terapii nowotworowej opartej na hipertermii jest biokompatybilność zarówno samych nanocząsteczek, jak i ich form użytkowych. Ponieważ MNP mają bezpośredni kontakt z tkankami biologicznymi, ich skład, powłoka powierzchniowa oraz funkcjonalizacja odgrywają istotną rolę w minimalizowaniu cytotoksyczności. Wykorzystanie biokompatybilnych polimerów oraz modyfikacja funkcjonalna MNP stanowią znaczące kroki w kierunku ich bezpiecznego i skutecznego wykorzystania *in vivo*. Liczne badania zajmowały się problemami cytotoksyczności MNP, poprzez poprawę ich właściwości powierzchniowych oraz ich enkapsulację w polimerowych hydrożelach, co zapewniało ich izolację i stabilizację w warunkach fizjologicznych [H5, H9, i H11].



Rys. 15: Procent przeżywalności komórek (a) komórek normalnych, (b) komórek nowotworowych po leczeniu magnetycznym bionanokompozytem oraz samymi nanoproszkami Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> po 2 i 3 dniCH przy różnych stężeniach. [H19].

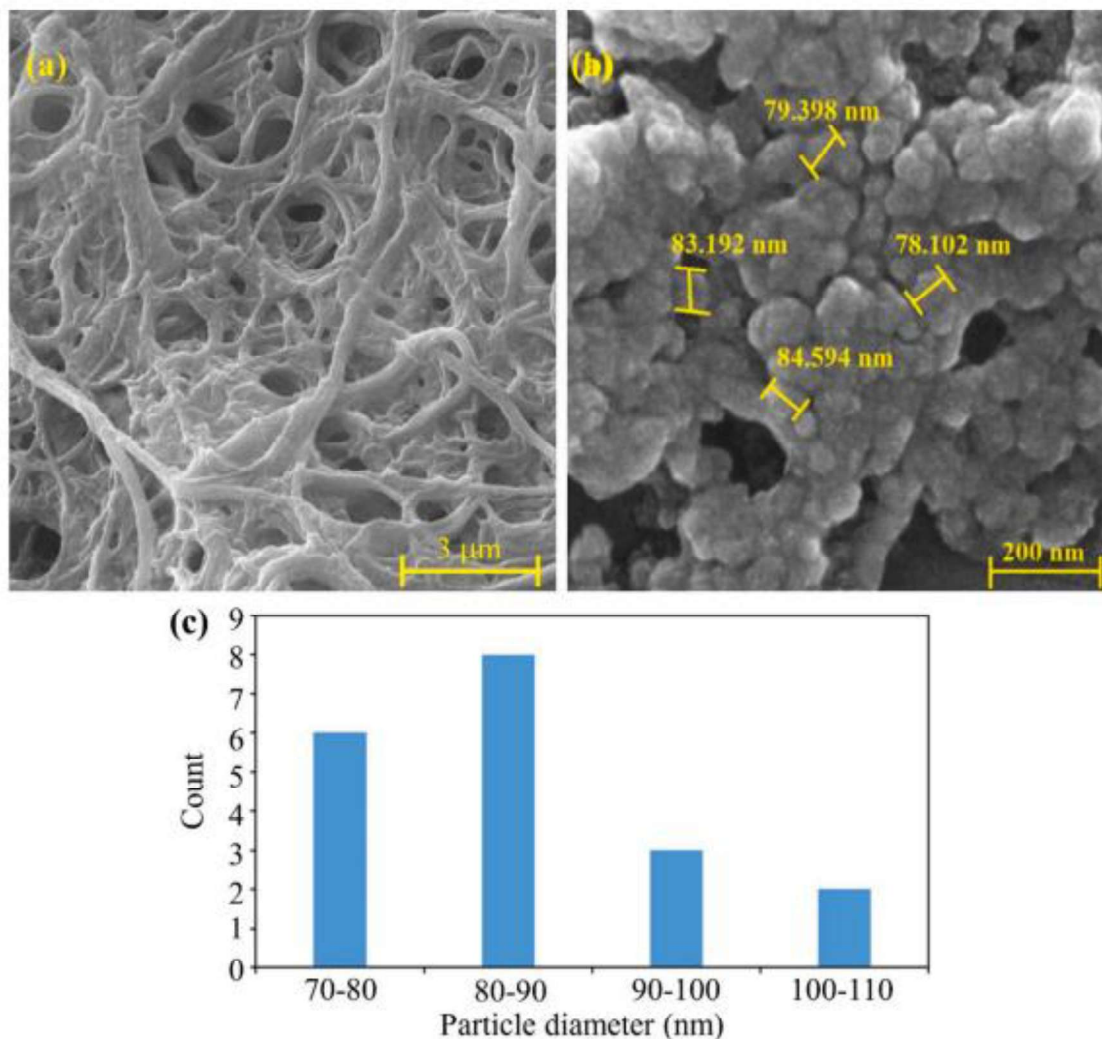
Obawy dotyczące biokompatybilności wynikają głównie z faktu uwalniania jonów lub innych reaktywnych pośredników przez nanocząstki magnetyczne (MNP) zawierające metale. Może to prowadzić do stresu oksydacyjnego lub stanu zapalnego w otaczających tkankach. Początkowe formy użytkowe MNP, składające się głównie z tlenków żelaza, wykazywały skuteczność w generowaniu ciepła pod wpływem pól magnetycznych; jednakże napotykały trudności związane z bezpośrednią interakcją z otoczeniem komórkowym. W odpowiedzi na te problemy, współczesne badania skupiły się na zastosowaniu naturalnych i syntetycznych powłok polimerowych na MNP, w celu zminimalizacji potencjalnych efektów cytotoksycznych, jednocześnie zachowując lub zwiększając ich zdolności terapeutyczne. Na przykład, zastosowanie chitozanu, naturalnego biokompatybilnego polimeru o właściwościach antybakteryjnych, jako powłoki funkcjonalnej, wykazało znaczące zmniejszenie cytotoksyczności związanej z MNP

(Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>). Badania dotyczące hydrożeli chitozanowo-syldowych zawierających MNP pokazują, że enkapsulacja z wykorzystaniem biopolimerów może złagodzić uszkodzenia oksydacyjne, jednocześnie umożliwiając kontrolowane uwalnianie MNP w mikrośrodkach nowotworowych [H12, H17, A6].



Rys. 16: Hamowanie wzrostu bakterii przez nanokompozyt Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [H4].

Udało się osiągnąć postęp w zakresie biokompatybilności dzięki innowacjom w dziedzinie wielowarstwowych powłok polimerowych, które pełnią podwójną funkcję jako bariery ochronne oraz mechanizmy uwalniania reagujące na bodźce. Dzięki wprowadzeniu połączeniu nanocząstek magnetycznych (MNP) z hydrożelami wykonanych z różnych materiałów biokompatybilnych, takich jak alginian, karboksymetyloceluloza i fibroina jedwabna, udało nam się znacznie poprawić właściwości mechaniczne oraz stabilność form użytkowych MNP. Te zaawansowane systemy wielowarstwowe charakteryzują się profilami uwalniania o przedłużonym działaniu i są zdolne do reakcji na konkretne bodźce fizjologiczne, takie jak zmiany pH w mikrośrodku guza. Na przykład, hydrożel z gumy ksantanowej i fibroiny jedwabnej, przedstawiony w [H9], stanowi platformę bioresponywną, która jest zgodna z kwaśnymi warunkami typowo występującymi w guzach, co sprzyja ukierunkowanemu uwalnianiu MNP. Na Rys. 17 przedstawiono niektóre z ich charakterystyk materiałowych, dotyczących rozmiaru. [H9, H15, H14]



Rys. 17: Wybrane cechy materiałowe (a) obraz FE-SEM nanokompozytu, (b) obraz FE-SEM oraz (c) rozkład wielkości cząstek nanokompozytu [H14].

Połączenie tlenku grafenu (GO) z nanocząstkami magnetycznymi (MNP) stanowi obiecującą strategię, której potencjał tkwi w poprawie biokompatybilności oraz redukcji poziomów toksyczności. GO nie tylko wzmacnia stabilność strukturalną MNP, ale także wprowadza dodatkowe korzyści, takie jak zwiększona przewodność elektryczna oraz możliwość dalszej funkcjonalizacji. Modyfikując nanowarstwy GO za pomocą polimerów biokompatybilnych tak, jak to pokazano w badaniach [H16], udało się nam opracować kompozyty MNP, które charakteryzują się lepszą stabilnością oraz zmniejszoną agregacją w płynach biologicznych. Ta technika umożliwia również bardziej ukierunkowaną odpowiedź termiczną, ponieważ GO poprawia przewodnictwo cieplne, co umożliwi koncentrację wytwarzanego ciepła w objętości guza [H13, H16, A5].

W obszarze rozwiązań związanych z enkapsulacją polimerów oraz funkcjonalizacją tlenku grafenu (GO), innowacyjne struktury nanocząstek magnetycznych typu rdzeń-powłoka (MNP) zyskały na znaczeniu jako istotna metoda poprawy biokompatybilności. Pomysł ten polega

na zastosowaniu materiałów biokompatybilnych, takich jak kazeina czy glikol polietylenowy (PEG), do pokrywania rdzeni magnetycznych, co pozwala na ich izolację i umożliwia bezpieczną interakcję z tkankami biologicznymi. Na przykład, jak pokazano w badaniach [A2], biokompatybilna powłoka kazeinowa naniesiona na nanocząstki tlenku żelaza może zwiększać stabilność MNP oraz łagodzić reakcje zapalne *in vivo*. Wstępne badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych [H18, A2 i A8] pokazały, że taka forma użytkowa daje obiecujące wyniki w zakresie redukcji toksyczności ogólnoustrojowej oraz poprawiła lokalizację ciepła.

Ostatnie postępy w zakresie biokompatybilności podkreślają konieczność minimalizacji cytotoksyczności poprzez sieciowanie biopolimerów. Jak pokazano w [H17], sieciowane hydrożele, które zawierają ligninę, agarozę oraz fibroinę jedwabną, oferują ulepszoną strukturę do stabilnego połączenia nanocząstek magnetycznych (MNP) z biokompatybilną macierzą. Takie sieciowanie nie tylko wzmacnia integralność strukturalną hydrożelu, ale także ogranicza ruchliwość MNP, co sprzyja równomiernej dystrybucji ciepła podczas terapii hipertermicznych. Dodatkowo, właściwości antyoksydacyjne ligniny zapewniają dodatkową ochronę, łagodząc stres oksydacyjny w sąsiadujących tkankach [H17, H21 i A9].

Przytoczone powyżej ulepszenia stanowią przykład zmian w strategii, w kierunku opracowania bezpieczniejszych takich form użytkowych nanocząstek magnetycznych (MNP), które kładą nacisk na skuteczność terapeutyczną przy jednoczesnym minimalizowaniu działań niepożądanych. W związku z tym zastosowanie tych materiałów do form użytkowych MNP umożliwia dłuższe stosowanie hipertermii w leczeniu nowotworów, co z kolei zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji niepożądanych oraz daje nowe możliwości dla zastosowań klinicznych. Ciągłe ulepszanie biokompatybilności MNP, napędzane innowacjami w badaniach materiałowych oraz lepszym zrozumieniem mikrośrodowiska guza, odgrywa kluczową rolę w promowaniu hipertermii jako użytecznego, mało inwazyjnego podejścia do terapii nowotworowej.

#### 3.5.4 Udoskonalone mechanizmy dostarczania leków oraz kontrolowanego uwalniania

Wykorzystanie hipertermii jako samodzielnej metody leczenia w terapii nowotworowej nie zawsze prowadzi do całkowitego zniszczenia komórek złośliwych, zwłaszcza w przypadku guzów wykazujących oporność na ciepło. Ten problem spowodował wzrost zainteresowania tworzeniem systemów opartych na nanocząstkach magnetycznych (MNP), które mogą generować ciepło w sposób miejscowy oraz umożliwiać precyzyjne i kontrolowane dostarczanie leków chemioterapeutycznych. Połączenie hipertermii opartej na MNP z funkcjami dostarczania leków, daje możliwość optymalizacji wyników terapeutycznych oraz złagodzenia ograniczeń związanych z samodzielnym stosowaniem hipertermii. Hydrożele nanokompozytowe stały się obiecującymi nośnikami umożliwiającymi kontrolowane uwalnianie leków w połączeniu z hipertermią. Hydrożele te są specjalnie zaprojektowane do bycia nośnikiem zarówno MNP, jak i substancji terapeutycznych, i uwalniania ich w odpowiedzi na określone sygnały fizjologiczne lub środowiskowe. Nasze badania [H14] wykazały, że integracja MNP w polimerach biokompatybilnych, takich jak alginian kwasu taninowego, przynosi obiecujące rezultaty. Zwiększa to stabilność i rozpraszalność nanocząsteczek magnetycznych (MNP) i jednocześnie stanowi odpowiednią strukturę jako nośnik leków. Ten układ o skojarzonym działaniu umożliwia

wykorzystanie ciepła z hipertermii do wspomaganie zarówno wrażliwości komórek nowotworowych, jak i poprawy penetracji leku, podczas gdy matryca hydrożelowa zapewnia przedłużone uwalnianie leku w dłuższym okresie czasu [H11, H14, H22].

W celu poprawy możliwości kontrolowanego uwalniania leków w tych układach, przeprowadziliśmy badania nad takimi formami użytkowymi hydrożeli, które reagowałyby na zmiany pH, zmiany temperatury oraz zmiany pola magnetycznego. Wykorzystanie materiałów takich jak karboksymetyloceluloza, guma ksantanowa i fibroina jedwabna w hydrożelach tworzy środowisko wieloresponywne, co daje możliwość precyzyjnego uwalniania leków w odpowiedzi na miejscowe zmiany pH lub temperatury, które zazwyczaj występują w zmianach nowotworowych. Przykładem takiego rozwiązania jest hydrożel z gumy ksantanowej i fibroiny jedwabnej zaprezentowany w [H9], który stanowi responsywną matrycę, ułatwiającą kontrolowane uwalnianie leków w warunkach hipertermicznych [H8, H9 i H16]. Poza systemami opartymi na biopolimerach, udało się opracować hydrożele kompozytowe, które zawierają nanocząstki pełniące rolę rezerwuarów leków, co samo w sobie stanowi zaawansowany mechanizm dostarczania leków. Takim przykładem jest połączenie nanorurek hallozytowych z hydrożelami alginianowo-fibroinowymi, jak pokazano w [H21]. Nanorurki te działają jako miniaturowe nośniki leków w obrębie hydrożelu, umożliwiając wielokrotne cykle ładowania i uwalniania leków. Kontrolowane uwalnianie środków chemioterapeutycznych z nanorurek odbywa się poprzez matrycę hydrożelu [H10, H20 i H21].

Połączenie hipertermii z ukierunkowanym dostarczaniem leków znacząco zyskuje na efektywności dzięki połączeniu nanocząstek magnetycznych (MNP) z koreślonymi ligandami lub przeciwciałami, które kierują taki hydrożel kompozytowy w stronę określonych receptorów nowotworowych. Nanocząstki zmodyfikowane kwasem foliowym lub innymi ligandami specyficznymi dla nowotworów wykazują zwiększoną kumulację w tkankach nowotworowych, co prowadzi do podwyższenia stężenia zarówno energii cieplnej, jak i substancji terapeutycznych w miejscu leczenia. Na przykład, badania [A5] stanowiące analizę przedklinicznego zastosowania takich systemów dostarczania leków w modelach małych zwierząt, pokazały, że MNP funkcjonalizowane ligandami preferencyjnie gromadzą się w guzach, co z kolei zwiększa specyficzność i skuteczność terapii [A5, A10, A11]. Osiągnięcia te, jako całość, ilustrują przełomowy paradygmat w terapii nowotworowej, łącząc termiczne efekty hipertermii indukowanej przez nanocząstki magnetyczne (MNP) z terapeutycznymi korzyściami kontrolowanego uwalniania leków. Zapewniając zlokalizowane, długotrwałe i responsywne dostarczanie, hydrożele nanokompozytowe mogą stanowić wsparcie w skutecznej eliminacji komórek rakowych przy jednoczesnym zmniejszeniu działań niepożądanych, co może przyczynić się do rozwoju bardziej zintegrowanych form leczenia nowotworów, bardziej ukierunkowanych na pacjenta.

### 3.5.5 Formy użytkowe nanokompozytów mające na celu zwiększenie ich rozpuszczalności i stabilności

Jednym z ciągłych wyzwań związanych z zastosowaniem nanocząstek magnetycznych (MNP) w hipertermii jest ich skłonność do aglomeracji, co może prowadzić do zmniejszenia reaktywności magnetycznej oraz nierównomiernego podgrzewania. Aglomeracja ta wpływa również na ich rozpuszczalność, co ogranicza równomierne rozmieszczenie MNP w tkankach nowotworowych.

Aby temu zapobiec, opracowaliśmy takie hydrożele nanokompozytowe, które otaczają MNP w stabilnych i biokompatybilnych matrycach. Formy użytkowe tych hydrożeli często składają się z takich polimerów jak: chitozan, alginian i karboksymetyloceluloza, co zapobiega aglomeracji cząstek, jednocześnie gwarantując kontrolowane i równomierną dystrybucję nanocząstek w docelowych tkankach [H2, H6, H11].

Zaawansowane nanokompozyty, takie jak hydrogels chitozanowo-fibroinowe omawiane w [H2], zwiększają stabilność i rozpuszczalność nanopartykuł magnetycznych (MNP) poprzez włączenie tych cząstek do matrycy polimerowej, która naśladuje właściwości tkanki miękkiej. Taki sposób enkapsulacji sprzyja lepszej dyspersji i stabilności cząstek, nawet w warunkach fizjologicznych, które zazwyczaj sprzyjają agregacji nanopartykuł. Dodatkowo, wprowadzenie materiałów takich jak tlenek grafenu i azotek węgla znacząco przyczynia się do poprawy dyspersji i stabilności MNP, co potwierdzają wyniki dotyczące nanokompozytów modyfikowanych tlenkiem grafenu w [H16], które wykazują zwiększoną rozpuszczalność oraz regulację termiczną w warunkach biologicznych. [H2, H4, H16]

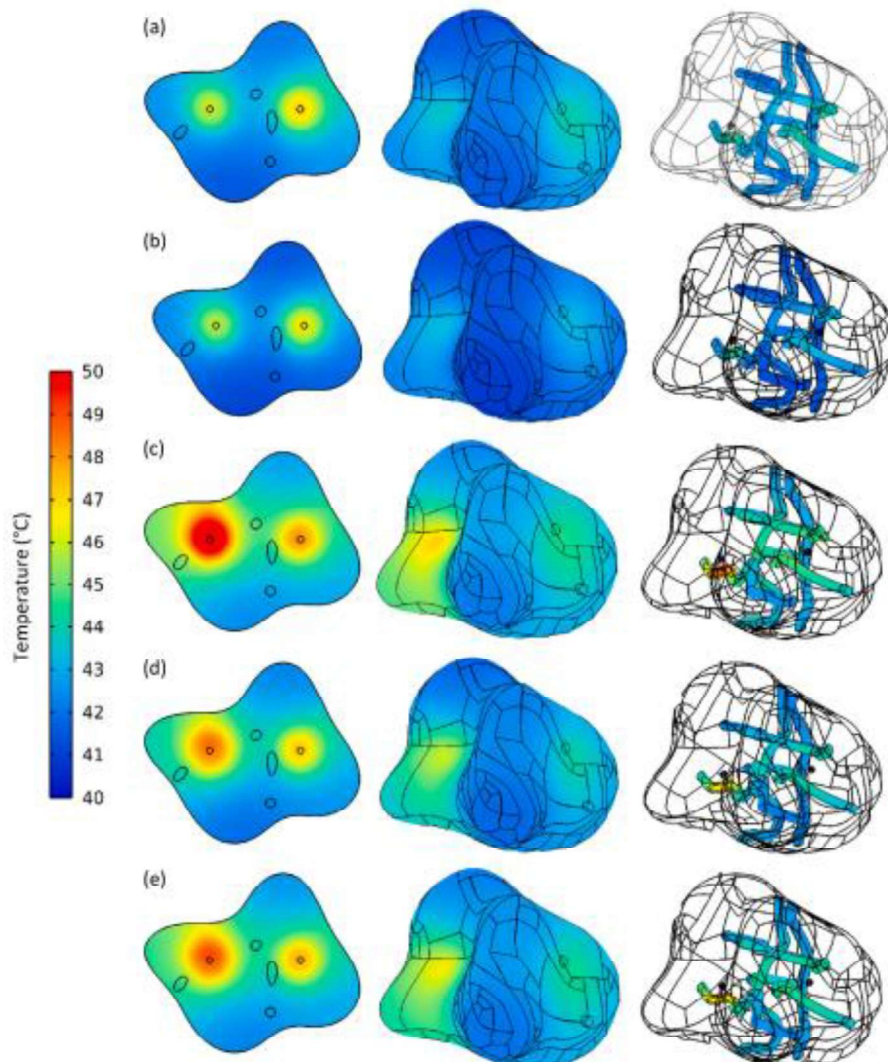
### 3.5.6 Zoptymalizowana funkcjonalizacja MNP w celu ukierunkowanego gromadzenia się w guzach

Istotną strategią zwiększania skuteczności nanocząstek magnetycznych (MNP) w hipertermii jest taka funkcjonalizacja tych cząstek, która pozwalałaby na poprawę precyzji ich targetowania. MNP, które zostały zmodyfikowane ligandami lub przeciwciałami specyficznymi dla nowotworów, wykazują lepszą agregację w tkankach nowotworowych, co ułatwia mechanizmy rozpoznawania molekularnego, które kierują takie nanocząstki w kierunku receptorów znajdujących się na komórkach rakowych. Jak pokazały nasze badania [A5], zastosowanie cząsteczek funkcjonalnych, takich jak kwas foliowy czy transferyna, umożliwia MNP preferencyjne przyłączanie się do komórek nowotworowych, co zwiększa miejscowy efekt hipertermiczny, jednocześnie minimalizując uszkodzenia sąsiadujących zdrowych tkanek [A5, A11, A8]. Modyfikując nanocząstki magnetyczne (MNP) grupami funkcyjnymi reagującymi na markery nowotworowe, można zwiększyć ich akumulację w docelowej lokalizacji, co prowadzi do poprawy skuteczności i czasu generowania ciepła. Ponadto, te funkcjonalizowane nanocząstki mogą być łączone z biokompatybilnymi polimerami w celu opracowania systemów hybrydowych, które skutecznie łączyłyby precyzję działania miejscowego z biokompatybilnością. Nasze badania zaprezentowane w [H15] nad opracowaniem kompozytów trój- i czteroskładnikowych, takich jak te zawierające funkcjonalizowane nanowarstwy azotku węgla, stanowią doskonały przykład tego, jak zaawansowane metody funkcjonalizacji mogą prowadzić do dokładniejszego i bezpieczniejszego dostarczania MNP [H15, H17, A6].

