

Warszawa, 12.07.2022

Dr hab. Sławomir Jakiela, prof. SGGW
e-mail: slawomir_jakiela@sggw.edu.pl
tel.: +48 22 59 38626

Recenzja rozprawy doktorskiej Pani mgr inż. Dominiki Kulpińskiej pt. „**Badanie właściwości wybranych nanomateriałów pod kątem ich zastosowania w terapii fototermicznej**” wykonanej na Wydziale Chemii Politechniki Warszawskiej.

Promotor: Prof. Dr hab. inż. Zbigniew Brzózka

Promotor pomocniczy: Dr hab. Ilona Grabowska-Jadach, prof. uczelni

Przedstawiona do recenzji praca doktorska składa się z rozdziałów podzielonych na podrozdziały, spisu treści, podziękowań, streszczenia, wykazu skrótów stosowanych w pracy, literatury, oraz dorobku naukowego Doktorantki - liczy 191 stron. Napisana została w języku polskim i ubogacona wykresami, kolorowymi schematami, i rysunkami, a także tabelami. Styl pracy jest dobry, nieliczne są literówki, czy błędy gramatyczne.

Tematyka rozdziałów przedstawionych w pracy doktorskiej podzielona została na trzy części: 1 - przegląd literaturowy, 2 – część doświadczalną zawierającą opisy: celu pracy, metod badawczych, wyników i ich dyskusji, oraz podsumowania 3 – spisu literatury. Tematyka pracy doktorskiej ma charakter monotematyczny i dotyczy analizy skuteczności wybranych nanomateriałów (pustych nanopowłok złota oraz nanopłatków) w terapii fototermicznej prowadzonej *in vitro* na ludzkich liniach komórkowych. Praca ma układ klasycznego doktoratu, tzn. Autorka na początku definiuje jasno cel pracy poprzez sformułowanie hipotezy badawczej, a następnie prezentuje

Szkoła Główna Gospodarstwa
Wiejskiego w Warszawie

Instytut Biologii
Katedra Fizyki i Biofizyki

ul. Nowoursynowska 159
02-776 Warszawa
+48 22 59 38611
kfb@sggw.edu.pl
www.sggw.edu.pl
www.kf.sggw.pl

przeprowadzone badania i dokonuje analizy wyników, by dokonać właściwej confirmacji swojej hipotezy. Obok części doświadczalnej praca doktorska zawiera bardzo dobrze opisany przegląd literatury. Autorka odnosi się w nim do 354 pozycji, z których większość została opublikowana w ostatnich 10 latach. Fakt ten nie dziwi, bowiem Doktorantka zajmuje się nowoczesnym, szybko rozwijającym się zagadnieniem badawczym. Należy w tym miejscu zaznaczyć, że opisane badania stały się podstawą pięciu recenzowanych publikacji o wysokim współczynniku wpływu.

Odnosnie części pierwszej – Przegląd literatury

Pierwsza część stanowi wprowadzenie do tematyki badań jaką zajmuje się Doktorantka. Opisane w tej części zostały współczesne metody leczenia nowotworów oraz nanomateriały jakie stosuje się w terapiach przeciwnowotworowych. Jeden z podrozdziałów został poświęcony nowej, obiecującej terapii fototermicznej, która jest wykorzystywana przez Autorkę w badaniach. Pani mgr inż. Dominika Kulpińska opisuje również jak wykorzystać nanocząstki w tej terapii i dlaczego ma ona przyszłość w zastosowaniu klinicznym. W części tej znajduje się również opis wykorzystania systemów typu lab-on-a-chip, czyli małych laboratoriów biochemicznych umieszczanych najczęściej w przezroczystych polimerach wielkości karty kredytowej.

Nieścisłość, według recenzenta, w tej części doktoratu odnosi się do pojęcia hipertermii, która to w wiedzy ogólnej funkcjonuje jako jednostka chorobowa związana z przegrzaniem organizmu, a w rozprawie Doktorantka odnosi ją bezpośrednio do podgrzewania komórek rakowych powyżej 41°C (str.27).

Odnosnie części drugiej – Część doświadczalna

Część ta jest główną częścią pracy, w której zdefiniowano założenia i cel pracy oraz opisano wszystkie materiały i metody badawcze, które Doktorantka wykorzystwała w swoich badaniach. Wśród szczegółowo i klarownie opisanych metod badawczych można wymienić: syntezę pustych nanopowłok złota, syntezę MXenów Ti_2C , modyfikację chemiczną powierzchni wytworzonych nanocząstek, hodowle komórkowe, testy cytotoksyczności wytworzonych nanocząstek, zastosowaną procedurę terapii fototermicznej, wytwarzanie mikrosystemu do prowadzenia hodowli 3D, jak i testy badania żywotności komórek. Pani mgr inż. Dominka Kulpińska w swoich badaniach wykorzystywała m.in.: inkubator, komorę laminarną, czytnik płytek wielodołkowych, mikroskopy: optyczny, fluorescencyjny i konfokalny, a do terapii fototermicznej impulsowy laser diodowy 808 nm i kamerę termowizyjną.

W części tej zostały również przedstawione wyniki przeprowadzonych badań wraz z analizą statystyczną, która głównie polegała na obliczaniu odchyłeń standardowych i na analizie jednostopniowej wariancji (test ANOVA).

