

Warszawa, 16.05.2024 r.

Prof. Dr hab. inż. Tomasz Ciach
Politechnika Warszawska
Wydział Inżynierii Chemicznej i Procesowej
Ul. Waryńskiego 1, 00-645 Warszawa

RECENZJA

**Rozprawy doktorskiej Pani mgr Moniki Klaudii Szukowskiej
pt. „Bioinspirowane materiały katecholowe – synteza, struktura i
zastosowanie w nanomedycynie”**

Promotor rozprawy:

Prof. UAM dr hab. Radosław Mrówczyński

Wprowadzenie

Naśladowanie natury od lat jest jednym ze sposobów działania człowieka. Pozwala opierać się na rozwiązaniach wypracowywanych i testowanych przez miliony lat. Nieraz naśladowanie natury nie polega na prostym kopiowaniu rozwiązania, czyli połączenia metody i zastosowania, a raczej polega na inspiracji jakimś rozwiązaniem i przeniesieniem go do zupełnie innych zastosowań. Tak też było w przypadku recenzowanej rozprawy, reakcję chemiczną biegnącą podczas żelowania na powietrzu śluzu małża zastosowano do otrzymywania nanocząstek do podawania leków, inspiracja jest tu dość odległa od zastosowania. Niemniej potrzeba otrzymywania nowych nośników leków, tak by poprawić ich skuteczność i obniżyć efektu uboczne, jest bardzo ważna i usprawiedliwia każdą inspirację. Niestety podczas podawania klasycznych cytostatyków jedynie ułamek procenta podanej dawki trafia do komórek nowotworu, zwiększenie tego współczynnika do kilku – kilkunastu procent mogłoby znacznie usprawnić terapię większości nowotworów. Jest to jedna z nadziei, jakie wiążemy z zastosowaniem nanocząstek jako nośników leków.

Opis rozprawy

W swojej rozprawie doktorskiej Pani mgr Moniki Klaudii Szukowskiej pt. „Bioinspirowane materiały katecholowe – synteza, struktura i zastosowanie w nanomedycynie” autorka skupia się na chemizmie i metodach otrzymywania nanocząstek polidopaminowych w drodze polimeryzacji utleniającej. Dokładnie bada i opisuje metody modyfikacji otrzymywanych struktur jak i sam proces polimeryzacji. Celem pracy jest otrzymanie nanocząstek do terapii nowotworów. Otrzymywane nanocząstki zawierały jony żelaza (obrazowanie MRI) oraz kowalencyjnie wiązaną doksorubicynę uwalniającą się w środowisku kwaśnym. Nanocząstki dawały też możliwość wiązania drugiego leku, cisplatyny. Zastosowanie dwu leków jednocześnie i zapewnienie w ten sposób jednoczesnego dostarczenia obu leków do komórki nowotworowej pozwala na znaczne zmniejszenie szans nowotworu na wytworzenie oporności na lek. W przypadku cisplatyny oporność wytwarzana jest stosunkowo często. W ramach pracy powstał też drugi rodzaj nanocząstek, nanocząstki z mezoporowatej krzemionki. Zawierały one doksorubicynę oraz sorafenib i również pokryte były polidopaminą. Pani Monika zbadła również kinetykę procesu wydzielania leków załadowanych w nanocząstki oraz ich oddziaływanie z komórkami. Generalnie ilość leku jaka może być załadowana do opisywanych nanocząstek jest duża, w porównaniu do innych nanoosińników. W ramach pracy autorka zajmowała się również badaniem procesu polimeryzacji pochodnej azydkowej dopaminy, otrzymując nanocząstki poli-dopa-azydku. W pracy autorka przedstawiła również badania nad otrzymywaniem nanocząstek z polinorepinefryny, jednego z analogów dopaminy w tym procesie. Badała produkty przejściowe polimeryzacji tego związku. Praca zawiera bardzo dużą ilość wyników badań przedstawionych na licznych wykresach, sposób przedstawienia jest przejrzysty. Zawiera też liczne rysunki i wzory chemiczne pokazujące proponowane mechanizmy opisywanych reakcji chemicznych.

Generalnie wspólnym mianownikiem prowadzonych badań był proces utleniającej polimeryzacji dopaminy a głównym celem było zbadanie tego procesu i otrzymanie nanocząstek, które były by potencjalnymi nośnikami leków cytostatycznych stosowanych w leczeniu nowotworów. Uważam, że zaproponowane w ramach rozprawy nanocząstki są bardzo dobrymi kandydatami do dalszego rozwoju. Być może te czy inne

rozwiązania oparte o polidopaminę czy jej analogi znajdą kiedyś zastosowanie w terapii lub diagnostyce nowotworów.