### 3.5.7 Optymalizacja częstotliwości mikrofalowej i wstrzykiwania w celu kontrolowanego podgrzewania

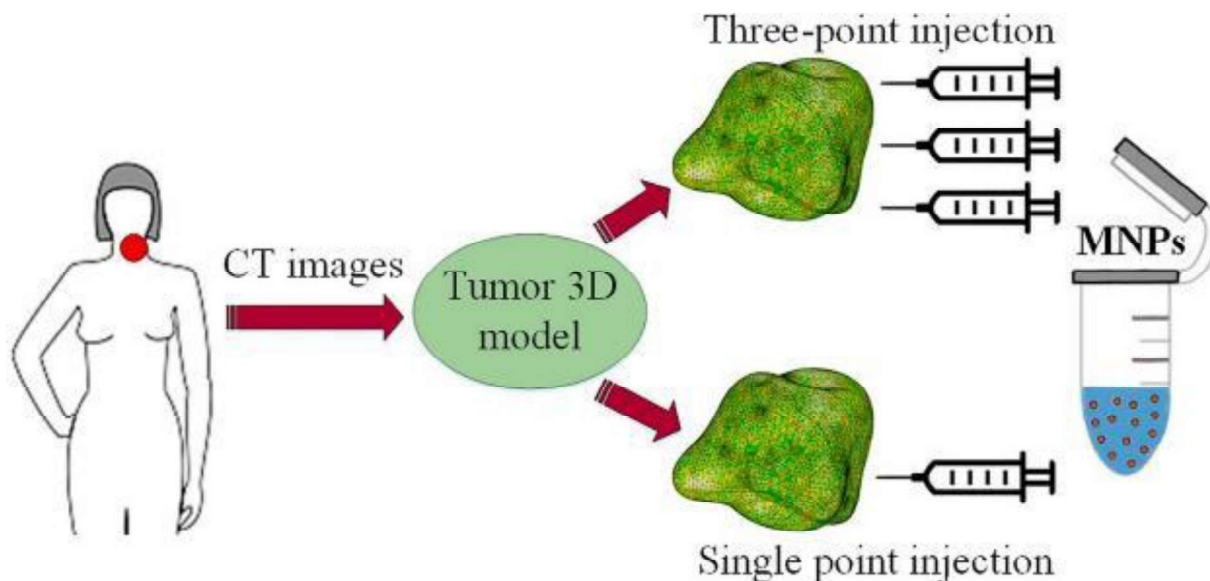
W przypadku hipertermii mikrofalowej z wykorzystaniem nanocząstek magnetycznymi (MNP), uzyskanie efektu spójnego i kontrolowanego podgrzewania w obrębie guza wymaga precyzyjnej kalibracji wielu parametrów, takich jak częstotliwość mikrofal, tempo wstrzykiwania czy stężenie MNP. Wyniki badań pokazały, że zmiany w parametrach fal elektromagnetycznych z zakresu

mikrofal mogą w sposób istotny wpływać na rozkład ciepła oraz głębokość penetracji w tkankach biologicznych. Dzięki optymalizacji tych parametrów, można zwiększyć responsywność MNP, przy jednoczesnym zminimalizowaniu ryzyka uszkodzenia sąsiadujących tkanek zdrowych. W tym kontekście, modelowanie za pomocą elementów skończonych (FEM) stało się kluczowym narzędziem, dzięki możliwości symulowania wpływu różnych częstotliwości mikrofal oraz metod wstrzykiwania MNP. Nasze badania, takie jak te przedstawione w [H10], stanowią przykład wykorzystania FEM do modelowania dynamiki transferu ciepła i masy w guzach, w celu znalezienia optymalnych warunków dla hipertermii mikrofalowej, dostosowanej do specyficznych kształtów guzów i struktur naczyniowych. Prowadzone przeze mnie symulacje uwzględniają realistyczne formy guzów, dynamikę przepływu krwi oraz heterogeniczność tkanek, co pozwala na szczegółowe poznanie mechanizmu koncentracji ciepła w guzach, przy jednoczesnym zredukowaniu niepożądanych efektów termicznych [H10, A3 i H22].



Rys. 18: Rozkład temperatury w określonym czasie a) wstrzyknięcia o takich samych parametrach b) wstrzyknięcia asynchroniczne c) różne objętości nanopłynów d) różne czasy wstrzyknięć e) różne prędkości wstrzyknięć. [H10].

Zaprezentowane w [H22] wyniki doświadczalnej weryfikacji symulacji doprowadziły do sformułowania wytycznych dotyczących wstrzykiwania nanocząstek magnetycznych (MNP). Wytyczne te mają na celu zapewnienie jednorodnej dystrybucji cząstek oraz optymalizację generacji ciepła w lokalizacjach nowotworowych (Rys. 18). Badania pokazują, że zwiększenie liczby miejsc wstrzyknięć (Rys. 19) w obrębie guza może zmniejszyć gradienty temperatury, co sprzyja bardziej równomiernemu rozkładowi ciepła i poprawia skuteczność terapeutyczną [H10, H22 i A4].



Rys. 19: Przebieg procesu hipertermii z wykorzystaniem wielokrotnej iniekcji nanocząsteczek magnetycznych (MNPs) [H22].

### 3.5.8 Hydrożele wielofunkcyjne na potrzeby sekwencyjnego uwalniania leków oraz hipertermii

Skojarzenie hipertermii z mechanizmem dostarczania środków terapeutycznych w leczeniu nowotworów wskazuje na znaczną poprawę wyników terapeutycznych. Ostatnie osiągnięcia w dziedzinie hydrożeli wielofunkcyjnych, które w odpowiedzi na określone bodźce (np. temperaturę czy pH) mogłyby uwalniać nanocząstki magnetyczne (MNP) razem ze środkami farmaceutycznymi, stały się przedmiotem szczególnej uwagi w badaniach onkologicznych. Hydrożele te zostały zaprojektowane tak, aby reagować na zmienne warunki mikrośrodowiska guza, co umożliwia kontrolowane uwalnianie zarówno MNP, jak i leków chemioterapeutycznych, co z kolei wzmacnia efekty terapeutyczne hipertermii w połączeniu z chemioterapią. Łącząc MNP z systemami dostarczania leków, takimi jak nanorurki halojzytowe i polimery wrażliwe na pH, udało się nam stworzyć innowacyjne platformy, które umożliwiają celowane uwalnianie leków w miejscach guza, aktywowane przez ciepło generowane podczas hipertermii. Na przykład, w pracy [H21] zaprezentowaliśmy hydrożel alginianowo-syliowy, który zawiera nanotubki halojzytowe, zapewniający stabilny i responsywny mechanizm uwalniania leków w warunkach hipertermicznych. To podejście o skojarzonym działaniu wykorzystuje synergistyczny potencjał hipertermii i chemioterapii, co prowadzi do większej eliminacji komórek nowotworowych w porównaniu do rozdzielnego stosowania hipertermii lub chemioterapii [H9, H20 i H21].

### 3.5.9 Zaawansowane modelowanie guzów w celu uzyskania równomiernej dystrybucji ciepła

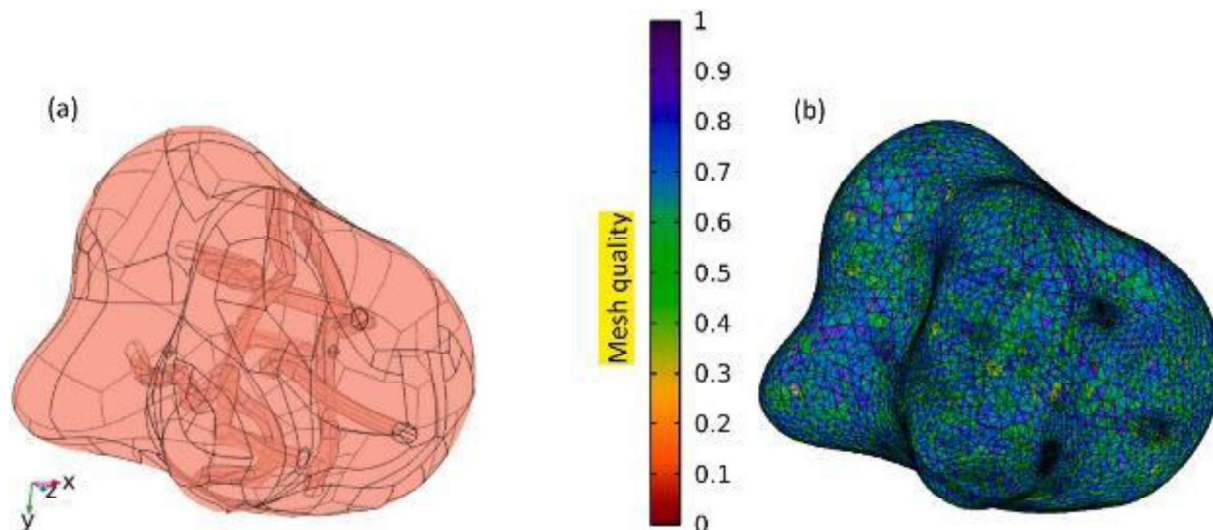
Osiągnięcie równomiernej dystrybucji ciepła stanowi istotne wyzwanie w przypadku terapii hipertermicznej. Różnice w gęstości tkanek, krążeniu krwi oraz morfologii nowotworów często prowadzą do nierównomiernego nagrzewania, co może skutkować niewystarczającym leczeniem niektórych obszarów guza. Zastosowanie zaawansowanych metod numerycznych opartych na metodzie elementów skończonych (FEM) oraz trójwymiarowym modelowaniu nowotworów okazało mieć kluczowe znaczenie dla prognozowania i zarządzania rozkładem ciepła w złożonych środowiskach nowotworowych. Na przykład, w badaniach [A4] wykorzystaliśmy FEM do zamodelowania transferu ciepła oraz oszacowania wpływu zmian w strukturze naczyń włosowatych w guzie na rozkład temperatury. Takie modelowanie dostarczyło nam cennych informacji na temat optymalnego umiejscowienia wstrzyknięć nanocząsteczek magnetycznych (MNP), co umożliwiło poprawę równomierności nagrzewania [A4, H10, A3].

Nasze symulacje pełnią istotną rolę w opracowywaniu spersonalizowanych planów leczenia, umożliwiając dostosowanie parametrów mikrofal oraz nanocząstek (MNP) do specyficznych cech każdego guza. W połączeniu z technikami monitorowania w czasie rzeczywistym, takimi jak rezonans magnetyczny, modele predykcyjne pozwalają na adaptacyjne modyfikowanie parametrów leczenia, co w sposób znaczący poprawia zarówno lokalizację ciepła, jak i precyzję zastosowań terapeutycznych [A4, H22, i A2].

### 3.5.10 Integracja hipertermii MNP z zaawansowanymi metodami obrazowania i monitoringu

Skuteczność terapii hipertermicznej w znacznym stopniu zależy od możliwości monitorowania temperatury i dystrybucji nanocząstek w czasie rzeczywistym. Hipertermia wspomagana obrazowaniem MRI wykorzystuje metodę obrazowania opartą na rezonansie magnetycznym do obserwacji rozmieszczenia nanocząstek magnetycznych (MNP) oraz śledzenia wahań temperatury, co w efekcie stanowi przykład dość zaawansowanej metody osiągania precyzyjnej regulacji termicznej. Opracowanie form użytkowych MNP kompatybilnych z MRI umożliwiło wizualizację procesu agregacji nanocząstek oraz związanych z nimi efektów termicznych w guzach, co znacznie zwiększyło precyzję i bezpieczeństwo interwencji hipertermicznych. Na przykład badania przedstawione w [H17] stanowią opis zastosowania MRI do wizualizacji i oceny rozkładu MNP w guzach, co jest źródłem istotnych informacji zwrotnych, które wspierają modyfikacje leczenia. Połączenie obrazowania i hipertermii umożliwia lekarzom optymalizację umiejscowienia MNP oraz parametrów mikrofalowych podczas terapii, dzięki czemu możliwe jest uzyskanie kompleksowego ogrzewania guza i ogólne zwiększenie skuteczności leczenia [H17, A5, H18].

### 3.5.11 Modelowanie i symulacja metodą elementów skończonych (FEM) w hipertermii MNP



Rys. 20: Model 3D rzeczywistego guza ludzkiego (H10).

Modelowanie z wykorzystaniem metoda elementów skończonych (FEM) okazało się być użytecznym narzędziem w optymalizacji parametrów hipertermii opartej na nanocząstkach magnetycznych (MNP). Takie modelowanie umożliwia precyzyjne symulacje transferu ciepła i masy w złożonych strukturach nowotworowych. Metoda ta pozwala na modelowanie interakcji pomiędzy MNP, dystrybucji ciepła oraz dynamiki tkanek, co daje możliwość prognozowania i optymalizacji efektów termicznych związanych z hipertermią w terapiach onkologicznych. Wykorzystując FEM możemy odwzorować realistyczną geometrię guzów, układów naczyniowych oraz charakterystykę przepływu krwi, co pozwala lepiej zrozumieć, proces zlokalizowanego i jednorodnego ogrzewania. Takie podejście, oparte na symulacjach, stanowi odpowiedź na kluczowe wyzwania związane z hipertermią, a w szczególności na potrzebę utrzymania stałych temperatur w heterogenicznych środowiskach nowotworowych [H10, A4, oraz H22].

Kluczowym osiągnięciem w dziedzinie medycyny onkologicznej jest wykorzystanie takich modeli trójwymiarowym FEM (3D FEM) (Rys. 20), które precyzyjnie odwzorowują nieregularną geometrię guza, charakteryzującą się różnorodnymi gęstościami oraz sieciami naczyniowymi. Nasze badania, w tym wyniki zaprezentowane w [A4], wykorzystują takie modele FEM do integracji struktur kapilarnych, co umożliwia analizę wpływu różnych lokalizacji wstrzyknięć oraz parametrów mikrofal na rozkład temperatury. Takie złożone modelowanie dostarcza cennych informacji na temat optymalnych strategii w zakresie wstrzykiwania i rozmieszczania nanocząstek, co umożliwia bardziej jednorodną dystrybucję ciepła w obrębie guza. Dodatkowo, poprzez symulację interakcji przewodnictwa cieplnego i konwekcji z przepływem krwi, modelowanie FEM skutecznie obrazuje złożoną dynamikę rozpraszania ciepła w czasie rzeczywistym, co pozytywnie wpływa przewidywalność i niezawodność wyników leczenia [A4, H22, A3]. Ważnym elementem modelowania metodą elementów skończonych (FEM) jest jego rola w optymalizacji częstotliwości mikrofalowej oraz stężenia magnetycznych nanocząstek (MNP). Wykorzystujemy FEM do przeprowadzania oceny *in silico* różnych częstotliwości

mikrofalowych oraz różnych stężeń MNP, co pozwala zaoszczędzić zasoby, poprzez uzyskanie optymalnych parametrów leczenia przed ich zastosowaniem klinicznym. W pracy [H10] szczegółowo opisaliśmy sposób, w jaki – wykorzystując symulacje FEM – można oszacować wpływ tych parametrów na generację ciepła. Udało się nam wykazać, że nawet niewielkie zmiany w stężeniu MNP lub częstotliwości mikrofal mogą mieć istotny wpływ na okno terapeutyczne. Informacje te mają kluczowe znaczenie dla rozwoju protokołów hipertermii, ponieważ zapewniają osiągnięcie temperatur niezbędnych do ablacji nowotworowej, przy jednoczesnej minimalizacji ryzyka uszkodzenia sąsiednich zdrowych tkanek [H10, A4, oraz A3].

Jak opisaliśmy w [A3], walidacja eksperymentalna modeli opartych metodzie elementów skończonych (FEM), jest ma istotne znaczenie dla potwierdzenia dokładności zasymulowanych wyników. W tych badaniach wykorzystaliśmy czujniki temperatury oraz termometrię w czasie rzeczywistym na modelach zwierzęcych, w celu oszacowania faktycznej dystrybucji temperatury w porównaniu do prognoz FEM. Proces walidacji dostarczył nam istotnych informacji na temat skuteczności form użytkowych nanocząstek magnetycznych (MNP), co stanowiło informację zwrotną, które posłużyły to prac nad dalszym ulepszeniem projektów nanocząstek i protokołów hipertermii. Dzięki cyklowi testowania i walidacji, metody oparte na FEM wspomagają rozwój wysoko spersonalizowanych strategii leczenia, w których bierze się pod uwagę unikalne cechy poszczególnych nowotworów, co przyczynia się do poprawy zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa w hipertermii z użyciem MNP [H10, A3 i A2].

### 3.5.12 Walidacja przedkliniczna oraz badania *in vivo* na modelach małych zwierząt

W zakresie hipertermii opartej na nanocząstkach magnetycznych (MNP), przejście z etapu koncepcji i badań teoretycznych oraz badań *in vitro* do praktyki klinicznej wymaga dokładnej walidacji przedklinicznej na modelach zwierzęcych. Tego rodzaju badania są niezbędne, ponieważ umożliwiają naukowcom analizę interakcji fizjologicznych różnych form użytkowych MNP, ocenę ich biokompatybilności oraz toksyczności, a także zbadanie wpływu hipertermii na tkanki nowotworowe w organizmach żywych w czasie rzeczywistym. Z punktu widzenia bezpieczeństwa, skuteczności i wykonalności terapii opartych na MNP, wyniki tych badań są istotne zanim przejdzie się do etapu badań z udziałem ludzi [H17, A5, A2].

