



dr hab. inż. Anna Zielińska-Jurek, prof. PG
Katedra Inżynierii Procesowej i Technologii Chemicznej
Wydział Chemiczny
Politechnika Gdańska
ul. Narutowicza 11/12
80-233 Gdańsk

Gdańsk, 04.12.2021

**Recenzja rozprawy doktorskiej Pani mgr inż. Martyny Aleksandry Trukawki
pt. „Preparatyka i charakterystyka wybranych nanomateriałów
jako nośników molekularnych”**

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska Pani mgr inż. Martyny Aleksandry Trukawki stanowi podstawę w procedurze uzyskania stopnia doktora w dziedzinie nauk inżynierijno-technicznych, w dyscyplinie inżynieria chemiczna. Praca wykonana została pod kierunkiem prof. dr hab. Ewy Mijowskiej i stanowi rozszerzenie problematyki badawczej dotyczącej syntezy i zastosowania nanomateriałów w medycynie do systemów terapeutycznych o kontrolowanej szybkości uwalniania leków. Tematyka rozprawy jest bardzo interesująca od strony poznawczej.

Nanotechnologia to prężnie rozwijająca się interdyscyplinarna dziedzina nauki, która otworzyła nowe perspektywy rozwoju w obszarze technologii i innowacji. Wysoki stosunek powierzchni do objętości nanocząstek oraz możliwość modyfikacji ich właściwości sprawiają, że są one idealnym materiałem do zastosowania w medycynie, farmacji czy kosmetologii. W ostatnich latach obserwuje się dynamiczny rozwój nowych metod i technologii związanych z opracowywaniem nanosystemów dostarczania nośników wraz z substancjami aktywnymi leków do chorych tkanek. W klasycznej terapii problemy związane z dostarczaniem leków, które są trudnorozpuszczalne, ulegają szybkiemu rozkładowi i niekontrolowanej biodystrybucji, wymuszają stosowanie wysokich ich dawek. Połączenie nanotechnologii i innowacyjnych metod medycyny molekularnej umożliwia zastosowanie nowych funkcjonalizowanych nanomateriałów jako nośników leków w terapii celowanej molekularnie. Pani Martyna Aleksandra Trukawka, w niniejszej pracy doktorskiej, w szczególności skoncentrowała się na syntezie, funkcjonalizacji i modyfikacji dwuwymiarowych struktur o rozwiniętej powierzchni właściwej jako nośników leków antynowotworowych i leku przeciwretrowirusowego. W tym odniesieniu, przedstawiona do recenzji praca doktorska dotyczy

niezwykle ważnej i aktualnej tematyki projektowania i syntezy nowych nanomateriałów o dużym potencjale aplikacyjnym w nanofarmakologii.

Dysertacja mgr inż. Martynty Aleksandry Trukawki obejmuje 145 stron, zawiera 80 rysunków oraz 362 pozycji bibliograficznych. Manuskrypt rozprawy posiada układ klasyczny: rozpoczyna się wykazem skrótów i symboli, streszczeniem w języku polskim i angielskim, a następnie omówiona jest literatura przedmiotu, cel i zakres pracy, opis preparatyki nanocząstek, metodyki badawczej oraz wyników badań wraz z ich dyskusją, podsumowanie i wnioski. Na końcu pracy przedstawiono wykaz literatury, spis rysunków oraz dorobku naukowego Autorki. Zagadnienia poruszane w rozprawie znajdują odzwierciedlenie w 12 artykułach naukowych, w tym 11 publikacjach w czasopismach z listy JCR o sumarycznym współczynniku oddziaływania IF wynoszącym 43,509 oraz 1 rozdziale w monografii naukowej.