Uwagi krytyczne

Na stronie 85 doktorantka przedstawia wyniki pomiarów ilości leku – doksorubicyny, wiążące się do nanocząstek i podaje wartość 82%. Na stronie 87 znajduje się zależność na LE (Loading Efficiency). Jeśli dobrze rozumiem jest to ilość leku jaka związała się w nanocząstkach i jednocześnie ubyła z roztworu, czy też jest to ilość leku związanego na jednostkę masy nanocząstek. Ta druga wartość ma zdecydowanie większe znaczenie praktyczne, proszę o wyjaśnienie i ewentualne pokazanie tej drugiej wartości. Dalej na stronie 99 przedstawiany jest wykres uwalniania leku z nanocząstek. Względem jakiej ilości leku mierzony był ułamek ilości leku uwolnionego? Jakiej metody używano do oznaczania stężenia leku. Użycie technik fotometrycznych pozwala jedynie na zmierzenie ilości barwnego fragmentu antracykliny, w cząsteczce obecny jest też fragment cukrowy, który łatwo się odzepia i znacznie zmniejsza aktywność farmakologiczną leku. Czy sprawdzano, czy lek zachowuje fragment cukrowy podczas uwalniania? Czy sprawdzano zachowanie aktywności uwalniającego się leku wobec komórek nowotworowych i prawidłowych? Podobny problem występuje z drugim stosowanym lekiem, cisplatyna jest bardzo reaktywna i chętnie łączy się z grupami aminowymi, których nie brakuje w polidopaminach. Czy sprawdzano kompletność cząsteczki uwolnionej cisplatyny i aktywność leku po uwolnieniu się z nanocząstek?

Pomimo przeprowadzenia obszernych badań naukowych Pani mgr Monika Szukowska opublikowała jedynie jedną publikację w czasopiśmie naukowym przedstawiającą wyniki swojej pracy. Uważam, że to wielka szkoda, że nie udało się przedstawić również pozostałych wyników. Mam nadzieję, że po obronie doktorantka i promotor znajdą czas na poprawienie tego niedopatrzenia.

Obserwując literaturę przedmiotu widzimy, że zastosowanie samych nanośników pozwala w prawdzie zmniejszyć toksyczne efekty uboczne terapii i zwiększyć skuteczność, ale niestety nie zawsze prowadzi do wyleczenia. Nanocząstki stosowane w terapii nowotworów pozwalają w prawdzie zwiększyć ułamek podanej dawki leku jaka trafia do nowotworu i zmniejszyć ilość leku trafiającą do tkanek zdrowych, ale dalej nie jest to duża wartość. W testowanych na świecie nano-

rozwiązaniach do nowotworu trafia około 1% dawki dożylnej. Jednym ze sposobów zwiększenia tej wartości jest zapewnienie celowania dla nanocząstek, czyli powierzchniowej molekule dającej zwiększone powinowactwo specyficznemu do komórek nowotworowych. Proszę zaproponować taką molekulę i sposób jej przyłączenia do powierzchni wytworzonych w ramach pracy nanocząstek.

Wnioski końcowe

Przedstawiona przez Panią mgr Monikę Klaudię Szukowską rozprawa doktorska pt. „Bioinspirowane materiały katecholowe – synteza, struktura i zastosowanie w nanomedycynie” stanowi oryginalne rozwiązanie problemu badawczego. Doktorantka wykazała się obszerną wiedzą teoretyczną oraz praktyczną umiejętnością prowadzenia syntez chemicznych, umiejętnością oraz starannością samodzielnego planowania i prowadzenia eksperymentalnej pracy naukowej. Wykazała się również umiejętnością krytycznej analizy otrzymywanych wyników oraz ich odpowiedniego przedstawiania. Pracę uważam za poprawnie napisaną a zamieszczone w recenzji uwagi krytyczne nieznacznie tylko umniejszają jej odbiór. Uważam, że przedstawione badania oraz ich wyniki mają wartość naukową oraz dużą wartość praktyczną.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz. U. z 2022 r., poz. 574 ze zm.), wobec czego wnoszę o dopuszczenie Pani mgr Moniki Klaudii Szukowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dorobek publikacyjny naukowy Pani mgr Moniki Klaudii Szukowskiej jest skromny acz przeprowadzona przez nią praca badawcza jest bardzo obszerna i nowatorska. Dla tego też wnioskuję o wyróżnienie recenzowanej rozprawy doktorskiej.

Prof. Dr Tomasz Ciach