Typową metodą walidacji przedklinicznej jest zastosowanie hipertermii prowadzonej pod kontrolą MRI na modelach małych zwierząt. MRI stanowi nieinwazyjną technikę obrazowania, która umożliwia precyzyjne śledzenie akumulacji nanocząstek magnetycznych (MNP) oraz wahań temperatury w tkankach nowotworowych. Badania, takie jak te cytowane w [H17], wykorzystują MRI do wizualizacji rozkładu MNP oraz oceny rozkładu ciepła w guzach. Ta technika obrazowania pozwala na bezpośrednią ocenę skuteczności leczenia, co pozwala na identyfikację potencjalnych problemów oraz optymalizację form użytkowych nanocząstek lub wymaganych parametrów mikrofal. Na przykład, nasze badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych [H17, H18 i A2] wykazały, że precyzyjne dostosowanie stężenia i lokalizacji MNP znacząco zwiększa eliminację komórek nowotworowych, jednocześnie minimalizując uszkodzenia sąsiadujących zdrowych tkanek.

Badania *in vivo* zazwyczaj stanowią połączenie technik obrazowania z analizą histologiczną w celu oceny reakcji biologicznych na terapię z wykorzystaniem nanocząstek magnetycznych

(MNP). Te metody analizy pozwalają na ocenę martwicy komórek nowotworowych, markerów zapalnych oraz odpowiedzi immunologicznych po zastosowaniu hipertermii. Na przykład w pracy [A2] omówiliśmy zastosowanie MNP pokrytych kazeiną na modelach zwierzęcych, które wykazują mniejszą toksyczość oraz lepszą kompatybilność w porównaniu do cząstek niepokrytych. Kombinacja powłok biokompatybilnych i hydrożeli, takich jak chitozan i alginian, okazała się szczególnie skuteczna w minimalizowaniu niepożądanych reakcji immunologicznych, co w istotny sposób zwiększa bezpieczeństwo terapii hipertermicznych opartych na MNP [H2, H6 i A2]. Ważnym elementem badań przedklinicznych jest analiza systemowych i lokalnych efektów wywołanych przez hipertermię. W modelach małych zwierząt badania koncentrują się na ablacji nowotworów oraz identyfikacji potencjalnych efektów ubocznych, które mogą obejmować uszkodzenia tkanek lub toksyczość ogólnoustrojową. Badania przedstawione w [H15] pokazały, że dzięki precyzyjnemu zaprojektowaniu czterostadnikowych nanobiokompozytów magnetycznych, możliwe jest takie osadzenie nanocząstek magnetycznych (MNP) w hydrożeli biokompatybilnym, by które zwiększa lokalne efekty terapeutyczne w obrębie nowotworów przy jednoczesnym minimalizowaniu wpływu na otaczające tkanki. Taka specyfika jest kluczowa dla umiejscowienia hipertermii z wykorzystaniem MNP jako bezpiecznej i ukierunkowanej metody leczenia, co zwiększa jej użyteczność na potrzeby zastosowań klinicznych [H15, H17 i A5].

Ostatecznie, badania przedkliniczne podkreśliły kluczową rolę terapii skojarzonej, w szczególności połączenia hipertermii z zastosowaniem nośników magnetycznych (MNP) z chemioterapią, w celu optymalizacji wyników leczenia. Wyniki zaprezentowane w [H21] wskazują, że MNP wkomponowane w hydrożele o podwójnym działaniu mogą pełnić funkcję nośników dla środków chemioterapeutycznych, co umożliwi jednoczesne podawanie ciepła i leków. Wyniki eksperymentów *in vivo* pokazały, że terapie skojarzone prowadzą do większej regresji nowotworów niż hipertermia lub chemioterapia stosowane oddzielnie, co podkreśla terapeutyczny potencjał zintegrowanych strategii opartych na MNP [H9, H20, A5].

### 3.5.13 W kierunku klinicznej medycyny translacyjnej: od badań przedklinicznych po zastosowania skoncentrowane na pacjencie

Wiedza zdobyta podczas przedklinicznych badań walidacyjnych odgrywa istotną rolę w projektowaniu badań klinicznych oraz w minimalizowaniu potencjalnych problemów związanych z bezpieczeństwem. Głębsze zrozumienie zachowania, rozkładu i generacji ciepła przez nanocząstki magnetyczne (MNP) w tkankach biologicznych stanowi podstawę dla rozwoju terapii hipertermicznej, przy przechodzeniu z etapu badań eksperymentalnych do zastosowań klinicznych. Ponadto, wyniki przedkliniczne stanowią istotny punkt odniesienia, dają wiedzę o metodach odliczenia dozowania, podjętych środkach bezpieczeństwa oraz standardach skuteczności, co stanowi wymóg przed uzyskaniem zgód ze strony instytucji nadzorujących. Istotnym etapem przed wdrożeniem jest opracowanie ustandaryzowanych protokołów, które zapewniają jednorodność jakości MNP, ich stężenia oraz metod podawania. Wykorzystując wnioski z badań przedklinicznych, dążymy do opracowania elastycznych strategii leczenia dostosowanych do unikalnych profili poszczególnych pacjentów. Takie podejście jest zgodne z ogólnymi celami medycyny precyzyjnej, która ma na celu optymalizację leczenia w oparciu o specyficzne cechy guza każdego pacjenta. Umożliwia to zwiększenie skuteczności terapeutycznej przy jednoczesnym zmniejszeniu działań niepożądanych [A5, H22, i A2].

Postępujące osiągnięcia w tej dziedzinie sprawiają, że kliniczne implikacje hipertermii indukowanej za pomocą MNP stają się coraz bardziej znaczące, co daje nadzieję na uzyskanie przełomowej metody leczenia nowotworów, która łączy w sobie ukierunkowaną terapię cieplną z zaawansowanymi systemami dostarczania leków. Zebrane dowody oparte na symulacjach FEM, badaniach przedklinicznych na zwierzętach oraz analiz *in vitro* stanowią solidną podstawę dla bezpiecznego, skutecznego i celowanego zastosowania hipertermii opartej na MNP, otwierając zupełnie nowe możliwości dla innowacyjnych i mniej inwazyjnych opcji leczenia nowotworów.

### 3.5.14 Ścieżki translacyjne oraz aspekty regulacyjne

Przejsięcie przez etap walidacji przedklinicznej oznacza znaczny postęp: z fazy badań laboratoryjnych i zwierzęcych aż do prób klinicznych na ludziach. Ścieżki translacyjne w tej dziedzinie wymagają szczegółowego planowania, które kładzie nacisk na bezpieczeństwo, skuteczność i powtarzalność, aby spełnić rygorystyczne normy organów zdrowia. Skuteczne poruszanie się po tej ścieżce jest niezbędne dla ostatecznej integracji tej metody terapii w codziennej praktyce klinicznej, gdzie mogłyby one pełnić rolę skutecznej i mało inwazyjnej terapii nowotworowej. Istotnym zagadnieniem regulacyjnym w kontekście hipertermii indukowanej za pomocą MNP jest konieczność zapewnienia biokompatybilności i bezpieczeństwa nanocząstek, szczególnie w przypadku ich podawania w powtarzających się dawkach lub w połączeniu ze środkami chemioterapeutycznymi. Agencje regulacyjne, takie jak amerykańska FDA i Europejska Agencja Leków (EMA), wymagają kompleksowych ocen stabilności nanocząstek, biodystrybucji oraz potencjalnej toksyczności długoterminowej w tkankach ludzkich. Badania, takie jak te przedstawione w [A2, A8], oparte na modelach zwierzęcych, dostarczają wstępnych danych, które mogą pomóc w przewidywaniu reakcji ludzi na ekspozycję na nanocząstki. Wyniki tych badań są kluczowe dla określenia bezpiecznych zakresów dawek, częstotliwości podawania oraz strategii minimalizacji ryzyka, co ułatwia spełnienie standardów regulacyjnych.

Oprócz biokompatybilności, istotnymi czynnikami dla uzyskania zatwierdzenia regulacyjnego są powtarzalność efektów hipertermii oraz regulacja rozkładu temperatury. Zaawansowane techniki obrazowania, takie jak hipertermia [H17] wspomagana MRI, umożliwiają monitorowanie w czasie rzeczywistym, co jest niezbędne do zapewnienia skutecznego targetowania nanocząstek w miejsca nowotworowe, przy jednoczesnym precyzyjnym podgrzewaniu. Tego rodzaju śledzenie w czasie rzeczywistym stanowi nie tylko wsparcie na potrzeby optymalizacji parametrów leczenia, ale także znacząco poprawia powtarzalność, co pozwala agencjom regulacyjnym ocenić spójność i niezawodność metody w różnych warunkach fizjologicznych [H17, H18]. Spełnienie tych parametrów jest kluczowe dla uzyskania zatwierdzenia oraz minimalizacji ryzyka podczas przejścia do zastosowań klinicznych. Dodatkowo, włączenie wielofunkcyjnych nanocząstek magnetycznych (MNP), które oferują zarówno działanie termiczne, jak i dostarczanie leków, stawia szczególne wyzwania pod kątem regulacji. Biorąc pod uwagę, że terapie te działają na zasadzie podwójnych mechanizmów — ablacji termicznej oraz uwalniania chemioterapeutyków — ścieżki regulacyjne często oznaczają te ustalone dla terapii skojarzonych. Nasze badania przedstawione w [H21] podkreślają znaczenie kontrolowanego uwalniania leków w łagodzeniu ogólnoustrojowych efektów ubocznych, co jest zgodne z celami regulacyjnymi mającymi na celu zapewnienie bezpieczeństwa pacjentów. Zdolność do zarządzania zarówno aspektami hipertermii, jak i dostarczania leków w ramach zintegrowanego schematu leczenia jest

zgodna z wytycznymi FDA dotyczącymi terapii skojarzonych, co stawia terapię opartą na MNP na równi holistycznymi metodami leczenia nowotworów [A10, H21]. W miarę jak hipertermia oparta na MNP przechodzi przez poszczególne fazy kliniczne, coraz wyraźniej dostrzega się potrzebę spersonalizowanych planów leczenia. Ramy regulacyjne coraz częściej przyjmują koncepcje medycyny precyzyjnej, które zwracają uwagę na konieczność strategii leczenia dostosowanych do konkretnego pacjenta. Na przykład, jak przedstawiono w [H10], przyjęcie w symulacjach FEM warunków dostosowanych do pacjenta, umożliwi opracowanie spersonalizowanych protokołów hipertermii, które są zgodne z indywidualną morfologią guza oraz tolerancją termiczną każdego pacjenta. Podejścia te, dostosowane do indywidualnych potrzeb, nie tylko spełniają wymogi regulacyjne dotyczące adaptacyjnych terapii, ale również zwiększają kliniczne znaczenie hipertermii indukowanej przez MNP [H10, H22].

### 3.5.15 Terapie kombinowane oraz przyszłe kierunki rozwoju

Dalszy postęp w zakresie hipertermii indukowanej przez nanocząstki magnetyczne (MNP) jest ściśle związany z rozwojem terapii skojarzonych, które łączą hipertermię z różnymi modalnościami leczenia, takimi jak chemioterapia, immunoterapia i radioterapia. Ta strategia multimodalna wykorzystuje synergistyczne działanie ciepła, które może zwiększać wrażliwość komórek nowotworowych na rodzaje terapii, co sprawia, że komórki rakowe stają się bardziej podatne zarówno na leki, jak i na odpowiedź immunologiczną. Jak pokazaliśmy w [H9], integracja hipertermii MNP z żelami hydrożelowymi wypełnionymi lekami, pokazuje duży potencjał wielofunkcyjnych nanokompozytów do jednoczesnego wywoływania efektów termicznych i chemioterapeutycznych, co zwiększa ogólną skuteczność leczenia [H9, H15 i H20]. Również obszar immunoterapii stwarza możliwości integracji z hipertermią indukowaną przez MNP. Uznaje się, że hipertermia jest wzmacnia odpowiedzi immunologicznej w mikrośrodkowisku guza poprzez zwiększenie dostępności antygenów nowotworowych. W połączeniu ze środkami immunoterapeutycznymi, hipertermia oparta na MNP może znacząco wzmocnić naturalne mechanizmy obronne organizmu przeciwko nowotworom, przekształcając lokalną hipertermię w ogólnoustrojowy efekt terapeutyczny. Badania pokazują, że w warunkach hipertermii skuteczność kontrolnych inhibitorów immunologicznych oraz terapii komórkami CAR-T mogą być spotęgowana, dzięki zwiększeniu wrażliwości komórek nowotworowych i stymulowaniu infiltracji komórek immunologicznych. Przyszłe badania mogą skupiać się na opracowaniu takich form użytkowych MNP, które uwalniają substancje immunoterapeutyczne w warunkach hipertermicznych, co ułatwiłoby ukierunkowaną i miejscową stymulację immunologiczną w obrębie guza. [A5, A12].

Również terapia radiacyjna daje możliwość integracji z hipertermią opartą na nanocząstkach magnetycznych (MNP), ponieważ ciepło może zwiększyć podatność komórek nowotworowych na uszkodzenia wywołane promieniowaniem, co z kolei może poprawić skuteczność niższych dawek promieniowania. Takie synergiczne podejście może być szczególnie korzystne w łagodzeniu skutków ubocznych związanych z terapią wysokodawkową. W badaniach [H22, A3] analizowaliśmy właściwości ciepło-czulne powiązane z hipertermią MNP. Udało się pokazać, że naświetlanie poprzedzone traktowaniem guzów nanocząstkami może prowadzić do zwiększonego stopnia niszczenia komórek nowotworowych oraz zmniejszonej oporności. Ta połączona metoda ma potencjał do zwiększenia ablacji guzów przy jednoczesnym minimalizowaniu konieczności stosowania wysokich dawek promieniowania, co jest szczególnie

istotne dla pacjentów wymagających zlokalizowanych, ale agresywnych opcji terapeutycznych [H22, A4, A1].

Wydaje się, że dalszy rozwój terapii opartych na nanocząstkach magnetycznych (MNP) będzie obejmował zupełnie nowe materiały, takie jak nanocząstki węglowe, magnetyczne ferryty miedzi oraz polimery gwiaździste. Na przykład, w badaniach [A8] skupiliśmy się na nowej klasie magnetycznych poliamidów aromatycznych, które charakteryzują się unikalną morfologią przypominającą „kwiaty”, co w znacznym stopniu zwiększa przewodnictwo cieplne, jednocześnie zapewniając stabilność w podwyższonych temperaturach. Te innowacyjne materiały nie tylko poszerzają potencjalne zastosowania hipertermii opartej na MNP, ale także zwiększają jej wszechstronność w aspekcie różnych typów i stadiów nowotworów, otwierając drogę do opracowania bardziej elastycznych strategii leczenia w przyszłości [H5, H13, A7].

By umożliwić kliniczne zastosowanie tych metod terapeutycznych, aktualne badania koncentrują się na udoskonaleniu zarówno projektu, jak i dostarczania nanocząstek magnetycznych (MNP). Ostatnie badania wykazały, że zmiany rozmiaru, kształtu i ładunku powierzchniowego cząstek mogą znacząco wpływać na generację ciepła, dostarczanie leków oraz ich rozkład w guzach. Artykuły [H11, H15] analizują wpływ modulacji pola magnetycznego na wydajność nanocząstek, dostarczając cennych informacji na temat tego, w jaki sposób właściwości fizyczne MNP mogą wpływać na wyniki leczenia. Te badania – wciąż trwające – dają perspektywy rozwoju zaawansowanych MNP, które mogą być źródłem miejscowych efektów termicznych i farmakologicznych, dostosowanych do potrzeb terapeutycznych poszczególnych pacjentów [H11, H15 i H17].

### 3.6 Podkreślenie znaczenie głównej części badań w powiązaniu do badań pomocniczych oraz prezentacja mojej roli jako głównego badacza

#### 3.6.1 Rozróżnienie badań zaprezentowanych jako osiągnięcie naukowe od prac wykonywanych w ramach doktoratu: Porównanie dwóch niezależnych przedsięwzięć badawczych (rys. 21)

Hipertermia z wykorzystaniem nanocząstek magnetycznych (MNP) stanowi podejście do terapii nowotworowej, w ramach którego MNP są wprowadzane do tkanek guza, a następnie podgrzewane za pomocą zewnętrznego pola magnetycznego, co w efekcie prowadzi do uszkodzenia komórek nowotworowych. Kluczowe znaczenie dla zwiększenia skuteczności tego rodzaju metody terapeutycznej oraz minimalizacji potencjalnych szkód dla sąsiadujących zdrowych tkanek ma optymalizacja sposobu dostarczania MNP oraz ustalenie równomiernych profili termicznych w obrębie guza. Ostatnie badania koncentrowały się na innowacyjnych technikach wstrzykiwania, analizowały wpływ iniekcji wielopunktowych oraz różnych parametrów wstrzykiwania na dystrybucję nanocząstek, ich właściwości termiczne oraz ogólne efekty terapii.

Zwiększenie skuteczności hipertermii opartej na nanocząstkach magnetycznych (MNP) można osiągnąć poprzez zwiększenie liczby miejsc wstrzyknięć w obrębie guza, co prowadzi bardziej równomiernego rozkładu samych nanocząstek, jak i ciepła w tkance docelowej. Badanie

przeprowadzone z wykorzystaniem modelu elementów skończonych (FEM), oparte na obrazowaniu CT struktur guza wykazało, że wstrzyknięcia wielopunktowe, szczególnie te przeprowadzone w konfiguracji trzech punktów, dają bardziej równomierne rozmieszczenie nanocząstek oraz bardziej stabilny rozkładem temperatury [H22]. Taka równomierność zapobiega lokalnemu przegrzewaniu oraz nadmiernemu uszkodzaniu tkanek, co jest częstym powikłaniem w przypadku wstrzyknięć jednopunktowych. Rozmieszczenie MNP w kilku lokalizacjach tworzy spójne środowisko termalne, co pozytywnie wpływa na precyzję leczenia. Ta z kolei jest istotnym aspektem zapewniającym bezpieczeństwo i skuteczność interwencji hipertermicznej.

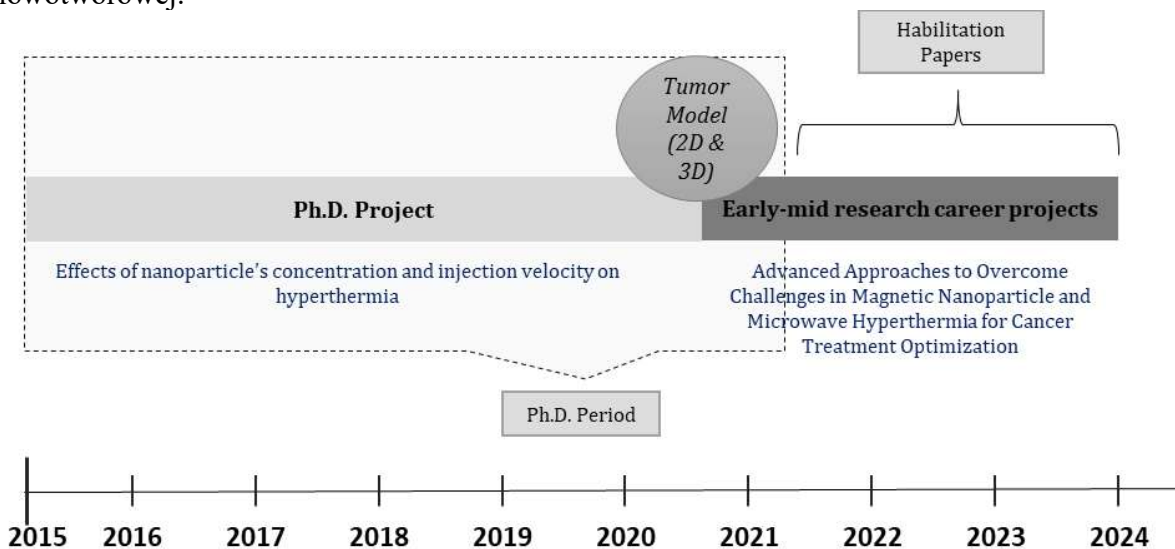
Innym sposobem zwiększenia skuteczności hipertermii jest modyfikacja niektórych parametrów iniekcji, takich jak objętość nanocieczy, tempo iniekcji oraz odstęp czasowy pomiędzy wstrzyknięciami. Moje symulacje przeprowadzone na trójwymiarowym, nieregularnym modelu guza, uwzględniającym struktury kapilarne [H10], umożliwiły zbadanie wpływu tych parametrów na rozkład nanocząstek oraz regulację temperatury. Wyniki pokazały, że zmiana parametrów iniekcji — na przykład stosowanie różnych objętości nanocieczy oraz różne odstępy czasu przy kilku miejscach iniekcji — może prowadzić do zniszczenia większej liczby komórek guza, w szczególności gdy wysokie stężenia są kierowane na konkretne obszary guza. Niemniej jednak, te różnorodne strategie iniekcji nie zawsze skutkowały poprawą jednorodności rozkładu temperatury. Tę niekonsekwencję można częściowo wyjaśnić efektem chłodzenia wywołanym przez kapilary, które zakłócają równomierne ogrzewanie tkanki guza. Chociaż celowane iniekcje mogą nasilać lokalne efekty termiczne, osiągnięcie ogólnej jednorodności termicznej w obrębie guza nadal pozostaje wyzwaniem właśnie z powodu tych czynników fizjologicznych.