Część literaturowa przedstawiona jest na 67 stronach. Napisana jest w sposób szczegółowy i obszerny, bardzo przejrzysty, poprawnym językiem i obejmuje zagadnienia ściśle odnoszące się do tematu pracy. W pierwszym rozdziale Autorka skoncentrowała się na charakterystyce materiałów o strukturze dwuwymiarowej, wskazując na ich unikalne właściwości fizyczne i chemiczne w porównaniu do trójwymiarowych analogów. Następnie scharakteryzowała metody otrzymywania, właściwości fizykochemiczne i zastosowania wybranych materiałów dwuwymiarowych. Bardzo pozytywnie oceniam kolejne rozdziały, w których Autorka omawia szczegółowo zastosowanie heksagonalnego azotku boru, węglowych struktur płatkowych i krzemionkowych struktur płatkowych w biomedycynie, jako potencjalnych nośników molekularnych oraz dyskutuje zagadnienia biokompatybilności omawianych nanomateriałów. W opinii recenzenta jest to bardzo poprawna i wnikliwie przeprowadzona analiza dotychczasowego stanu wiedzy, która stanowi dobre wprowadzenie czytelnika do problematyki realizowanej pracy doktorskiej. Warto podkreślić, że Pani Martyna Aleksandra Trukawka przeprowadziła krytyczną analizę najistotniejszych dla pracy pozycji literatury, w znacznej części przygotowaną w oparciu o artykuły naukowe z ostatnich 10 lat. Podnosi to wartość ocenianej rozprawy, gdyż świadczy o aktualności tematyki w kontekście wykorzystanej literatury oraz starannym jej doborze. Ostatni rozdział stanowi przedstawienie metod charakterystyki nanomateriałów. W mojej opinii, opisywanie podstaw działania powszechnie stosowanej aparatury do charakterystyki materiałów niewiele wnosi do pracy i powinno zostać pominięte. Jednocześnie warto byłoby przedstawić w pracy podział stosowanych metod badawczych do charakterystyki struktury i tekstury badanego nanomateriału oraz wskazać jakie konkretnie informacje można uzyskać stosując wymienione metody instrumentalne.

W części doświadczalnej dysertacji zawarto charakterystykę nanomateriałów w postaci heksagonalnego azotku boru, węglowych struktur płatkowych i krzemionkowych struktur płatkowych. Uzyskane nanomateriały zostały scharakteryzowane na podstawie analizy rentgenostrukturalnej, termogravimetrycznej, mikroskopowej (SEM, TEM, AFM), spektroskopii w podczerwieni z transformacją Fouriera oraz spektroskopii Ramana. Następnie przedstawiono opis procedur badawczych stosowanych do analizy biokompatybilności nanomateriałów (testy WST-1, CCK-8, LDH, NRU).

W przypadku pierwszej opisanej grupy nanomateriałów, heksagonalnego azotku boru otrzymanego w wyniku chemicznej eksfoliacji połączonej z działaniem ultradźwięków, w badanym zakresie stężeń, nie zaobserwowano znaczącego wpływu zarówno nanopłatków heksagonalnego azotku boru, jak i nanostruktury heksagonalnego azotku boru modyfikowanego nanocząstkami złota na metabolizm komórkowy i integralność błony komórkowej. Dla obydwu nanomateriałów najwyższy efekt cytotoksyczny zaobserwowano przy najwyższym stężeniu wynoszącym $200 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$. Biorąc pod uwagę złożoność i wielokierunkowość czynników determinujących toksyczność nanocząstek, chciałabym zapytać Doktorantkę o kryterium doboru zawartości heksagonalnego azotku boru w testach biokompatybilności?

W podrozdziale 7.5. omówione zostały właściwości funkcjonalizowanych struktur heksagonalnego azotku boru modyfikowanego lekami 10-hydroksykamptotecyną oraz azydetymidyną. Uzyskane wyniki wskazują na możliwość zastosowania heksagonalnego azotku boru modyfikowanego złotem jako nośnika do kontrolowanego uwalniania leków.

Kolejnym etapem pracy, opisanym w rozdziale 8, było otrzymanie nanomateriałów w postaci płatków węglowych jako karbonizatów sieci metaliczno-organicznej (MOF) opartej na kobalcie. Na podstawie analizy rentgenograficznej Autorka potwierdziła zawartość związków kobaltu w strukturze MOF. Nanomateriały w postaci sieci metaliczno-organicznych (MOF) otrzymywane są na drodze reakcji solwotermalnych pomiędzy prekursorami jonów metali oraz odpowiednimi łącznikami organicznymi, co pozwala na zaprojektowanie ogromnej liczby struktur periodycznych. Chciałabym zapytać Doktorantkę czy rozważała zastąpienie kobaltu w centrum metalicznym sieci metaliczno-organicznej innym, mniej toksycznym, stabilnym metalem np. Zn, Ti czy Cu? Czym podyktowany był wybór MOF na bazie kobaltu jako elementu budulcowego struktury do kontrolowanego uwalniania leków? Doktorantka porównała cytotoksyczność cząstek kobaltu oraz karbonizatów sieci metaliczno-organicznej (MOF) opartych na kobalcie, wykazując znacznie mniej obniżoną żywotność komórek czerniaka złośliwego A375 dla nanostruktur MOF. Czy oprócz analiz cytotoksyczności badano bezpośrednio stopień ługowania kobaltu ze struktury

MOF poprzez określenie stężenia jonów kobaltu w wodzie oraz roztworze buforowym soli fizjologicznej w trakcie procesu uwalniania leków?