Doktorantka przeprowadziła szereg eksperymentów, logicznie ze sobą powiązanych, by ostatecznie zaprezentować zalety wykorzystania zmodyfikowanych pustych nanopowłok złota oraz nanopłatków (MXenów Ti_2C) do skutecznej i selektywnej terapii fototermicznej. Zastosowane nanomateriały były modyfikowane powierzchniowo m.in. za pomocą: poliglikolu etylenowego oraz aptamerów. Autorka rozprawy doktorskiej wykonała analizę zmian właściwości fizykochemicznie wykorzystywanych przez siebie nanocząstek umieszczonych w różnych środowiskach (podając zmiany średnicy hydrodynamicznej jak i potencjału zeta). Uzyskane nanomateriały były również charakteryzowane przy użyciu mikroskopu skaningowego oraz transmisyjnego. Zbadano również zdolność konwersji energii promieniowania elektromagnetycznego na energię cieplną nanomateriałów umieszczonych w różnych roztworach jak i komórkach. W tej części dzieła zostały również opisane testy cytotoksyczności wykorzystanych materiałów, przeanalizowano szczegółowo wnikanie nanocząstek do komórek w hodowlach typu 2D i 3D (wykorzystując w tym celu układ mikroprzepływowy). Przeprowadzono testy żywotności komórek z wykorzystaniem odczynnika *Almar Blue*. Terapia fototermiczna została przetestowana na komórkach linii skóry (A375, HaCaT), piersi (MCF-7, MSCF-10A) oraz płuc (MRC-5, A549) z wykorzystaniem modyfikowanych aptamerami i PEGiem syntezowanych nanomateriałów.

Doktorantka podsumowując wyniki swoich badań naukowych wypunktowała elementy nowości naukowej. Na szczególne podkreślenie zasługuje, według recenzenta, fakt wykorzystania pustych nanopowłok złota jako czynnika fotoaktywnego w procedurze terapii fototermicznej, jak i określenie selektywności tej terapii uzyskane dzięki prowadzeniu badań równocześnie na hodowlach linii komórkowych prawidłowych i nowotworowych.

Nieścisłości/pytania jakie pojawiają się w/do części drugiej:

- Podrozdziały 10.1 oraz 10.2 przedstawione jako jednozdaniowe z odpowiednim odnośnikiem literaturowych wydają się całkowicie niezasadne. Zwłaszcza gdy istota tych rozdziałów jest prezentowana w podrozdziale 11 i kolejnych.
- Jak jest uzasadnienie stosowania testu ANOVA? Recenzentowi wydaje się, że we wszystkich badaniach prezentowanych przez Doktorantkę wystarczyłaby klasyczny test t-Studenta.
- Czy test jednorodności wariancji Levene'a był przeprowadzany przy analizach statystycznych ANOVA? Jest to o tyle istotne zagadnienie, że wymogiem analizy ANOVA jest właśnie jednorodność wariancji w porównywanych grupach.

Odnośnie części trzeciej – Literatura

Autorka przedstawia w tej części spis 354 pozycji, z których większość została opublikowana w ostatnich 10 latach, co świadczy o znajomości prężnie rozwijanej się tematyki, którą podjęła Pani mgr inż. Dominika Kulpińska w swoich badaniach.

Wniosek końcowy

Biorąc pod uwagę wartość merytoryczną rozprawy doktorskiej Pani mgr inż. Dominiki Kulpińskiej stwierdzam, że oceniana praca doktorska spełnia kryteria stawiane kandydatom ubiegającym się o stopień naukowy doktora określone w Ustawie. Na podkreślenie zasługuje bardzo dobre opanowanie i wykorzystanie przez Doktorantkę szerokiego zakresu nowoczesnych metod badawczych z wykorzystaniem dostępnych baz danych, a także świetne opanowanie umiejętności opracowania i prezentacji wyników oraz znajomość najnowszych prac i danych literatury światowej dotyczących problematyki podjętej w pracy doktorskiej. Obszar zainteresowań naukowych Pani mgr inż. Dominiki Kulpińskiej jest bardzo szeroki i wchodzi w zakres wielu dziedzin, takich jak synteza chemiczna, biologia komórki, biochemia procesów biologicznych, biofizyka, medycyna, czy mechanika mikroprzeptywów.

W związku z przedstawioną wyżej bardzo pozytywną oceną całej pracy doktorskiej wnoszę do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Chemiczne Politechniki Warszawskiej o **dopuszczenie Pani mgr inż. Dominiki Kulpińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

Ze względu na oryginalność tematyki badawczej, nowatorstwo potwierdzone bardzo dobrymi publikacjami Doktorantki, interdyscyplinarne ujęcie badanego problemu oraz możliwość aplikacji uzyskanych wyników w terapii leczenia nowotworów rekomenduje Radzie Naukowej Dyscypliny Nauki Chemiczne Politechniki Warszawskiej **rozważenie możliwości wyróżnienia niniejszej rozprawy doktorskiej.** Wskazane przez recenzenta potknięcia/uchybień należy uznać za nieistotne przy całościowej ocenie rozprawy doktorskiej Pani mgr inż. Dominiki Kulpińskiej.

Recenzent,



.....
Dr hab. Sławomir Jakiela, prof. SGGW