W tym momencie muszę podkreślić, że dwa omawiane badania różnią się od w sposób zasadniczy wcześniejszych analiz, które koncentrowały się głównie na stężeniu nanocząstek oraz ich prędkościach wstrzykiwania w kontekście zastosowań hipertermicznych. W przeciwieństwie do aktualnie prowadzonych badań, które kładą nacisk na metody wstrzykiwania wielopunktowego i ustalenie takich jego parametrów, które miałyby wpływ poprawę wyników terapeutycznych, moje badania doktorskie koncentrowały się na efektach związanych z określonymi prędkościami i stężeniami nanocząstek na rozkład temperatury w obrębie guza. Wcześniejsze badania wykorzystywały unikalne parametry wejściowe oraz miary do oceny bezpośredniego wpływu cech nanocząstek na dynamikę rozkładu ciepła, podczas gdy obecne badania ukierunkowane są na optymalizacji metody leczenia poprzez różnorodne strategie wstrzykiwania i zmiany parametrów. Mimo że oba badania wykorzystują podobne techniki modelowania 3D, ich cele, metodologie oraz wyniki są wyraźnie różne, co podkreśla odmienne, ale komplementarne ścieżki w badaniach nad leczeniem hipertermicznym.

O ile wyniki te różnią się od moich badań doktorskich, mają one kluczowe znaczenie dla realizacji głównego celu, jakim jest poprawa leczenia hipertermią. Otrzymane dane pokazują, że skuteczna strategia hipertermii opartej na nanocząstkach magnetycznych (MNP) może wymagać zastosowania hybrydowej metody wstrzykiwania, która łączy ze sobą zalety wstrzyknięć wielopunktowych z potencjałem dokonywania miejscowych uszkodzeń, wynikającym z wstrzyknięć dostosowanych do określonych parametrów. Dostosowując techniki wstrzykiwania do unikalnej geometrii i struktury naczyniowej poszczególnych nowotworów, możliwe jest zoptymalizowanie pod kątem skuteczności terapeutycznej, przy jednoczesnej minimalizacji ryzyk związane z nierównomiernym nagrzewaniem. Takie zintegrowane podejście, uwzględniające chłodzenie wywołane przez naczynia włosowate oraz reakcje specyficzne dla tkanek, ma potencjał do poprawy protokołów hipertermii i dalszego rozwoju w klinicznym zastosowaniu terapii nowotworowych opartych na MNP.

Już po ukończeniu studiów doktoranckich, samodzielnie zainicjowałem interdyscyplinarny projekt badawczy we współpracy z kilkoma uniwersytetami, dotyczący zastosowania nanocząstek magnetycznych oraz hipertermii mikrofalowej w celu optymalizacji leczenia nowotworów. To przedsięwzięcie różni się w stopniu znacznym od moich dokonań w ramach doktoratu, zarówno pod względem podstawowych założeń, jak i uzyskanych wyników. Wykorzystuje ono wyjątkowy projekt eksperymentu, a także zajmuje się znacznie szerszym zakresem ograniczeń związanych z hipertermią. Głównym celem było pokonanie konkretnych wyzwań związanych z klinicznym zastosowaniem nanocząstek magnetycznych (MNP) oraz technologii mikrofalowej, takich jak osiągnięcie stabilnej kontroli temperatury, zapobieganie agregacji oraz optymalizacja biodystrybucji. Chociaż w projekcie wykorzystano te same modele do realistycznych symulacji, wprowadzono nowe zmienne, w tym reakcje termiczne na ekspozycję na mikrofałe oraz bardziej złożone zachowania nanocząstek, które nie były częścią moich badań doktoranckich. Skupiłem się na osiągnięciu trwałego podniesienia temperatury oraz poprawie lokalizacji ogrzewania, szczególnie w kontekście technicznych wyzwań związanych z hipertermią o podwójnej modalności.

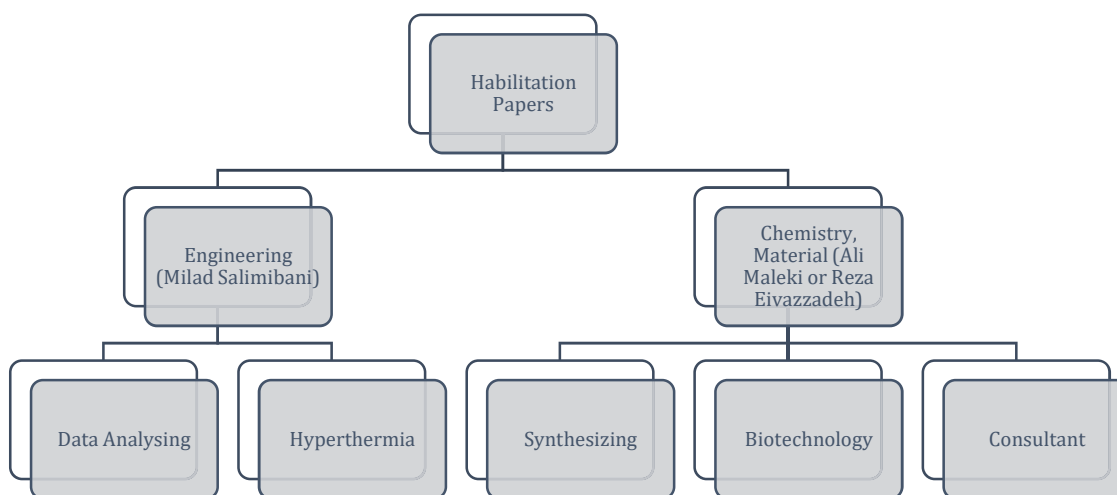
Należy też zauważyć, że te dwa projekty znacznie różnią się między sobą, mimo że korzystają z podobnych narzędzi modelowania. Wyraźnie odmienne są cele, zmienne eksperymentalne oraz oczekiwane wyniki. Badania doktoranckie koncentrują się na optymalizacji właściwości nanocząstek w celu zwiększenia podstawowej skuteczności hipertermii, podczas gdy dalsze badania znacznie poszerzają zakres działań, wprowadzając strategię multimodalną, która jest odpowiedzią na systemowe wyzwania związane z terapią hipertermiczną. W związku z tym, mimo że oba projekty opierają się na modelach jako elemencie podstawowym, są one autonomiczne i koncentrują się na różnych aspektach badawczych w szerszym kontekście hipertermii nowotworowej.



Rys. 21: Oś czasu realizacji projektów dotyczących hipertermii oraz ich wzajemne powiązania.

### 3.6.2 Podział na główne obszary badań oraz przedstawienie mojej roli

Moje prace akademickie można podzielić na dwa główne obszary: pierwszy obszar odnosi się do inżynierii, natomiast drugi obszar dotyczy chemii, szczególnie w kontekście materiałów. Pełniłem funkcję lidera zespołu w sekcji inżynierskiej (rys. 22).



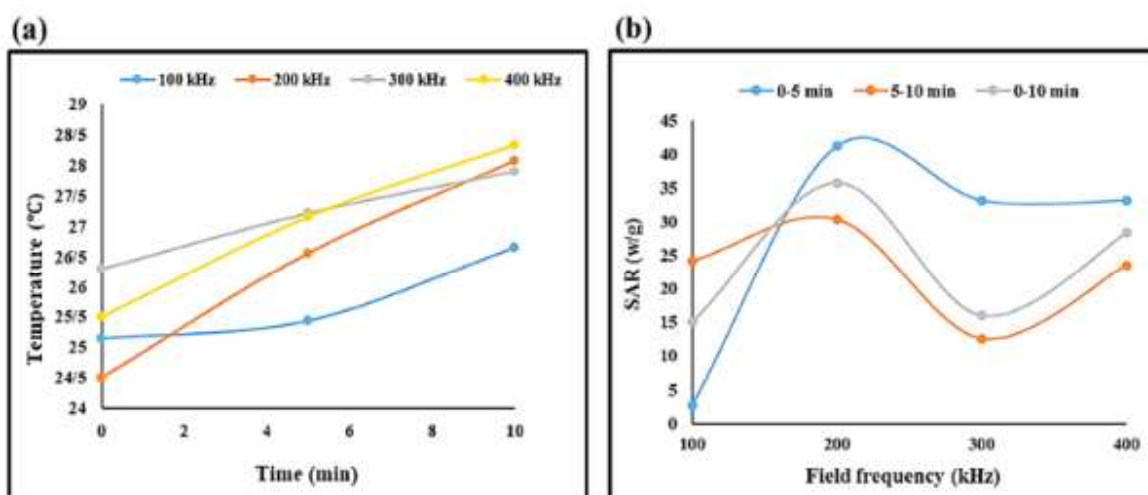
Rys. 22: Główne obszary badań.

W moich badaniach nad hipertermią z wykorzystaniem nanocząstek magnetycznych (MNP) objąłem rolę lidera zespołu, co dało mi możliwość nawiązania współpracy interdyscyplinarnej oraz kierowanie różnorodną grupą studentów i naukowców. Moje zaangażowanie wykraczało poza aspekty techniczne i eksperymentalne rozwoju MNP, odgrywało istotną rolę w stworzeniu atmosfery współpracy nad badaniami zupełnie innowacyjnymi. To doświadczenie pozwoliło mi połączyć różne dziedziny nauki oraz zbudować sieć wykwalifikowanych specjalistów, z których każdy wносił unikalną wiedzę do badań nad hipertermią jako metodą terapeutyczną. Pomimo ograniczeń związanych z konwencjami autorstwa w moim kraju (Iran) oraz interdyscyplinarnym charakterem naszych badań, moje obowiązki jako mentora, lidera zespołu oraz głównego współautora w zakresie hipertermii były istotne dla sukcesu naszych inicjatyw badawczych.

W trakcie naszych interdyscyplinarnych badań, które obejmowały dziedziny chemii, biomateriałów, biotechnologii oraz inżynierii biomedycznej, odgrywałem kluczową rolę w promowaniu efektywnej komunikacji i współpracy wśród członków zespołu o jakże zróżnicowanej wiedzy naukowej. Na przykład, w projekcie dotyczącym badań nad magnetycznym hydrożelem alginianowo-fibroinowego [H21], zarządzałem nie tylko aspektami technicznymi, ale także koordynacją zadań wśród doktorantów i studentów studiów magisterskich, którzy wnieśli cenną wiedzę z zakresu chemii, nauki o materiałach oraz testów biologicznych. Ta odpowiedzialność wymagała dogłębnego zrozumienia mocnych stron i ról każdego członka zespołu, ponieważ prowadziłem studentów przez etapy projektowania eksperymentów, pozyskiwania danych oraz ich analizy, jednocześnie ułatwiając integrację ich dokonań w spójną pracę badawczą. Dodatkowo, odegrałem ważną rolę w przygotowywaniu manuskryptów, dbając

o to, aby wyniki naszych badań były przedstawione w sposób jasny, kompleksowy i naukowo uzasadniony.

Moje mentorskie wsparcie w tych badaniach nie ograniczało się do doskonalenia umiejętności technicznych, ale obejmowało również rozwijanie solidnych ram etycznych oraz stworzenie środowiska sprzyjającego współpracy badawczej. W ramach nadzoru nad obszarem hipertermii, uczyłem studentów specjalistycznych technik niezbędnych do syntezy nanocząstek, oszacowania termicznego i charakteryzowania materiałów. Co ważniejsze, zachęcałem studentów do krytycznego myślenia na temat naukowych konsekwencji naszych badań, prowadząc ich przez złożoności analizy i interpretacji danych. Było to szczególnie istotne w projektach, takich jak symulacje modeli guzów 3D [H10] oraz nanokompozyty o podwójnym działaniu, tj. do hipertermii i dostarczania leków [H7], gdzie kluczowe było zrozumienie mechanizmów działania magnetycznych nanocząstek w różnych warunkach biologicznych. Stworzyłem atmosferę badawczą, która sprzyjała otwartemu dialogowi, konstruktywnej krytyce oraz współpracy interdyscyplinarnej – cechy te nie tylko podniosły jakość naszych wyników, ale także wyposażyły studentów w umiejętności i pewność siebie niezbędne do prowadzenia niezależnych badań.



Rys. 23: Profil grzewczy (a) oraz SAR<sup>2</sup> w funkcji częstotliwości pola (b) nanobiokompozytu magnetycznego [H8].

W każdym projekcie stawiałem na integrację wiedzy z zakresu różnych dyscyplin, wykorzystując fachową wiedzę członków mojego zespołu na potrzeby innowacyjnych i kompleksowych rozwiązań dla wyzwań związanych z hipertermią MNP. Takie podejście do współpracy okazało się szczególnie korzystne w badaniach interdyscyplinarnych, takich jak nasze badania dotyczące MNP wspomaganym MRI, których celem śledzenie MNP w czasie rzeczywistym podczas odgrzewania [H18]. To przedsięwzięcie wymagało bliskiej współpracy z ekspertami w dziedzinie technologii obrazowania, chemii polimerów oraz onkologii. Łącząc te obszary wiedzy, udało się nam opracować nową strategię w hipertermii, która skutecznie łączy efektywność leczenia z możliwościami obrazowania, co umożliwi dokładniejsze i bieżące monitorowanie rozkładu MNP. Moje zaangażowanie w ten projekt było kluczowe dla synchronizacji wkładów każdego badacza oraz zapewnienia, że wszystkie protokoły eksperymentalne i wyniki były zgodne z naszymi głównymi celami.

<sup>2</sup> ang.: *specific absorption rate*

Mimo, że moje nazwisko często pojawia się na końcu listy autorów z powodu regionalnych konwencji dotyczących autorstwa, mój wkład w nasze badania nad hipertermią był kluczowy. W moim kraju panuje zwyczaj, że profesorowie związani z uniwersytetami są priorytetowo traktowani w kwestii autorstwa, a studenci i współpracownicy badawczy są wymieniani w dalszej kolejności. Hierarchia ta jest odzwierciedleniem klasycznej kultury akademickiej oraz współpracy interdyscyplinarnej, która charakteryzuje nasze przedsięwzięcia badawcze. Każdy projekt angażował różnorodne zespoły, które znacząco przyczyniły się do rozwoju różnych aspektów badań. Niemniej jednak, moje zaangażowanie było kluczowe dla podstawowych badań nad hipertermią, obejmujących koncepcję projektów badawczych, nadzór nad eksperymentami, analizę wyników oraz końcową prezentację naszych odkryć w sposób, który dokładnie odzwierciedlałby ich znaczenie. Zarządzanie tymi złożonymi, współpracującymi projektami nie tylko przyczyniło się do postępu w dziedzinie hipertermii opartej na MNP, ale także ugruntowało moją pozycję jako lidera badań, zdolnego do kierowania i motywowania zespołów do osiągania istotnych postępów naukowych. Każda publikacja stanowi kamień milowy w badaniach nad hipertermią oraz dowodzi współpracy, zaangażowania i wiedzy, które rozwijałem w naszej grupie badawczej. Mój styl liderowania, który kładzie nacisk zarówno na doskonałość techniczną, jak i mentoring, sprzyjał stworzeniu takiego środowiska współpracy, które umożliwia młodszym badaczom wnoszenie istotnych wkładów w innowacyjne badania, przy jednoczesnym rozwoju ich własnych kompetencji. Mój wkład w rozwój hipertermii opartej na MNP stworzył podstawę dla innowacyjnej terapii nowotworowej, która może wykorzystywać ukierunkowane leczenie termiczne przy minimalnych skutkach ubocznych. Badania, którymi kierowałem, w które byłem zaangażowany, nieprzerwanie poszerzały wiedzę oraz zastosowanie nanocząsteczek magnetycznych (MNP) w hipertermii, obejmując zastosowania od obrazowania w czasie rzeczywistym po systemy dostarczania leków o podwójnej funkcji. Prace te nie tylko potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo naszych metod, ale także podkreślają szerszy potencjał hipertermii z wykorzystaniem MNP jako wszechstronnej i elastycznej platformy terapeutycznej.

Podsumowując, mój wkład w rozwój tematyki badań nad hipertermią z wykorzystaniem nanocząstek magnetycznych (MNP) opierał się na niezmiennym zaangażowaniu, liderowaniu oraz współpracy. Łącząc wiedzę z różnych dyscyplin naukowych, znacząco przyczyniłem się do stworzenia dorobku, który nie tylko rozwija obecne metody hipertermii, ale także otwiera nowe możliwości dla przyszłych badań. Moja rola w roli lidera, zaangażowanie w mentoring oraz strategiczne podejście interdyscyplinarne miało kluczowe znaczenie dla osiągnięć przedstawionych w naszych publikacjach. Jestem głęboko przekonany, że moje doświadczenie i wkład w rozwój hipertermii opartej na MNP nie tylko wzbogaciły krajobraz naukowy, ale także wspierały rozwój społeczności kompetentnych badaczy gotowych do dalszego zgłębiania i innowacji w tej istotnej dziedzinie leczenia nowotworów.

Moje badania odegrały kluczową rolę w wielu przełomowych innowacjach w tej dziedzinie, obejmujących syntezę materiałów, udoskonalenie parametrów hipertermii oraz opracowanie precyzyjnych mechanizmów dostarczania. W dalszej części autoreferatu przedstawiam moje zaangażowanie w różne inicjatywy badawcze, koncentrując się na aspektach naukowych biokompatybilności materiałów, optymalizacji wskaźnika absorpcji specyficznej (SAR) (Rys. 23), modelowaniu mechanistycznym, zdolnościach do pełnienia podwójnej funkcji oraz przekładaniu wyników na zastosowania kliniczne, ze szczególnym uwzględnieniem mojego wkładu oraz oryginalności każdej z zaprezentowanych prac.

## **Inżynieria materiałowa w celu poprawy biokompatybilności oraz efektywności hipertermii**

### *Moja rola i wkład*

W ramach prac nad rozwojem biokompatybilnych hydrożeli zawierających nanocząstki magnetyczne (MNP), byłem odpowiedzialny za opracowanie wstępnych koncepcji oraz kierowanie syntezą i oceną kilku innowacyjnych matryc hydrożelowych. W skład tych matryc wchodziły kompozyty chitozanowo-fibroinowe [H2], alginianowo-kwasowe [H14] oraz pektynowo-tragakantowe [H5], które zapewniały optymalne warunki dla bezpiecznej i długotrwałej dyspersji MNP w kontekście biologicznym. Współpracując z ekspertami z obszaru chemii i biomateriałów, zarządzałem eksperymentami oceniającymi cytotoksyczność oraz stabilność hydrożeli w warunkach fizjologicznych. Moje kierownictwo w tych projektach miało kluczowe znaczenie dla opracowania użytecznych form MNP, które byłyby skuteczne w zastosowaniach hipertermicznych, jednocześnie zapewniając bezpieczeństwo w użyciu klinicznym.

### *Nowość i postęp w tej pracy.*

Nowatorskie wprowadzenie naturalnych polimerów do tych hydrożeli stanowi istotny postęp w dziedzinie hipertermii z użyciem nanocząstek magnetycznych (MNP), odpowiadając na konieczność zapewnienia biokompatybilności bez utraty efektywności termicznej. W przypadku hydrożelu z chitozanu i fibroiny jedwabnej nasze badania wykazały, że matryca znacząco poprawiła stabilność i rozpraszalność nanocząstek, co jest kluczowe dla uzyskania jednorodnego podgrzewania podczas terapii celowanych w [H2]. Dodatkowo, matryca z gumy pektynowej i tragakantowej dodatkowo oferowała możliwość precyzyjnego kontrolowania tempa degradacji, co mogło być dostosowane do czasu potrzebnego na skuteczną hipertermię [H5]. Niniejsze badania stanowią fundament dla rozwoju bezpieczniejszych i bardziej zrównoważonych terapii MNP, które mogą być dostosowane do specyficznych potrzeb pacjentów.