Za kluczowe w tej pracy uważam wyniki badań przedstawione w rozdziale 9 dotyczącym otrzymywania nanostruktur w postaci mezoporowatych płatków krzemionkowych funkcjonalizowanych ligandem naprowadzającym w postaci kwasu foliowego oraz lekiem przeciwnowotworowym. Porównano wpływ rodzaju matrycy na właściwości funkcjonalizowanych nanoosiłników w procesie uwalniania leku przeciwnowotworowego, metotreksatu. Autorka zaobserwowała, że szybkość uwalniania leku ze struktury nośnika zależy przede wszystkim od wielkości cząstek i objętości porów struktury płatków krzemionkowych oraz obecności na powierzchni kwasu foliowego jako ligandu o potencjale kierującym. Na podstawie przeprowadzonych analiz cytometrycznych oraz mikroskopowych potwierdzono wnikanie płatków krzemionkowych otrzymanych z matrycy tlenku grafenu do wnętrza komórek MCF-7 (linia gruczolakoraka piersi). Żadna rozprawa doktorska nie wyczerpuje podjętej tematyki badawczej. Wręcz przeciwnie, analiza uzyskanych wyników skłania do stawiania kolejnych pytań. Na podstawie porównania wyników badań cytometrycznych i mikroskopowych Autorka stwierdziła, że zwiększona penetracja nanocząstek może wynikać ze zmiany potencjału zeta funkcjonalizowanych płatków węglowych pokrytych barwnikiem fluorescencyjnym. Czy powyższe obserwacje mogą być punktem wyjścia do dalszych prac nad projektowaniem nowych nanostruktur do kontrolowanego uwalniania leków?

Do najważniejszych osiągnięć Doktorantki zaliczam:

- Opracowanie metody otrzymywania nowych struktur eksfoliowanego heksagonalnego azotku boru modyfikowanego nanocząstkami złota i wykazanie możliwości jego zastosowania do transportu 10-hydroksykamptotecyny oraz jako nośnika do kontrolowanego uwalniania azydotymidyny.
- Wykazanie wysokiej biokompatybilności sfunkcjonalizowanych płatków heksagonalnego azotku boru oraz płatków krzemionkowych dającej możliwość ich potencjalnego zastosowania w nowych systemach dostarczania leków.
- Opracowanie metody otrzymywania mezoporowatych płatków krzemionkowych z matrycy tlenku grafenu funkcjonalizowanych kwasem foliowym do transportu leków przeciwnowotworowych.

Pani Martyna Aleksandra Trukawka osiągnęła wytyczony cel dotyczący syntezy, charakterystyki oraz określenia możliwości zastosowania dwuwymiarowych struktur nanomateriałów do transportu leków, a także jako nośników leków w terapii celowanej

molekularnie. Wnioski sformułowano prawidłowo i stanowią odpowiedź dla celów ocenianej pracy. Wyniki badań zaprezentowane w dysertacji są wartościowe i otwierają dalsze perspektywy badawcze oraz aplikacyjne.

Zakres przeprowadzonych badań, dobór metod badawczych, a także sposób opracowania wyników i ich interpretacja odpowiadają wymaganiom, jakim sprostać powinni kandydaci do uzyskania stopnia naukowego doktora. Doktorantka opanowała posługiwanie się kilkoma ważnymi technikami charakteryzowania i testowania nanomateriałów. Potrafi twórczo opracować dostępne dane literaturowe. Zasygnalizowane w recenzji uwagi, komentarze mają przede wszystkim charakter dyskusyjny i nie pomniejszają wartości naukowej dysertacji. Chciałabym, aby były przede wszystkim przyczynkiem do dalszej dyskusji i podjęcia kolejnych badań w tak ważnym obszarze badawczym.

Podsumowując, stwierdzam, że praca doktorska spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim w artykule 13 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z dnia 21.06.2016 r., poz. 882) i wnoszę o dopuszczenie Pani mgr. inż. Martyny Aleksandry Trukawki do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, biorąc pod uwagę wartość naukową przedstawionej do recenzji rozprawy doktorskiej, osiągnięcia publikacyjne Doktorantki, szeroki i interdyscyplinarny zakres prowadzonych badań oraz osiągnięte rezultaty uważam, że recenzowana rozprawa doktorska Pani mgr inż. Martyny Aleksandry Trukawki zasługuje na wyróżnienie i wnioskuję o rozważenie takiego wniosku.

Anno Dickincke-Jurek