## **Optymalizacja wskaźnika absorpcji specyficznej (SAR) w celu precyzyjnego i kontrolowanego podgrzewania**

### *Moja rola i wkład*

Aby zwiększyć skuteczność terapeutyczną nanocząstek magnetycznych (MNP), skupiłem się na udoskonaleniu Współczynnika Absorpcji Specyficznej (SAR), który jest kluczowym parametrem oceniającym zdolność MNP do przekształcania energii elektromagnetycznej w energię cieplną. Moje badania obejmowały przeprowadzanie eksperymentów SAR oraz dostosowywanie matryc hydrożelowych w celu optymalizacji ich reakcji termicznej. W szczególności, w projektach wykorzystujących hydrożele na bazie gumy ksantanowej i fibroiny jedwabnej oraz pektyny i celulozy, nadzorowałem inżynierię oraz ocenę wartości SAR w różnych intensywnościach pola, co bezpośrednio przyczyniło się do poprawy wydajności grzewczej [H7, H9].

### *Nowość i postęp w tej pracy.*

Badania przeprowadzone w tym obszarze stanowią istotny postęp w zakresie hipertermii, gdyż pokazują, że określone modyfikacje polimerów mogą prowadzić do znacznego wzrostu wskaźnika absorpcji specyficznej (SAR). Na przykład, hydrożel z gumy ksantanowej i fibroiny jedwabnej wykazał zwiększony SAR dzięki precyzyjnemu rozmieszczeniu nanocząstek magnetycznych

(MNP) w matrycy polimerowej, co umożliwiło efektywne ogrzewanie przy jednoczesnym utrzymaniu temperatur w bezpiecznych granicach. Podobnie, kompozyt pektyna-celuloza dostarczył cennych informacji na temat wpływu sztywności matrycy i struktury polimeru na SAR, co pozwoliło na dostosowane podejście do projektowania MNP do zastosowań hipertermicznych [H7]. Łącznie, te odkrycia ustanawiają nowy standard wydajności MNP, stanowiąc podstawowe modele do tworzenia materiałów o wysokim SAR przeznaczonych do leczenia hipertermicznego.

## **Symulacja i modelowanie w celu optymalizacji dostarczania oraz dystrybucji MNP**

### *Moja rola i wkład*

Analiza zachowania nanocząstek magnetycznych (MNP) w heterogenicznych środowiskach nowotworowych jest kluczowa dla skuteczności interwencji terapeutycznych. Podjąłem inicjatywę stworzenia trójwymiarowego modelu nowotworu, wykorzystując symulacje metodą elementów skończonych (FEM), aby zbadać zachowanie MNP w złożonych strukturach nowotworowych, uwzględniając takie zmienne jak geometria nowotworu, perfuzja kapilarna oraz punkty wstrzyknięcia [H10, H22]. Do moich obowiązków należało kompleksowe zaprojektowanie i analiza tego modelu, we współpracy z ekspertami w dziedzinie biomechaniki i analizy statystycznej, w celu stworzenia realistycznego środowiska symulacyjnego, które mogłoby wspierać strategię wstrzyknięć.

### *Nowość i postęp w tej pracy.*

Badanie to jest przykładem podwójnej metodologii symulacyjnej, która umożliwiła ocenę różnych miejsc i objętości wstrzyknięć w celu osiągnięcia optymalnej dystrybucji nanocząstek magnetycznych (MNP). Trójwymiarowy model guza wyróżniał się możliwością odzwierciedlenia złożoności struktur rzeczywistych guzów, co umożliwiło identyfikację ukierunkowanych strategii iniekcji sprzyjających równomiernemu rozprzestrzenieniu MNP, co jest kluczowe dla skuteczności i bezpieczeństwa leczenia hipertermią. Badania te nie tylko posunęły naprzód metodologiczne podejścia w badaniach nad hipertermią, ale także dostarczyły praktycznych wskazówek, które mogą znacząco wpłynąć na praktyki kliniczne dotyczące podawania MNP.

## **Nanokompozyty o podwójnej funkcji: hipertermia i dostarczanie leków**

### *Moja rola i wkład*

Aby zwiększyć skuteczność terapeutyczną, opracowałem nanokompozyty zaprojektowane do jednoczesnego dostarczania energii cieplnej oraz środków chemioterapeutycznych. Kierowałem projektowaniem i oceną tych kompozytów o podwójnej funkcji w matrycach hydrożelowych opartych na karboksymetylocelulozie, fibroinie jedwabnej oraz pektynie-celulozie, zapewniając, że matryca hydrożelowa wspiera zarówno hipertermię, jak i przedłużone uwalnianie leku [H7, H11]. Moje obowiązki obejmowały przeprowadzanie eksperymentów, które potwierdziły zdolność materiału do inicjowania uwalniania leku pod wpływem zmiennego pola magnetycznego, co umożliwiło jednoczesne leczenie cieplne i chemiczne komórek docelowych.

*Nowość i postęp w tej pracy.*

Metodologia oparta na podwójnej funkcji MNP stanowi istotny postęp w leczeniu nowotworów, ponieważ kompozyt karboksymetylocelulozy i fibroiny jedwabnej wykazuje efektywne właściwości uwalniania leku w połączeniu z produkcją ciepła [H11]. Wykorzystując te hydrożele w celu skojarzenia hipertermii z podawaniem leków, zaproponowaliśmy strategię, która umożliwi bardziej kompleksowe terapie nowotworowe. Metoda ta sprzyja zwiększonej apoptozie komórek poprzez interakcję procesów termicznych i chemicznych, co w rezultacie poprawia skuteczność leczenia i minimalizuje potrzebę stosowania różnych interwencji terapeutycznych.

### **Monitorowanie w czasie rzeczywistym oraz poprawa obrazowania w kontekście klinicznej hipertermii**

*Moja rola i wkład*

Aby osiągnąć wyższą precyzję w zastosowaniach hipertermii, kierowałem pracami nad takimi modyfikacjami nanocząstek magnetycznych (MNP), które zwiększyłyby ich widoczność w obrazach MRI, co dało możliwość bieżącego śledzenia rozkładu MNP. W naszym badaniu skoncentrowanym na magnetycznych nanocząstkach ferrytu miedzi, wprowadziłem technikę modyfikacji materiału, która poprawiła wykrywalność w MRI, co pozwoliło klinicytom skutecznie monitorować i zarządzać zachowaniem MNP podczas interwencji terapeutycznych. Moja rola obejmowała bezpośredni nadzór nad projektowaniem eksperymentów, przeprowadzaniem prób hipertermicznych oraz szczegółową analizę danych, które potwierdziły zwiększony sygnał MRI [H18].

*Nowość i postęp w tej pracy.*

Modyfikacja ferrytu miedziowego o właściwościach magnetycznych stanowi istotny wkład w dziedzinę badań nad hipertermią, poprzez nowatorskie podejście do monitorowania *in vivo* nanocząstek magnetycznych (MNP) [H18]. Ta innowacja umożliwia śledzenie w czasie rzeczywistym za pomocą obrazowania rezonansu magnetycznego (MRI), co daje możliwość zwiększenia precyzji leczenia, pozwalając lekarzom na dostosowywanie parametrów terapeutycznych w razie potrzeby, aby zapewnić zarówno skuteczność, jak i bezpieczeństwo. Taki rozwój wspiera kliniczne zastosowanie hipertermii opartej na MNP, wyposażając specjalistów w narzędzia do interwencji indywidualnych, skoncentrowanych na pacjencie.

### **Optymalizacja strategii wstrzykiwania dla jednorodnej dystrybucji MNP**

*Moja rola i wkład*

Jednym z istotnych wyzwań w hipertermii z wykorzystaniem nanocząstek magnetycznych (MNP) jest zapewnienie równomiernego rozmieszczenia tych cząstek w obrębie guza, ponieważ nierównomierna dystrybucja może prowadzić do lokalnego przegrzewania. W moich badaniach przeprowadziłem analizę porównawczą różnych strategii miejsc wstrzyknięć, aby ocenić ich wpływ na rozprzestrzenienie MNP. Symulacje metodą elementów skończonych (FEM) wykazały, że większa liczba punktów wstrzyknięć prowadziła do bardziej jednorodnej specyficznej stawki

absorpcji (SAR), co ma szczególne znaczenie dla uzyskania równomiernego podgrzewania guza oraz zwiększenia skuteczności terapeutycznej [H22].

*Nowość i postęp w tej pracy.*

Badania te stworzyły istotny fundament pod identyfikację optymalnych protokołów iniekcji, które mogą być dostosowane do specyficznych cech poszczególnych nowotworów. Dzięki wdrożeniu innowacyjnej metody porównywania punktów iniekcji, wykazaliśmy, że wielopunktowa iniekcja znacząco poprawia rozprzestrzenianie się nanocząstek magnetycznych (MNP), co ustanawia punkt odniesienia dla przyszłych terapii hipertermicznych. Niniejsze badanie wnosi istotny wkład do istniejącej literatury dotyczącej wpływu strategii dostarczania na skuteczność terapeutyczną, szczególnie w złożonych środowiskach nowotworowych.

### **Mentorstwo i przywództwo w badaniach nad hipertermią**

*Moja rola i wkład*

W ramach tych inicjatyw pełniłem rolę lidera zespołu, kierując studentami doktoranckimi oraz magisterskimi w zakresie projektowania eksperymentów, syntezy materiałów oraz przygotowywania prac naukowych. W badaniach dotyczących hydrożeli alginianowo-fibroinowych oraz innych zaawansowanych materiałów koordynowałem prace zespołu interdyscyplinarnego, aby zapewnić spójność metodologiczną i rzetelność w raportowaniu wyników [H20, H3 i H21]. Ta rola była kluczowa w rozwijaniu kompetentnego zespołu badawczego, specjalizującego się w projektowaniu i testowaniu nanocząstek magnetycznych do hipertermii.

*Nowość i postęp w tej pracy.*

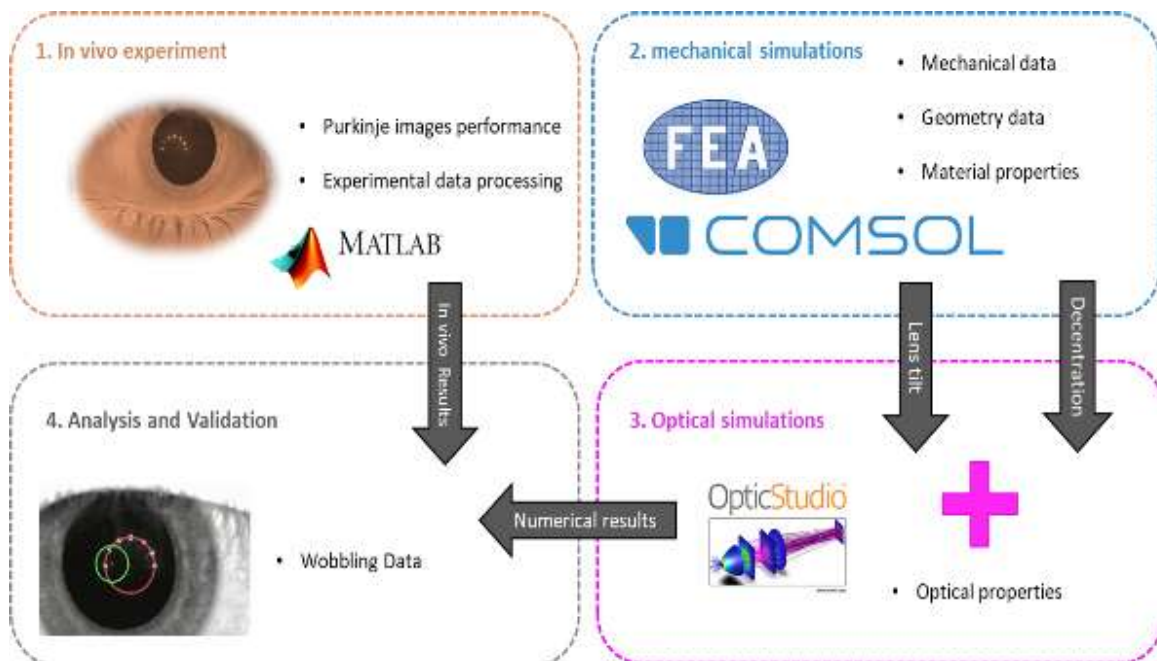
Mentorstwo oraz badania współpracy stanowią kluczowe elementy postępu w danej dziedzinie. Poprzez promowanie atmosfery współpracy, odegrałem istotną rolę w tworzeniu zespołu interdyscyplinarnego, zdolnego do stawienia czoła wyzwaniom związanym z hipertermią. Moje przywództwo nie tylko przyczyniło się do bieżącego sukcesu naszych działań, ale również stworzyło fundamenty dla trwałej innowacji w badaniach nad nanocząstkami magnetycznymi.

### **W kierunku klinicznej implementacji hipertermii z wykorzystaniem nanocząsteczek magnetycznych**

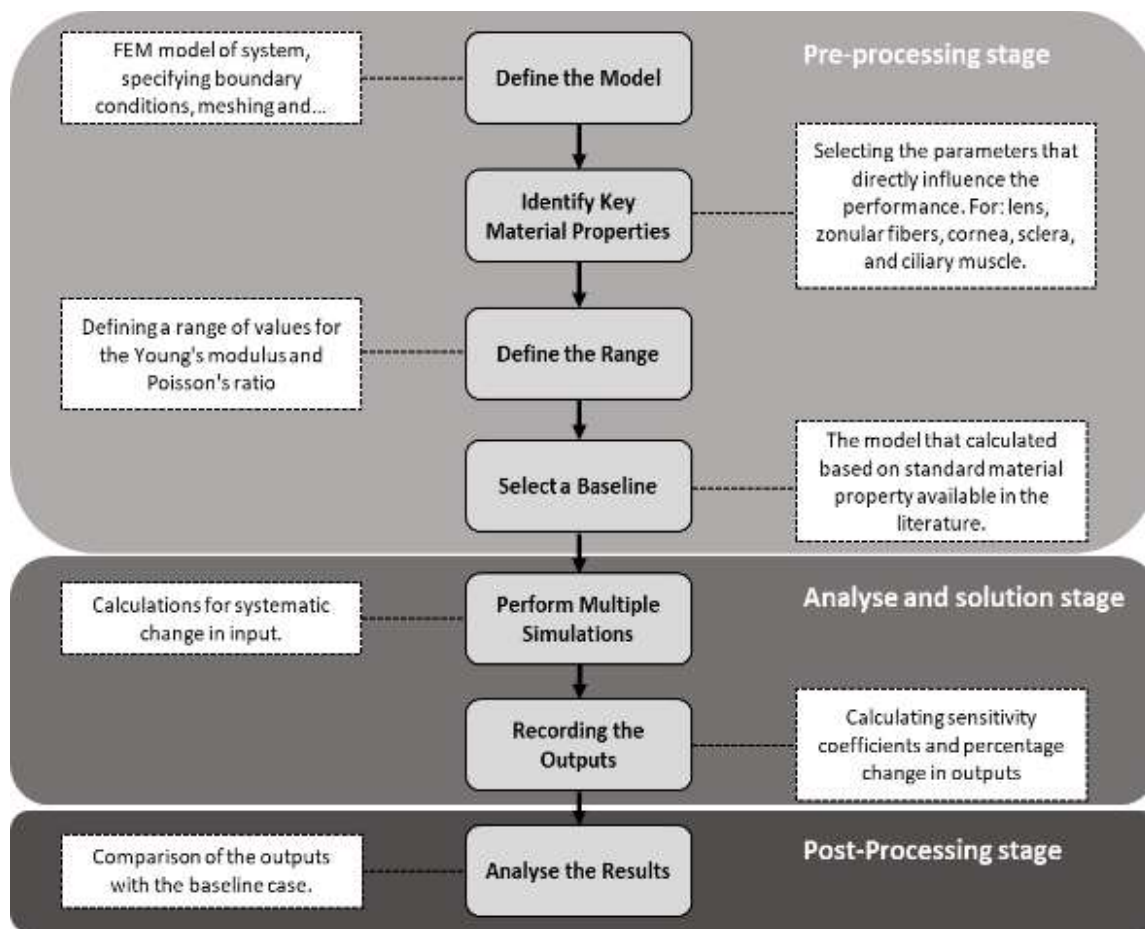
Moje badania w obszarze hipertermii z wykorzystaniem nanocząstek magnetycznych (MNP) znacząco przyczyniły się do rozwoju tej dziedziny, wprowadzając innowacje w projektowaniu materiałów, optymalizacji wskaźnika absorpcji specyficznej (SAR), udoskonalonych mechanizmach dostarczania oraz zwiększonych możliwościach monitorowania klinicznego. Dzięki połączeniu biokompatybilność, systemy dostarczania leków oraz obrazowanie w czasie rzeczywistym w jeden protokół hipertermii, udało się zaprezentować kompleksową strategię leczenia nowotworów. Każde z przeprowadzonych badań ukazuje istotne postępy, które przyczyniają się do wykonalności hipertermii MNP jako obiecującej metody w precyzyjnej onkologii, otwierając drogę do badań klinicznych oraz szerszych zastosowań medycznych.

### 3.7 Przejście do badań nad biomechaniką oka

Moja ścieżka badawcza przeszła ewolucję od podstawowych badań nad hipertermią ukierunkowanych na systemowe leczenie nowotworów do specjalistycznych badań w obszarze biomechaniki oka. Zmiana ta jest motywowana potrzebą zaspokojenia specyficznych i złożonych wymagań związanych z opracowywaniem spersonalizowanych i ukierunkowanych terapii nowotworów oka. Guzy oczne, takie jak czerniak naczyniówki i siatkówczak, stawiają istotne wyzwania ze względu na zwartą i skomplikowaną anatomię oka. W związku z tym metody leczenia muszą być realizowane z wyjątkową precyzją, by móc ją skutecznie ukierunkować na komórki złośliwe, jednocześnie zachowując kluczowe struktury umożliwiające widzenie. Stosując hipertermię opartą kontrolowanym wykorzystaniu ciepła, w dziedzinie onkologii okulistycznej, dążę do wprowadzenia nowego podejścia terapeutycznego, które będzie łączyć w sobie precyzję hipertermii z dogłębnym zrozumieniem biomechaniki oka. To ukierunkowanie nie tylko otwiera nowe możliwości dla dostosowanych terapii termicznych nowotworów oka, ale również przyczynia się do szerszego zrozumienia właściwości biomechanicznych tkanek ocznych pod wpływem rozciągania. W tej dziedzinie opublikowałem już kilka prac [A13, A14 i A15], a ponadto kilka wciąż jest w trakcie przygotowywania.



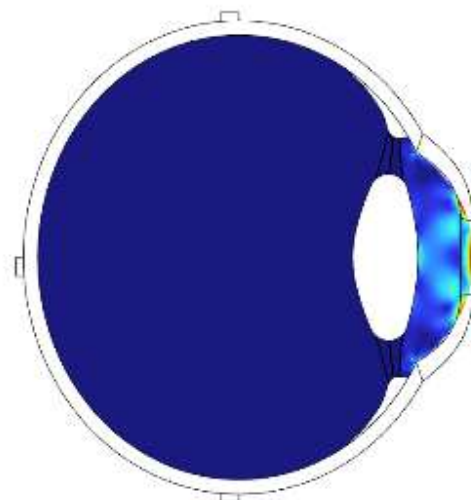
Rys. 24: Graficzne streszczenie symulacji *in-vivo* (opracowanie własne).



Rys. 25: Schemat graficzny symulacji biomechanicznych (opracowanie własne).

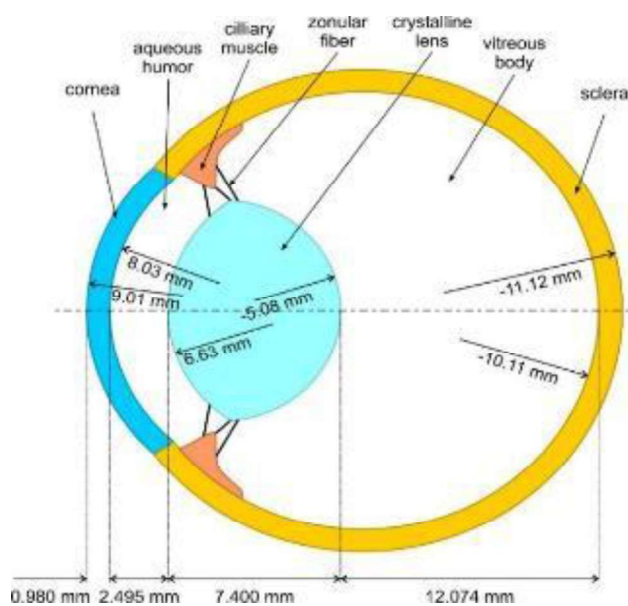
Prowadzone przeze mnie badania koncentrują się na modelowaniu i symulacjach ruchu kołyszącego soczewki ocznej zarówno w warunkach *ex vivo*, jak i *in vivo*, co ilustrują Rys. 24 i 25. Mianem kołysania soczewki określa się drobny ruch oscylacyjny soczewki, który jest wynikiem ruchu obrotowego gałki ocznej oraz sił zewnętrznych, a które mają istotny wpływ na rozkład ciepła i energii w obrębie oka. Ta wiedza zdaje się mieć istotne znaczenie w kontekście leczenia nowotworów oka, ponieważ stabilność i reakcja soczewki bezpośrednio wpływają na interakcję ciepła terapeutycznego z sąsiadującymi tkankami. W modelach *ex vivo* badane jest zachowanie izolowanej soczewki bez wpływu otaczających struktur, co pozwala na uzyskanie wglądu w jej odpowiedź mechaniczną (model 2D oka ludzkiego przedstawiony na Rys. 26). Z kolei symulacje *in vivo* obejmują całe środowisko oczne, w tym ciało szkliste oraz tkanki łączące, które stabilizują soczewkę i odwzorowują rzeczywistą dynamikę układu. Zrozumienie tych odmiennych zachowań może umożliwić opracowanie terapii hipertermicznej, która pozwoli zachować naturalną stabilność soczewki, a to z kolei umożliwi utrzymanie jakości widzenia na zadowalającym poziomie, przy jednoczesnym skutecznym targetowaniu terapii w komórki nowotworowe. Analiza wrażliwości (zmiana właściwości mechanicznych poszczególnych struktur oka, widocznych na Rys. 27) właściwości mechanicznych tkanek ocznych stanowi istotny etap moich badań. Analiza ta pozwala stwierdzić, w jaki sposób czynniki takie jak elastyczność, lepkość i sztywność wpływają na stabilność oka oraz jego reakcję na siły zewnętrzne, szczególnie ciepło. Manipulując tymi zmiennymi w modelu, mogę ocenić wpływ każdego z tych parametrów na reakcję oka

na hipertermię. Metodologia ta umożliwia identyfikację istotnych czynników, które muszą być starannie kontrolowane podczas obróbki termicznej, aby zapobiec niepożądanym deformacjom lub naprężeniom mechanicznym w obrębie oka. Dodatkowo, analiza wrażliwości daje możliwość dostosowania protokołów hipertermii do indywidualnych potrzeb pacjentów, uwzględniając różnice w właściwościach tkanek ocznych. Takie spersonalizowane podejście ma szczególne znaczenie w leczeniu nowotworów oka, ponieważ nawet niewielkie różnice w odpowiedzi mechanicznej mogą wpływać na integralność narządu wzroku oraz skuteczność terapii.



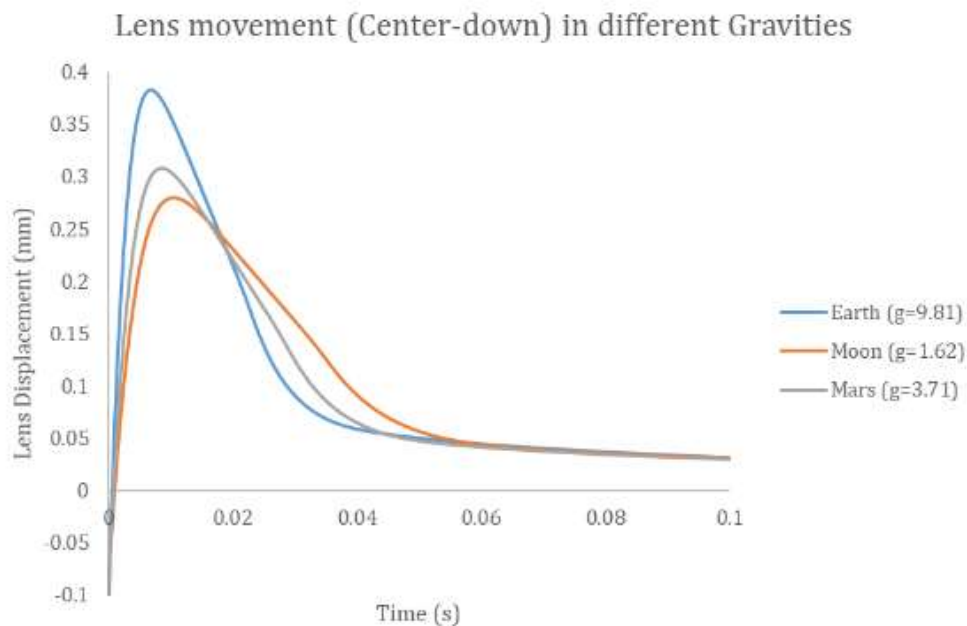
Rys. 26: Model 2D oka ludzkiego / Symulacja naprężeń (opracowanie własne).

Moje badania skupiają się również na wpływie grawitacji na biomechanikę oka, ze szczególnym uwzględnieniem oscylacji soczewki oraz ogólnej dynamiki gałki ocznej. Choć wpływ grawitacji na tkanki oczne może wydawać się nieznaczny, może on wywoływać subtelne, lecz istotne zmiany w zachowaniu tkanek w czasie. Zrozumienie roli grawitacji wydaje się mieć szczególne znaczenie w aspekcie symulacji rzeczywistych scenariuszy, w których siły grawitacyjne mogą wpływać na precyzyjne targetowanie ciepła terapeutycznego. Poprzez modelowanie wpływu grawitacji, możemy uzyskać dokładniejszą reprezentację zachowania tkanek podczas leczenia hipertermią, co umożliwiłoby opracowanie protokołów uwzględniających te siły. Ostatnie badania podkreślają konieczność włączenia efektów grawitacyjnych (Rys. 28) do symulacji biomechanicznych, w celu zwiększenia dokładności modeli predykcyjnych dla terapii miejscowej, co może mieć znaczenie w przypadku mało inwazyjnych metod leczenia nowotworów, takich jak hipertermia.

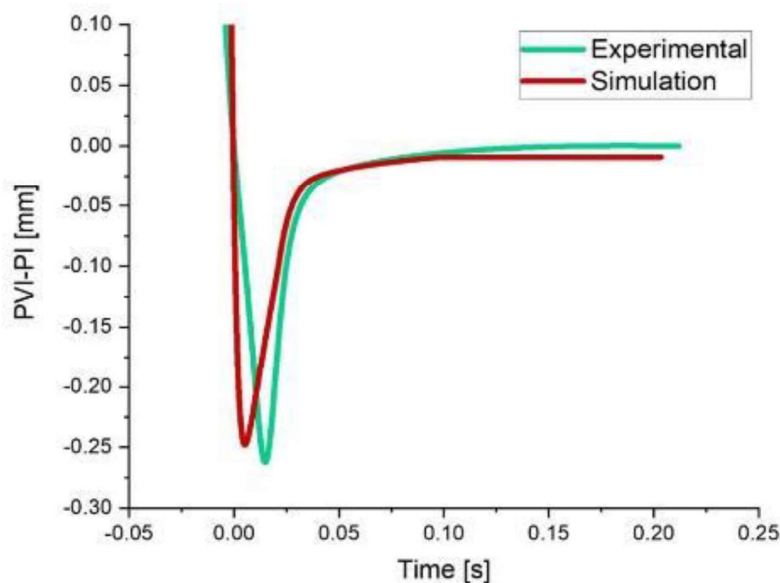


Rys. 27: Anatomiczne struktury oka w modelu (opracowanie własne).

Zjawisko podwójnego odkształcenia rogówki, które można zaobserwować podczas testów tzw. *air puff*, stanowi fascynujący obszar badań w dziedzinie biomechaniki oka. Testy te, powszechnie stosowane do oceny parametrów sztywności rogówki oraz poziomu ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP), u niektórych osób pokazują wyjątkową odpowiedź mającą charakter podwójnego odkształcenia, co zwraca uwagę na złożone cechy strukturalne i dynamiczne rogówki. Takie spostrzeżenia mogą mieć istotne znaczenie dla zrozumienia warstwowej budowy rogówki oraz jej zmiennych właściwości mechanicznych, szczególnie w kontekście terapii hipertermicznej nowotworów oka. Dogłębne zrozumienie sposobu, w jaki rogówka ulega deformacji pod wpływem przyłożonych sił, a następnie wraca do swego pierwotnego kształtu, jest niezbędne do optymalizacji protokołów leczenia, w celu zapewniając, że ekspozycja na ciepło pozostaje w bezpiecznych granicach, aby zachować integralność rogówki. Symulując zjawisko podwójnego odkształcenia rogówki, można badać potencjalne reakcje tkanek rogówki na różne obciążenia termiczne, co potencjalnie może stanowić wsparcie przy tworzeniu spersonalizowanych planów leczenia hipertermicznego, które uwzględniają specyficzne cechy rogówki danego pacjenta.



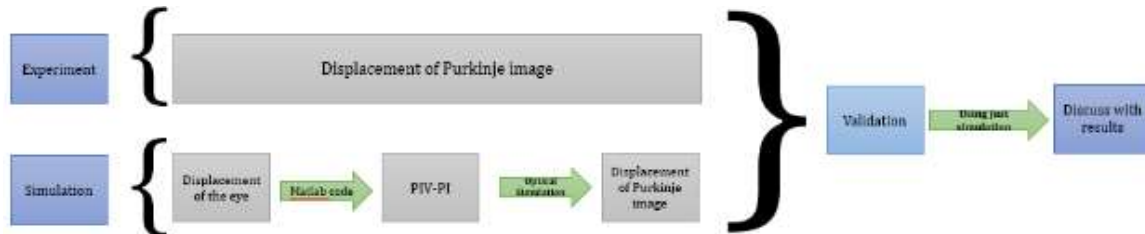
Rys. 28: Wpływ grawitacji na efekt kołysania soczewki w modelu *ex vivo* (opracowanie własne).



Rys. 29: Walidacja symulacji *ex vivo* ruchu kołyszącego soczewki (opracowanie własne).

Istotnym elementem tych badań jest zbadanie wpływu ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP), warunków brzegowych oraz cech mechanicznych rogówki na wyniki symulacji. Ciśnienie wewnątrzgałkowe odgrywa ważną rolę w utrzymaniu stabilności oka i ma duże znaczenie mechaniczną odpowiedź oka na siły zewnętrzne oraz wewnętrzne wahania termiczne. Mając zwalidowany model biomechaniczny oka (Rys. 29), manipulując wartościami IOP, można ocenić, w jaki sposób zmiany tego ciśnienia wpływają na rogówkę, soczewkę oraz ogólną stabilność oka podczas interwencji hipertermicznych. Dodatkowo, analiza różnych warunków brzegowych jest źródłem informacji na temat tego, w jaki sposób parametry, takie jak grubość rogówki czy jej sztywność, wpływają na wyniki symulacji. W efekcie, symulacje te mogą przyczynić się

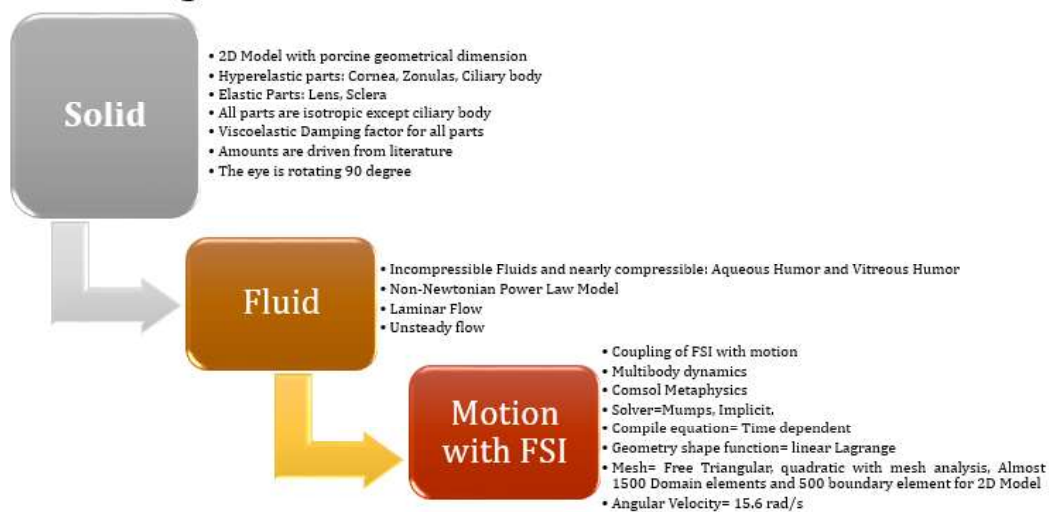
do wypracowania protokołów hipertermii dostosowanych do indywidualnie parametrow biomechanicznych oka każdego pacjenta, co z kolei zwiększa zarówno bezpieczeństwo, jak i skuteczność w leczeniu nowotworów. Schemat graficzny procesu symulacji kołysania soczewki ocznej przedstawiono na Rys. 30.



Rys. 30: Schemat graficzny procesu symulacji kołysania soczewki ocznej (praca własna).

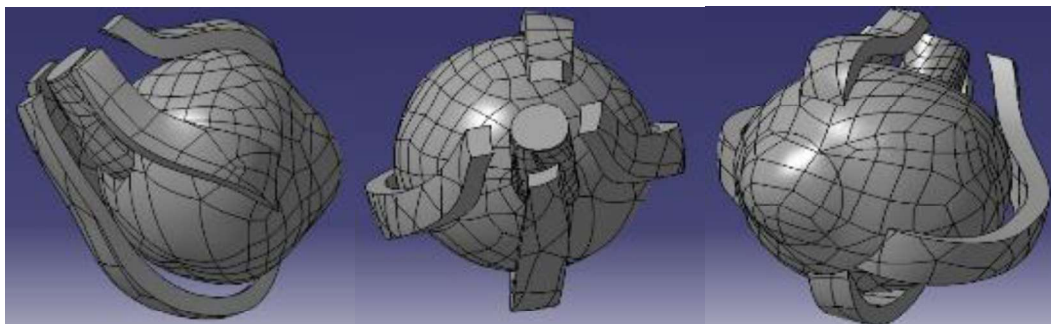
Aby zapewnić, że modele te dokładnie odzwierciedlają rzeczywistość, stworzyłem trójwymiarowy model ludzkiego oka, który obejmuje skomplikowane cechy anatomiczne, takie jak rogówka, twardówka, soczewka i siatkówka oraz ich parametry mechaniczne. Model ten będzie wykorzystany do precyzyjnego symulowania interakcji termicznych i mechanicznych, co z pewnością da możliwość opracowania protokołów leczenia hipertermicznego na wyjątkowym poziomie. Dzięki zastosowaniu tego modelu, będzie możliwe zbadanie wpływu ciepła terapeutycznego na tkanki oka, pod kątem oceny potencjalnych skutków zarówno na komórki nowotworowe, jak i na sąsiednie tkanki. Dotychczasowe badania pokazują, że trójwymiarowe modele anatomiczne znacząco poprawiają dokładność symulacji, również w aplikacjach okulistycznych, dostarczając informacji trudnych do pozyskania przy użyciu modeli uproszczonych. Tworząc ten szczegółowy trójwymiarowy model oka, mam na celu połączenie modelowania zjawisk teoretycznych z praktyką kliniczną, co ma na celu poprawę personalizowanych opcji leczenia nowotworów oka, przy jednoczesnym zachowaniu integralności strukturalnej i funkcjonalnej oka. Podczas badań nad zjawiskiem kołysania soczewki, w celu zwiększyć dokładności modelu podczas odwzorowania tego zjawiska, połączyłem trzy różne środowiska, co pokazałem Rys. 31.

## Modeling and Simulation



Rys. 31: Połączenie trzech odrębnych środowisk w symulacjach (opracowanie własne).

Integracja hipertermii z biomechaniką oka otwiera nowe, przełomowe możliwości w leczeniu nowotworów oka. Guzy wewnątrzgałkowe wymagają wysokiej precyzji w terapii, aby zminimalizować ryzyko uszkodzenia tych struktur ocznych, które są niezbędne do prawidłowego widzenia. Łącząc terapię hipertermiczną z kompleksową analizą biomechaniczną, jestem w stanie stawić czoła tym wyzwaniom, tworząc nowatorskie narzędzie w onkologii okulistycznej. Strategia ta ma na celu optymalizację korzyści hipertermii terapeutycznej, przy jednoczesnej ochronie delikatnych i kluczowych struktur oka. Moje badania, obejmujące kołysanie soczewki, analizę wrażliwości, wpływy grawitacyjne, podwójne odkształcenie rogówki z wykorzystaniem modelu trójwymiarowego, będą stanowiły bazę do opracowania skutecznych i bezpiecznych interwencji hipertermicznych. Badania te mają na celu podkreślenie zdolności hipertermii do selektywnego atakowania komórek nowotworowych w oku, nie narażając przy tym wzroku, co mogłoby stanowić mało inwazyjną alternatywę dla pacjentów z guzami oka. Podsumowując, moje przejście w kierunku biomechaniki oka oznacza logiczną ewolucję mojej wiedzy w zakresie hipertermii, co pozwala mi na dokładne badanie zastosowania tej metody w onkologii okulistycznej. Integrując wiedzę z zakresu biomechaniki z metodologią leczenia termicznego, można opracować spersonalizowaną, skoncentrowaną na pacjencie strategię, która odpowiadałaby na złożone potrzeby onkologii okulistycznej. Takie badania mają potencjał do zrewolucjonizowania metod leczenia nowotworów oka, oferując dostosowaną, nieinwazyjną terapię, która kładzie nacisk zarówno na skuteczność, jak i ochronę wzroku, co ostatecznie poprawia wyniki leczenia i jakość życia pacjentów.



Rys. 32: Realistyczny model ludzkiego oka przeznaczony do przyszłych zastosowań (opracowanie własne).

### 3.8 Przyszłość

Poniższa tabela stanowi podsumowanie moich publikacji, w tym artykułów przesłanych do publikacji w obszarze badań nad hipertermią (Tabela 1).

Tabela 1 Podsumowanie moich publikacji dotyczących hipertermii.

Publikacje	Przed doktoratem		Po doktoracie		
	Związane z badaniami w trakcie doktoratu	Niezwiązane z badaniami w trakcie doktoratu	Opublikowane	Zaakceptowane	Wysłane
Hipertermia oparta na MNP	6	3	26	3	4
Hipertermia mikrofalowa	0	0	2	0	0
Hipertermia ultradźwiękowa	0	0	0	0	2

Podobne zestawienie w przypadku biomechaniki oka (Tabela 2).

Tabela 2 Podsumowanie moich publikacji dotyczących biomechaniki oka.

	Published	Accepted	Submitted	Conferences (Presenter)
Publications	2	2	4	9 (3)

W ostatnim czasie złożyłem wniosek grantowy o grant Sonata, o numerze identyfikacyjnym 633251, w roli kierownika projektu. Mam również swój udział we wniosku o grant Opus, o numerze identyfikacyjnym 634750, w którym występuję jako wykonawca. Obie aplikacje zostały złożone w grudniu 2024 roku.

### 3.8.1 Zastosowanie hipertermii w terapii nowotworowej w powiązaniu z biomechaniką oka

Moja wiedza w zakresie hipertermii oraz biomechaniki oka daje wyjątkową możliwość zaspokojenia potrzeb w zakresie opracowania skutecznej terapii nowotworów oka. Wiedza, którą posiadam na temat hipertermii umożliwia mi badania nad opracowaniem celowanych terapii, które mogą w sposób precyzyjny podgrzewać i eliminować komórki nowotworowe. Dodatkowo, moja znajomość biomechaniki oka pozwala na głębsze poznanie strukturalnych i fizjologicznych działania tego narządu. Ta kombinacja wiedzy i umiejętności daje mi wyjątkową możliwość do opracowania innowacyjnych, bezpiecznych, precyzyjnych i mało inwazyjnych wariantów leczenia nowotworów oka, co może znacząco poprawić jakość opieki nad pacjentami zmagającymi się z tymi złożonymi schorzeniami.

Połączenie hipertermii i biomechaniki oka, dzięki zastosowaniu realistycznego modelu ludzkiego (Rys. 32), szczególnie na potrzeby leczenia nowotworów oka, takich jak czerniak naczyniówki

i siatkówczak, stanowi rozwijający się obszar badań, dzięki możliwości stworzenia spersonalizowanych, mało inwazyjnych metod terapeutycznych. Moje wcześniejsze doświadczenie w zakresie biomechaniki oka stworzyło podstawy do rozwoju badań nad hipertermią w tej dziedzinie, skoncentrowanych na precyzyjnym celowaniu w tkanki nowotworowe w oku. Ta metodologia ma na celu wywołanie terapeutycznych efektów cieplnych w komórkach nowotworowych, jednocześnie chroniąc sąsiednie zdrowe struktury oczne, co pozwala na zminimalizowanie skutków ubocznych i zachowanie wzroku – kluczowego aspektu w leczeniu nowotworów oka. Istotnym elementem przyszłych badań będą prace nad integracją z technologią obrazowania w wykorzystaniem MR lub kamerami termowizyjnymi, na potrzeby monitorowania interwencji hipertermicznych w czasie rzeczywistym. Zdolność do obrazowania w czasie rzeczywistym ma szczególne znaczenie w zastosowaniach okulistycznych, gdzie nowotwory często znajdują się w pobliżu delikatnych struktur, takich jak nerw wzrokowy czy siatkówka. Wykorzystanie MRI może zapewnić precyzyjną aplikację hipertermii do obszarów dotkniętych zmianami chorobowymi, jednocześnie chroniąc otaczające tkanki, co przyczynia się do zwiększenia zarówno bezpieczeństwa, jak i skuteczności terapii. Badania wskazują, że urządzenia hipertermiczne współpracujące z MRI umożliwiają lekarzom dokładne wizualizowanie dystrybucji temperatury w obrębie nowotworów, co zapewnia niezbędną precyzję w leczeniu nowotworów wewnątrzgałkowych. Ten postęp technologiczny może ułatwić dostosowanie terapii do charakterystyki nowotworu, w tym jego lokalizacji i rozmiaru, co pozwala pracownikom służby zdrowia na modyfikację parametrów hipertermicznych w zgodzie z indywidualnym profilem anatomicznym i nowotworowym każdego pacjenta [10].

Kolejnym obiecującym kierunkiem badań jest opracowanie nowatorskich biomateriałów, które będą szczególnie przydatne do zastosowań hipertermicznych stosowanych w przypadku oka. Typowe nanocząstki magnetyczne (MNP), które często stosuje się do generowania efektów hipertermicznych, wymagają odpowiednich modyfikacji, aby zapewnić ich biokompatybilność oraz bezpieczeństwo stosowania w obrębie narządu wzroku. Najnowsze badania sugerują, że powłoki na nanocząstkach mogą zmniejszać reakcje zapalne oraz zwiększać ukierunkowane gromadzenie się tych cząsteczek w obrębie guzów [11]. Dostosowanie tych praktyk na potrzeby onkologii okulistycznej mogłoby być kluczowe w unikaniu niepożądanych reakcji immunologicznych oraz w utrzymaniu przejrzystości tkanek oka. Ponadto, badanie alternatywnych biomateriałów, które pasują do specyficznych biomechanicznych i biochemicznych właściwości oka, może zwiększyć precyzję oraz skuteczność terapii hipertermicznych w przypadku nowotworów oka [12].

Personalizacja protokołów hipertermicznych w celu dostosowania ich do różnych typów i stadiów nowotworów oka ma również kluczowe znaczenie. Każdy typ nowotworu oka, taki jak czerniak naczyniówki czy siatkówczak, charakteryzuje się specyficznymi cechami biologicznymi, które wpływają na jego reakcję na leczenie. Badania wskazują, że optymalne wartości temperatury, czasu ekspozycji oraz stężenia nanocząsteczek magnetycznych (MNP) różnią się znacznie w zależności od typu i stadium nowotworu. Dodatkowo, dostosowanie prędkości wstrzykiwania, siły pola magnetycznego oraz czasu trwania sesji terapeutycznych dla leczenia oczu może zwiększyć skuteczność terapii, jednocześnie minimalizując uszkodzenia otaczających tkanek. Optymalizując te parametry dla każdego typu nowotworu, można zapewnić skuteczniejszą ablację guza oraz poprawić bezpieczeństwo pacjentów [13].

Dodatkowo, włączenie mojej wiedzy z zakresu biomechaniki oka umożliwia skomplikowane modelowanie dynamiki płynów, transferu ciepła oraz transportu masy w obrębie oka. Takie

modele są niezbędne do symulacji różnych scenariuszy leczenia hipertermicznego, co pozwala badaczom przewidywać rozprzestrzenianie się ciepła przez gęste struktury anatomiczne oraz złożone sieci naczyniowe oka. Badania wskazują, że precyzyjne modelowanie biomechaniczne jest kluczowe dla zarządzania gradientami temperatury, szczególnie przypadku tkanek o wysokiej wrażliwości, takich jak siatkówka, która jest podatna na nawet niewielkie wahania temperatury [14]. Udoskonalając te modele, możemy opracować protokoły hipertermiczne, które optymalizują dostarczanie ciepła do nowotworów, przy jednoczesnym zapewnieniu bezpieczeństwa różnym strukturom oka.

Modelowanie różnic pomiędzy pacjentami stanowi ważny element dla personalizacji podejść terapeutycznych. Różnice w parametrach biomechanicznych oka, takich jak rozmiar gałki ocznej, gęstość naczyń krwionośnych oraz skład tkanek, mogą wpływać na różnice w reakcjach pacjentów poddawanych hipertermii. Włączenie uczenia maszynowego może umożliwić przewidywanie takich indywidualnych reakcji, co z kolei zwiększy precyzję celowanych terapii hipertermicznych. Na przykład, algorytmy opracowane w ramach uczenia maszynowego, oparte na danych typowych dla pacjenta, mogą optymalizować prognozy rozkładu temperatury, co poprawi dokładność leczenia poprzez dostosowanie parametrów hipertermicznych do unikalnych cech anatomicznych i fizjologicznych każdego pacjenta. Taka strategia jest zgodna z najnowszymi osiągnięciami w dziedzinie medycyny precyzyjnej, która koncentruje się na tworzeniu spersonalizowanych terapii w celu poprawy wyników leczenia oraz minimalizacji działań niepożądanych [15].

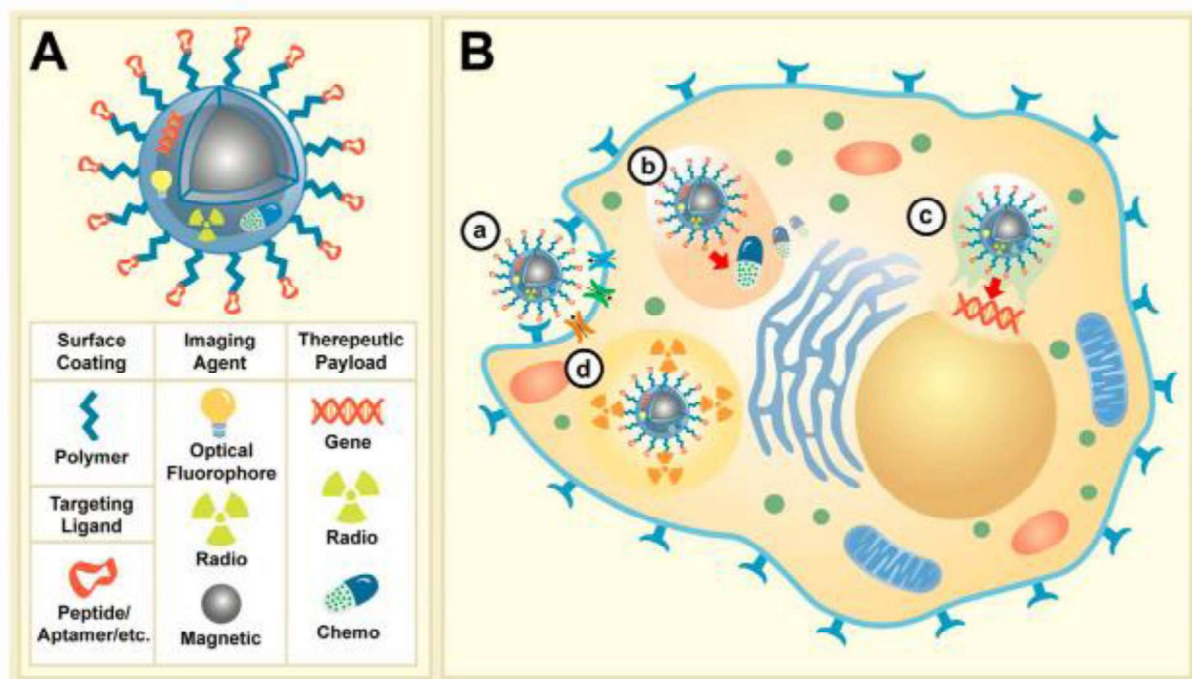
Przeniesienie tych rozwiązań laboratoryjnych na potrzeby praktyki klinicznej wymaga wdrożenia skomplikowanych protokołów testów klinicznych. Przeprowadzenie badań klinicznych w celu potwierdzenia bezpieczeństwa i skuteczności terapii hipertermicznych opartych na nanocząstkach, wspomaganych obrazowaniem MRI, może być kluczowe dla ich zastosowania w okulistyce. W dalszej kolejności powinny zostać przeprowadzone badania kliniczne, skoncentrowane na długoterminowych skutkach hipertermii na tkanki oka, z wyraźnym naciskiem na zachowanie wzroku, redukcję stanu zapalnego oraz celowe niszczenie komórek nowotworowych [16]. Takie badania z pewnością skutecznie połączą badania eksperymentalne z praktycznym zastosowaniem, potwierdzając tym samym rolę hipertermii jako wiarygodnej strategii leczenia nowotworów oka.

Celem moich badań jest rozwój terapii hipertermicznej w onkologii okulistycznej poprzez udoskonalenie systemów dostarczania leków, badanie nad biokompatybilnymi materiałami nanocząsteczkowymi, dostosowywanie protokołów hipertermicznych do różnych typów nowotworów oka oraz wykorzystanie uczenia maszynowego na potrzeby personalizacji metod leczenia. Ostatecznym celem będzie stworzenie bezpiecznej, celowanej i skutecznej alternatywy terapeutycznej dla pacjentów z nowotworami oka, co przyczyni się do zwiększenia wskaźników przeżycia oraz poprawy jakości życia, jednocześnie minimalizując ryzyko utraty wzroku związane z leczeniem.

### 3.8.2 Innowacyjne materiały na potrzeby zaawansowanego dostarczania leków oraz inteligentnego uwalniania terapeutycznego

Ostatnie osiągnięcia w dziedzinie rozwoju technologii „Nano-Flare” oraz nanocząstek magnetycznych (MNP) dają ciekawe możliwości zastosowań w diagnostyce i leczeniu nowotworów. Nano-Flary, będące funkcjonalizowanymi nanocząstkami za pomocą oligonukleotydów, wprowadzają nowatorską metodę detekcji wewnątrzkomórkowego mRNA,

co umożliwi monitorowanie specyficznych biomarkerów nowotworowych w czasie rzeczywistym. Z kolei nanocząstki magnetyczne są cenione za swoje zdolności w zakresie celowania magnetycznego oraz obrazowania, co poszerza możliwości miejscowego dostarczania leków oraz zlokalizowanej terapii hipertermicznej. Połączenie Nano-Flare z MNP w jeden system hybrydowy miałyby na celu osiągnięcie jednoczesnego efektu diagnostyki, terapii celowanej oraz obrazowania, co zdecydowanie sprzyjałoby rozwojowi onkologii precyzyjnej. Poniższy przegląd podkreśla kluczowe kierunki badań oraz przyszłe projekty w obszarze technologii hybrydowej Nano-Flare-MNP (Rys. 33), wykorzystując ostatnie postępy w metodach symulacji i testowania.



Rys. 33: Hybrydowy nano flare [17].

### Nano-Flary na potrzeby detekcji wewnątrzkomórkowej i diagnostyki

Nano-Flarey mają ogromny potencjał w detekcji mRNA wewnątrzkomórkowego, co stwarza możliwości monitorowania w czasie rzeczywistym takich parametrów komórkowych, jak: stężenie ATP, poziom pH oraz obecność jonów, które są istotnymi biomarkerami nowotworów. Ta technologia diagnostyki genetycznej ma szansę zrewolucjonizować wczesną diagnostykę nowotworową, poprzez spersonalizowane podejścia terapeutyczne oraz umożliwienie nieinwazyjnych metod obserwowania postępu choroby. Ostatnie badania [18] podkreślają skuteczność Nano-Flar jako sond fluorescencyjnych, zwiększając zarówno specyficzność, jak i czułość w diagnostyce nowotworowej poprzez monitorowanie ekspresji mRNA.

### Nanocząstki magnetyczne w terapii celowanej i obrazowaniu

Wykorzystanie nanocząstek magnetycznych (MNP) wciąż zyskuje na znaczeniu w medycynie precyzyjnej, co jest wynikiem ich podwójnych możliwości w zakresie diagnostyki i terapii. Ich właściwości magnetyczne umożliwiają precyzyjne celowanie za pomocą zewnętrznych pól magnetycznych, co jest kluczowe dla lokalizowanego dostarczania leków, obrazowania oraz zastosowań w hipertermii. Niniejsze badanie proponuje integrację MNP z Nano-Flarami w celu

opracowania wielofunkcyjnych konstruktów, które mogłyby wspierać obrazowanie, diagnostykę oraz interwencje terapeutyczne. Ostatnie badania [19] analizują skuteczność MNP w jako nośników leków oraz ich synergistyczny potencjał w ramach hybrydowych konstrukcji dla wielomodalnych terapii nowotworowych.

### **Konstrukty hybrydowe Nano-Flar-MNP: projektowanie i badania**

Integracja Nano-Flar z nanocząstkami magnetycznymi (MNP) stanowi przełomową strategię, która łączy diagnostyczną precyzję Nano-Flar z wyjątkowymi właściwościami termicznymi MNP oraz ich możliwościami targetowania. Taki innowacyjny układ hybrydowy ma duży potencjał do użycia na potrzeby terapii celowanych, których celem byłaby zmiana potencjału błony komórkowej komórek nowotworowych, co prowadziłoby do zakłócenia ich funkcji, a jednocześnie pozwalałoby na ich bieżące monitorowanie za pomocą Nano-Flar. Aby zoptymalizować syntezę nanocząstek, o specyficznych cechach fizycznych i chemicznych, zostaną zastosowane zaawansowane symulacje wykorzystujące metody elementów skończonych (FEM) oraz teorię funkcjonału gęstości (DFT), co przyczyni się do poprawy zarówno funkcjonalności, jak i biokompatybilności takich konstruktów. Modele podstawowe [20] oparte na DFT stanowią istotny punkt odniesienia dla zastosowań takich hybrydowych nanocząstek.

### **Zgodność biologiczna oraz celowane dostarczanie leków na potrzeby terapii nowotworowej**

Rozwój konstruktów hybrydowych Nano-Flar-MNP wymaga uprzedniego przeprowadzenia szczegółowych ocen biokompatybilności, w celu potwierdzenia bezpieczeństwa przy wprowadzaniu ich do środowiska biologicznego. Etap ten obejmie ocenę toksyczności oraz funkcjonalności cząstek za pomocą testów cytotoksyczności, na przykład testu MTT. Zarówno badania *in vitro*, jak i *in vivo* będą realizowane w celu analizy precyzji dostarczania oraz skuteczności interwencji terapeutycznej. Badania podkreślają użyteczność nanoszenia biokompatybilnych powłok na nanocząstki, których celem jest zminimalizowanie efektów ubocznych oraz poprawę skuteczności terapeutycznej [21].

### **Ramy symulacyjne i eksperymentalne na potrzeby optymalizacji**

Zwiększenie efektywności hybrydowych konstruktów Nano-Flar-MNP zależy od zastosowania zaawansowanych metod symulacji i testowania. Wykorzystanie metody elementów skończonych (FEM) oraz teorii funkcjonału gęstości (DFT) umożliwi przewidywanie zachowania nanocząstek w warunkach fizjologicznych, co z kolei wpływa na podejmowanie decyzji projektowych oraz ogranicza konieczność przeprowadzania wielokrotnych prób badawczych. Kluczowe jest połączenie tych symulacji z dokładnymi ocenami *in vitro* i *in vivo*, co stanowi niezbędny etap poprzedzający skuteczne wprowadzenie tej technologii do praktyki klinicznej.

### **Możliwe zastosowania oraz wpływ kliniczny**

Konstrukty hybrydowe Nano-Flar-MNP stanowią wszechstronną strategię w diagnostyce i leczeniu nowotworów, umożliwiając jednoczesne obrazowanie, dostarczanie leków oraz ablację termalną w ramach jednego systemu. Badania [22] dotyczące nanocząstek wielomodalnych podkreślają znaczenie łączenia radioterapii z ablacją termalną w nanocząstkach hybrydowych, co może prowadzić do synergistycznych efektów terapeutycznych. Te osiągnięcia mogą zapowiadać przełomowy etap w onkologii precyzyjnej, oferując terapie o wysokiej celności, skuteczności oraz minimalnej inwazyjności.

### 3.9 Literatura

**Źródła oznaczone prefiksem H:** są to pozycje literaturowe są bezpośrednio związane osiągnięciem habilitacyjnym, obejmując badania, metodologie oraz wyniki, które są kluczowe dla mojego obszaru badań.

- [H1] Nokandeh, S.M., Eivazzadeh-Keihan, R., **Bani, M.S.**<sup>3</sup>, Zare, I., Kang, H., Yaraki, M.T., Mahdavi, M., Maleki, A., Varma, R.S., 2025. Nanoporous structures-based biosensors for environmental, biomedical diagnostics: Advancements, opportunities,, challenges. *Coordination Chemistry Reviews*, 522, p.216245.
- [H2] Sadat, Z., Kashtiaray, A., Ganjali, F., Aliabadi, H.A.M., Naderi, N., **Bani, M.S.**, Shojaei, S., Eivazzadeh-Keihan, R., Maleki, A., Mahdavi, M., 2024. Production of a magnetic nanocomposite for biological, hyperthermia applications based on chitosan-silk fibroin hydrogel incorporated with carbon nitride. *International Journal of Biological Macromolecules*, 279, p.135052.
- [H3] Pajoum, Z., Aliabadi, H.A.M., Mohammadi, A., Sadat, Z., Kashtiaray, A., **Bani, M.S.**, Shahiri, M., Mahdavi, M., Eivazzadeh-Keihan, R., Maleki, A., Heravi, M.M., 2024. Hyperthermia, biological investigation of a novel magnetic Nano bio composite based on acacia gum-silk fibroin hydrogel embedded with poly vinyl alcohol. *Heliyon*.
- [H4] Noruzi, E.B., Vasigh, S.A.H., Eivazzadeh-Keihan, R., Aliabadi, H.A.M., **Bani, M.S.**, Shaabani, B., 2024. Chemical, physical modification of graphene oxide nano-sheets using casein, Zn-Al layered double hydroxide, alginate hydrogel,, magnetic nanoparticles for biomedical applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, 269, p.132047.
- [H5] Choopani, L., Aliabadi, H.A.M., Ganjali, F., Kashtiaray, A., Eivazzadeh-Keihan, R., Maleki, A., **Salimibani, M.**, Karimi, A.H., Salehpour, N., Mahdavi, M., 2024. Fabrication of a magnetic nanocomposite based on natural hydrogel: Pectin, tragacanth gum, silk fibroin,, integrated graphitic carbon nitride for hyperthermia, biological features. *Carbohydrate Polymer Technologies, Applications*, 7, p.100495.
- [H6] Radinekiyan, F., Naimi-Jamal, M.R., Eivazzadeh-Keihan, R., Aliabadi, H.A.M., **Bani, M.S.**, Shojaei, S., Maleki, A., 2024. A magnetic cross-linked alginate-biobased nanocomposite with anticancer, hyperthermia activities. *Carbohydrate Polymer Technologies, Applications*, 7, p.100481.
- [H7] Ahmadpour, F., Ganjali, F., Radinekiyan, F., Eivazzadeh-Keihan, R., **Salimibani, M.**, Bahreinizad, H., Mahdavi, M., Maleki, A., 2024. Fabrication, characterization of a novel magnetic nanostructure based on pectin–cellulose hydrogel for in vitro hyperthermia during cancer therapy. *RSC advances*, 14(19), pp.13676-13684.
- [H8] Eivazzadeh-Keihan, R., Mohammadi, A., Aghamirza Moghim Aliabadi, H., Kashtiaray, A., **Bani, M.S.**, Karimi, A.H., Maleki, A., Mahdavi, M., 2024. A novel ternary magnetic Nano

---

<sup>3</sup> Milad Salimibani, znany również jako Milad Salimi Bani, zazwyczaj postępuje się skrótami Bani M S lub Salimibani M w swoich publikacjach.

bio composite based on tragacanth-silk fibroin hydrogel for hyperthermia, biological properties. *Scientific Reports*, 14(1), p.8166.

- [H9] Aliabadi, H.A.M., Forouzandeh-Malati, M., Hassanzadeh-Afruzi, F., Noruzi, E.B., Ganjali, F., Kashtiaray, A., **Bani, M.S.**, Eftekhari, R.B., Eivazzadeh-Keihan, R., Maleki, A., 2023. Magnetic xanthan gum-silk fibroin hydrogel: A nanocomposite for biological, hyperthermia applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, 253, p.127005.
- [H10] Etminan, A., **Salimibani, M.**, Dahaghin, A., Haghpanahi, M., Maleki, A., 2023. FEM thermal assessment of a 3-D irregular tumour with capillaries in magnetic nanoparticle hyperthermia via dissimilar injection points. *Computers in Biology, Medicine*, 157, p.106771.
- [H11] Mohammadi, A., Eivazzadeh-Keihan, R., Aliabadi, H.A.M., Kashtiaray, A., Cohan, R.A., **Bani, M.S.**, Komijani, S., Etminan, A., Maleki, A., Mahdavi, M., 2023. Magnetic carboxymethyl cellulose-silk fibroin hydrogel: A ternary Nano bio composite exhibiting excellent biological activity, in vitro hyperthermia of cancer therapy. *Journal of Biotechnology*, 367, pp.71-80.
- [H12] Eivazzadeh-Keihan, R., Pajoum, Z., Aliabadi, H.A.M., Mohammadi, A., Kashtiaray, A., **Bani, M.S.**, Pishva, B., Maleki, A., Heravi, M.M., Mahdavi, M., Ziabari, E.Z., 2023. Magnetized chitosan hydrogel, silk fibroin, reinforced with PVA: a novel Nano bio composite for biomedical, hyperthermia applications. *RSC advances*, 13(13), pp.8540-8550.
- [H13] Eivazzadeh-Keihan, R., Pajoum, Z., Aliabadi, H.A.M., Ganjali, F., Kashtiaray, A., **Bani, M.S.**, Lalebeigi, F., Ziabari, E.Z., Maleki, A., Heravi, M.M., Mahdavi, M., 2023. Magnetic chitosan-silk fibroin hydrogel/graphene oxide Nano bio composite for biological, hyperthermia applications. *Carbohydrate Polymers*, 300, p.120246.
- [H14] Eivazzadeh-Keihan, R., Farrokhi-Hajiabad, F., Aliabadi, H.A.M., Ziabari, E.Z., Geshani, S., Kashtiaray, A., **Bani, M.S.**, Pishva, B., Cohan, R.A., Maleki, A., Mahdavi, M., 2023. A novel magnetic nanocomposite based on alginate-tannic acid hydrogel embedded with silk fibroin with biological activity, hyperthermia application. *International Journal of Biological Macromolecules*, 224, pp.1478-1486.
- [H15] Eivazzadeh-Keihan, R., Gorab, M.G., Aliabadi, H.A.M., Noruzi, E.B., Kashtiaray, A., **Bani, M.S.**, Etminan, A., Mirzahoseini, H., Cohan, R.A., Maleki, A., Mahdavi, M., 2023. Investigation of biological activity, hyperthermia application of a quaternary magnetic Nano bio composite based on functionalized carbon nitride nanosheets by carboxymethyl cellulose hydrogel, silk fibroin. *Cellulose*, 30(5), pp.2997-3012.
- [H16] Gorab, M.G., Aliabadi, H.A.M., Kashtiaray, A., Mahdavi, M., **Bani, M.S.**, Etminan, A., Salehpour, N., Eivazzadeh-Keihan, R., Maleki, A., 2023. Decoration of graphene oxide nanosheets with carboxymethylcellulose hydrogel, silk fibroin, magnetic nanoparticles for biomedical, hyperthermia applications. *Nanoscale Advances*, 5(1), pp.153-159.
- [H17] Eivazzadeh-Keihan, R., Khalili, F., Radinekiyan, F., Maleki, A., Mahdavi, M., **Bani, M.S.**, Bahreinizad, H., Babaniamansour, P., 2022. Cross-linked lignin/agarose hydrogels coated with iron oxide magnetic nanoparticles for in vitro hyperthermia cancer therapy. *Journal of Materials Research*, 37(23), pp.4392-4402.

- [H18] Eivazzadeh-Keihan, R., Asgharnasl, S., **Bani, M.S.**, Radinekiyan, F., Maleki, A., Mahdavi, M., Babaniamansour, P., Bahreinizad, H., Shalan, A.E., Lanceros-Méndez, S., 2021. Magnetic copper ferrite nanoparticles functionalized by aromatic polyamide chains for hyperthermia applications. *Langmuir*, 37(29), pp.8847-8854.
- [H19] Radinekiyan, F., Eivazzadeh-Keihan, R., Naimi-Jamal, M.R., Aliabadi, H.A.M., **Bani, M.S.**, Shojaei, S., Maleki, A., 2023. Design, fabrication of a magnetic Nano bio composite based on flaxseed mucilage hydrogel, silk fibroin for biomedical, in-vitro hyperthermia applications. *Scientific Reports*, 13(1), p.20845.
- [H20] Kazemi Alamouti A, Raouf I, Zahabi S, **Salimibani M.** Numerical study of magnetic nanoparticles injection into a brain tumor considering the effects of injection volume, location on the termination of cancerous cells. *Biointerphases*. 2022 Nov 1; 19(6).
- [H21] Eivazzadeh-Keihan, R., Choopani, L., Aliabadi, H.A.M., Ganjali, F., Kashtiaray, A., Maleki, A., Cohan, R.A., **Bani, M.S.**, Komijani, S., Ahadian, M.M., Salehpour, N., 2022. Magnetic carboxymethyl cellulose/silk fibroin hydrogel embedded with halloysite nanotubes as a biocompatible Nano bio composite with hyperthermia application. *Materials Chemistry, Physics*, 287, p.126347.
- [H22] Dahaghin, A., Emadiyanrazavi, S., Haghpanahi, M., **Salimibani, M.**, Bahreinizad, H., Eivazzadeh-Keihan, R., Maleki, A., 2021. A comparative study on the effects of increase in injection sites on the magnetic nanoparticles hyperthermia. *Journal of Drug Delivery Science, Technology*, 63, p.102542.

**Źródła oznaczone prefiksem A:** są to źródła, które obejmują moje własne publikacje, które, mimo że są istotne dla mojego szerszego obszaru specjalizacji, nie zostały bezpośrednio uwzględnione w mojej pracy habilitacyjnej. Publikacje te odzwierciedlają mój wcześniejszy wkład badawczy oraz wiedzę poza konkretnym projektem habilitacyjnym.

- [A1] Bani, M.S., Hatamie, S., Haghpanahi, M., Bahreinizad, H., Alavijeh, M.H.S., Eivazzadeh-Keihan, R., Wei, Z.H., 2019, June. Casein-coated iron oxide nanoparticles for in vitro hyperthermia for cancer therapy. In *Spin* (Vol. 9, No. 02, p. 1940003). World Scientific Publishing Company. (Pre-doctoral)
- [A2] Bani, M.S., Hatamie, S., Haghpanahi, M., 2020. Biocompatibility, hyperthermia cancer therapy of casein-coated iron oxide nanoparticles in mice. *Polymers for Advanced Technologies*, 31(7), pp.1544-1552. (Pre-doctoral)
- [A3] Dahaghin, A., Emadiyanrazavi, S., Salimibani, M., Bahreinizad, H., Haghpanahi, M., Eivazzadeh-Keihan, R., Maleki, A., 2021. A numerical investigation into the magnetic nanoparticles hyperthermia cancer treatment injection strategies. *Biocybernetics, Biomedical Engineering*, 41(2), pp.516-526. (Post-doctoral)
- [A4] Etminan, A., Dahaghin, A., Emadiyanrazavi, S., Salimibani, M., Eivazzadeh-Keihan, R., Haghpanahi, M., Maleki, A., 2022. Simulation of heat transfer, mass transfer, tissue damage in magnetic nanoparticle hyperthermia with blood vessels. *Journal of Thermal Biology*, 110, p.103371. (Post-doctoral)

- [A5] Priester, M.I., Curto, S., Seynhaeve, A.L., Perdomo, A.C., Amin, M., Agnass, P., Salimibani, M., Faridi, P., Prakash, P., van Rhoo, G.C., Ten Hagen, T.L., 2021. Preclinical studies in small animals for advanced drug delivery using hyperthermia, intravital microscopy. *Cancers*, 13(20), p.5146. (Post-doctoral)
- [A6] Eivazzadeh-Keihan, R., Bahreinizad, H., Amiri, Z., Aliabadi, H.A.M., Salimi-Bani, M., Nakisa, A., Davoodi, F., Tahmasebi, B., Ahmadpour, F., Radinekiyan, F., Maleki, A., 2021. Functionalized magnetic nanoparticles for the separation, purification of proteins, peptides. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 141, p.116291. (Post-doctoral)
- [A7] Eivazzadeh-Keihan, R., Radinekiyan, F., Maleki, A., Salimi Bani, M., Azizi, M., 2020. A new generation of star polymer: magnetic aromatic polyamides with unique microscopic flower morphology, in vitro hyperthermia of cancer therapy. *Journal of Materials Science*, 55(1), pp.319-336. (Pre-doctoral)
- [A8] Eivazzadeh-Keihan, R., Radinekiyan, F., Maleki, A., Bani, M.S., Hajizadeh, Z., Asgharnasl, S., 2019. A novel biocompatible core-shell magnetic nanocomposite based on cross-linked chitosan hydrogels for in vitro hyperthermia of cancer therapy. *International journal of biological macromolecules*, 140, pp.407-414. (Pre-doctoral)
- [A9] Alavijeh, M.S., Bani, M.S., Rad, I., Hatamie, S., Zomorod, M.S., Haghpanahi, M., 2021. Antibacterial properties of ferrimagnetic, superparamagnetic nanoparticles: a comparative study. *Journal of Mechanical Science, Technology*, 35, pp.815-821. (Pre-doctoral)
- [A10] Eivazzadeh-Keihan, R., Noruzi, E.B., Radinekiyan, F., Salimi Bani, M., Maleki, A., Shaabani, B., Haghpanahi, M., 2020. Synthesis of core-shell magnetic supramolecular nanocatalysts based on amino-functionalized calix [4] arenes for the synthesis of 4H-chromenes by ultrasonic waves. *ChemistryOpen*, 9(7), pp.735-742. (Pre-doctoral)
- [A11] Nazari, H., Heirani-Tabasi, A., Hajiabbas, M., Salimi Bani, M., Nazari, M., Pirhajati Mahabadi, V., Rad, I., Kehtari, M., Ahmadi Tafti, S.H., Soleimani, M., 2020. Incorporation of SPION-casein core-shells into silk-fibroin nanofibers for cardiac tissue engineering. *Journal of cellular biochemistry*, 121(4), pp.2981-2993. (Pre-doctoral)
- [A12] Eivazzadeh-Keihan, R., Maleki, A., De La Guardia, M., Bani, M.S., Chenab, K.K., Pashazadeh-Panahi, P., Baradaran, B., Mokhtarzadeh, A., Hamblin, M.R., 2019. Carbon based nanomaterials for tissue engineering of bone: Building new bone on small black scaffolds: A review. *Journal of advanced research*, 18, pp.185-201. (Pre-doctoral)
- [A13] Dahaghin, A., Salimibani, M., Boszczyk, A., Siedlecki, D., 2024. Effect of Tissue Parameters on the Dynamics of Crystalline Lens Overshooting. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 65(7), pp.5041-5041. (Post-doctoral)
- [A14] Dahaghin, A., Salimibani, M., Boszczyk, A., Jóźwik, A., Skrok, M., Grasa, J., Siedlecki, D., 2024. Investigation of crystalline lens overshooting: ex vivo experiment, optomechanical simulation results. *Frontiers in Bioengineering, Biotechnology*, 12, p.1348774. (Post-doctoral)
- [A15] Salimibani, M., Dahaghin, A., Boszczyk, A., Grasa, J., Siedlecki, D., 2024 Assessment of Material Properties in Key Components of the Porcine Crystalline Lens During Overshooting, *Acta of Bioengineering, Biomechanics* (Accepted) (Post-doctoral)

**Pozostałe źródła:** są to ogólne źródła, które wspierają ramy teoretyczne, dostarczają informacji kontekstowych oraz dodatkowych spostrzeżeń w danej dziedzinie. Umożliwiają one weryfikację pracy habilitacyjnej, przy czym nie są związane z nią bezpośrednio.

- [1] Fakhradini, S.S., Mosharaf-Dehkordi, M., Ahmadikia, H., 2024. Enhancing liver cancer treatment: Exploring the frequency effects of magnetic nanoparticles for heat-based tumour therapy with microwaves. *International Journal of Thermal Sciences*, 203, p.109154.
- [2] Fakhradini, S.S., Mosharaf-Dehkordi, M., Ahmadikia, H., 2024. Improved liver cancer hyperthermia treatment, optimized microwave antenna power with magnetic nanoparticles. *Heat, Mass Transfer*, pp.1-16.
- [3] Zhang, L., Li, Q., Liu, J., Deng, Z., Zhang, X., Alifu, N., Zhang, X., Yu, Z., Liu, Y., Lan, Z., Wen, T., 2024. Recent advances in functionalized ferrite nanoparticles: from fundamentals to magnetic hyperthermia cancer therapy. *Colloids, Surfaces B: Biointerfaces*, p.113754.
- [4] Sharker, S.M., 2023. Interaction of microwave, nanomaterials for therm responsive drug delivery, hyperthermal cancer therapy. *Inorganic Chemistry Communications*, p.111152.
- [5] Raouf, I., Gas, P., Kim, H.S., 2024. Advances in Finite Element Analysis for Cancer Therapy Focusing on Magnetic Nanoparticle Hyperthermia. *Multiscale Science, Engineering*, pp.1-11.
- [6] Mofrad, Y.M., Asiaei, S., Shaygani, H., Salehi, S.S., 2024. Investigating the effect of magnetic field, nanoparticles characteristics in the treatment of glioblastoma by magnetic hyperthermia method: An in silico study. *Results in Engineering*, 23, p.102473.
- [7] Shirvalilou, S., Tavangari, Z., Parsaei, M.H., Sargazi, S., Sheervalilou, R., Shirvaliloo, M., Ghaznavi, H., Khoei, S., 2023. The future opportunities, remaining challenges in the application of nanoparticle-mediated hyperthermia combined with chemo-radiotherapy in cancer. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine, Nanobiotechnology*, 15(6), p.e1922.
- [8] Valizadeh, A., Asghari, S., Abbaspoor, S., Jafari, A., Raeisi, M., Pilehvar, Y., 2023. Implantable smart hyperthermia nanofibers for cancer therapy: Challenges, opportunities. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine, Nanobiotechnology*, 15(6), p.e1909.
- [9] Araújo, E.V., Carneiro, S.V., Neto, D.M.A., Freire, T.M., Costa, V.M., Freire, R.M., Fechine, L.M.U.D., Clemente, C.S., Denardin, J.C., Dos Santos, J.C.S., Santos-Oliveira, R., 2024. Advances in surface design, biomedical applications of magnetic nanoparticles. *Advances in Colloid, Interface Science*, p.103166.
- [10] Stakhursky, V.L., Arabe, O., Cheng, K.S., MacFall, J., Maccarini, P., Craciunescu, O., Dewhirst, M., Stauffer, P., Das, S.K., 2009. Real-time MRI-guided hyperthermia treatment using a fast adaptive algorithm. *Physics in Medicine & Biology*, 54(7), p.2131.
- [11] Grüttner, C., Müller, K., Teller, J., Westphal, F., 2013. Synthesis, functionalisation of magnetic nanoparticles for hyperthermia applications. *International Journal of Hyperthermia*, 29(8), pp.777-789.

- [12] Shafiq, M., Rafique, M., Cui, Y., Pan, L., Do, C.W., Ho, E.A., 2023. An insight on ophthalmic drug delivery systems: focus on polymeric biomaterials-based carriers. *Journal of Controlled Release*, 362, pp.446-467.
- [13] Ooi, E.H., Ang, W.T., Ng, E.Y.K., 2009. A boundary element model for investigating the effects of eye tumour on the temperature distribution inside the human eye. *Computers in Biology, Medicine*, 39(8), pp.667-677.
- [14] Li, E., Liu, G.R., Tan, V., He, Z.C., 2010. Modeling, simulation of bioheat transfer in the human eye using the 3D alpha finite element method ( $\alpha$ FEM). *International journal for numerical methods in biomedical engineering*, 26(8), pp.955-976.
- [15] Yago Ruiz, Á., Cavagnaro, M., Crocco, L., 2023. Hyperthermia Treatment Monitoring via Deep Learning Enhanced Microwave Imaging: A Numerical Assessment. *Cancers*, 15(6), p.1717.
- [16] Levy, C., Doz, F., Quintana, E., Pacquement, H., Michon, J., Schlienger, P., Validire, P., Asselain, B., Desjardins, L., Zucker, J.M., 1998. Role of chemotherapy alone or in combination with hyperthermia in the primary treatment of intraocular retinoblastoma: preliminary results. *British journal of ophthalmology*, 82(10), pp.1154-1158.
- [17] Veisheh O, Gunn JW, Zhang M. Design, fabrication of magnetic nanoparticles for targeted drug delivery, imaging. *Advanced drug delivery reviews*. 2010 Mar 8;62(3):284-304.
- [18] Chenab, K.K., Eivazzadeh-Keihan, R., Maleki, A., Pashazadeh-Panahi, P., Hamblin, M.R., Mokhtarzadeh, A., 2019. Biomedical applications of nanoflares: targeted intracellular fluorescence probes. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, Medicine*, 17, pp.342-358.
- [19] Darroudi, M., Gholami, M., Rezayi, M., Khazaei, M., 2021. An overview, bibliometric analysis on the colorectal cancer therapy by magnetic functionalized nanoparticles for the responsive, targeted drug delivery. *Journal of Nanobiotechnology*, 19, pp.1-20.
- [20] Lin, M., Yi, X., Huang, F., Ma, X., Zuo, X., Xia, F., 2019. Photoactivated nanoflares for mRNA detection in single living cells. *Analytical chemistry*, 91(3), pp.2021-2027.
- [21] Farkaš, B., Santos-Carballal, D., Cadi-Essadek, A., De Leeuw, N.H., 2019. A DFT+ U study of the oxidation of cobalt nanoparticles: Implications for biomedical applications. *Materialia*, 7, p.100381.
- [22] Kemp, J.A., Shim, M.S., Heo, C.Y., Kwon, Y.J., 2016. "Combo" nanomedicine: co-delivery of multi-modal therapeutics for efficient, targeted, safe cancer therapy. *Advanced drug delivery reviews*, 98, pp.3-18.

