

Zabrze, 22 listopada 2021 roku.

RECENZJA**Rozprawy doktorskiej mgr Agnieszki Kaczyńskiej****pt.: „Nanocząstki polimerowe i hybrydowe do zastosowań biomedycznych”**

Rozprawa doktorska mgr Agnieszki Kaczyńskiej została skoncentrowana na zagadnieniach związanych z metodyką otrzymywania oraz określeniem właściwości fizykochemicznych nanocząstek superparamagnetycznych, opłaszczonych ultracienkimi warstwami polimerowymi, dla obrazowania wczesnych zmian zapalnych śródbłonna, jak również nanocząstek o potencjalnym zastosowaniu w systemach kontrolowanego dozowania leków.

Praca została wykonana na Wydziale Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie pod kierunkiem Pani prof. dr hab. Marii Nowakowskiej. Badania miały charakter poznawczy, były jednak również ukierunkowane na perspektywiczne aspekty aplikacyjne.

Recenzowana rozprawa obejmuje: Streszczenie (w języku polskim i angielskim), Część literaturową, Część eksperymentalną (zawierającą również omówienie wyników badań), Podsumowanie, Dorobek naukowy doktorantki oraz Bibliografię zawierającą 206 pozycji literaturowych. Zostały zachowane zatem właściwe proporcje pomiędzy przeglądem literaturowym a pozostałymi elementami rozprawy.

Generalnie, rozprawa dotyczy nanocząstek tlenku żelaza z przyłączonym przeciwciałem, z przyłączoną kurkuminą oraz nanocząstek polimerowych jako nośników piroksykanu.

Opracowanie literaturowe rozprawy zawiera omówienie trzech zagadnień: (i) wybrane aspekty i wyzwania współczesnej biomedycyny, (ii) układy polimerowe do zastosowań biomedycznych, oraz (iii) leki stosowane w układach hybrydowych i polimerowych. Choć przegląd literatury bazuje głównie na pracach opublikowanych przed rokiem 2015 to napisany jest poprawnie i odzwierciedla stan wiedzy związany z przedmiotem dysertacji. Na podkreślenie zasługuje omówienie samoorganizujących się układów polimerowych oraz przykłady stosowania leków w układach hybrydowych i polimerowych.

Część eksperymentalna rozprawy (obejmująca również omówienie wyników badań) dotyczy: (i) superparamagnetycznych nanocząstek tlenku żelaza z przyłączonym przeciwciałem; (ii) superparamagnetycznych nanocząstek tlenku żelaza z przyłączoną kurkuminą; oraz (iii) nanocząstek polimerowych jako nośników piroksykanu. Układ opisu powyższych elementów Części eksperymentalnej jest analogiczny i zawiera wstęp, szczegóły eksperymentalne, uzyskane wyniki oraz wnioski. Taki układ pracy wydaje się być logiczny z uwagi na interdyscyplinarny charakter przeprowadzonych badań.

Badania superparamagnetycznych nanocząstek tlenku żelaza z przyłączonym przeciwciałem monoklonalnym ukierunkowane były na opracowanie selektywnych kontrastów dla obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI) celem ich perspektywicznego wykorzystywania do obrazowania wczesnych zmian zapalnych śródbłonna. Przeprowadzona charakterystyka fizykochemiczna oraz badania biologiczne wskazują, że cel ten może zostać osiągnięty, chociaż jak słusznie uważa Doktorantka koniecznym było by wykonanie badań *in vivo* lub *ex vivo* i dokonanie korelacji badań biologicznych z wynikami uzyskanymi przy użyciu techniki MRI.

Superparamagnetyczne nanocząstki tlenku żelaza z przyłączoną kurkuminą otrzymano w oparciu o koniugaty z alginianem sodu uzyskując, około 36% podstawienia, co określono w oparciu o wyniki analizy elementarnej. Nanocząstki tlenku żelaza z chitozaniem i otrzymanym koniugatem (SPION-CCh-AA-Cur) scharakteryzowano, zbadano ich właściwości magnetyczne a następnie przeprowadzono badania pod kątem perspektywicznego zastosowania w hipertermii przeciwnowotworowej. Pomiary wykonano w Akademickim Centrum Materiałów i Nanotechnologii Akademii Górniczo-Hutniczej w Krakowie.

Ostatni element przeprowadzonych badań dotyczył termoczułych nanonośników polimerowych do dostarczania piroksykanu. Piroksykan zaliczany jest do niesteroidowych leków przeciwzapalnych z grupy oksykanów. Otrzymano kompleksy polijonowe dwóch pochodnych polisacharydów: kationowej pochodnej kurdlanu (C-KUR) i anionowej pochodnej hydroksypropylocelulozy (A-HPC). Stwierdzono, że dobrze zdefiniowane układy nanostrukturalne powstają przy stosunku wagowy C-KUR/A-HPC wynoszący 1:25 a zsyntetyzowane nanocząstki są termoczułe i wykazują dolną krytyczną temperaturę rozpuszczalności (LCST) w 41°C. Zbadano również profil uwalniania piroksykanu z otrzymanego systemu.

Podsumowanie rozprawy doktorskiej zawiera najważniejsze wyniki przeprowadzonych badań dotyczących otrzymywania oraz właściwości fizykochemicznych nanocząstek superparamagnetycznych opłaszczonych ultracienkimi warstwami polimerowymi dla perspektywicznych zastosowań w obrazowaniu wczesnych zmian zapalnych śródbłonka oraz nanocząstek do kontrolowanego dostarczania leków. Należy podkreślić, że wyniki przeprowadzonych badań zostały opublikowane w trzech pracach w czasopiśmie o cyrkulacji międzynarodowej: *Int. J. Mol. Sci.* (DOI: 10.3390/ijms21249664); *Materials* (DOI: 10.3390/ma11122388) oraz *RSC Advances* (DOI: 10.1039/c6ra10994b).

Uważam, że rozprawa doktorska napisana jest dobrze, a ilość błędów redakcyjnych i nieścisłości jest niewielka i nie odbiega od średniej w tego typu pracach. W szczególności n.p.:

- WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

jest: „konigat algininian-kurkumina” a powinno być koniugat algininian-kurkumina

- Str. 48: „biokompatybilność i biodegradowalność SPION”; str. 51: „Fe₃O₄ staje się biokompatybilnym nanonośnikiem”; str. 58: „polisacharydy odznaczają się korzystnymi właściwościami takimi jak: łatwa dostępność i powszechność stosowania w farmaceutyce, nietoksyczność, biokompatybilność, biodegradowalność.”. Natomiast zdaniem Prof. D.F. Williamsa nie ma czegoś takiego jak biokompatybilny materiał (<http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2014.08.035>) na co Doktorantka powinna w przyszłości zwrócić uwagę.

Tym niemniej, rozprawa doktorska Pani mgr Agnieszki Kaczyńskiej stanowi interesujące rozwinięcie badań dotyczących otrzymywania oraz określenia właściwości fizykochemicznych nanocząstek superparamagnetycznych oraz systemów kontrolowanego dozowania leków.

Pani mgr Agnieszka Kaczyńska wykazała się umiejętnością prowadzenia interdyscyplinarnej pracy badawczej na wysokim poziomie. Oceniając pozytywnie recenzowaną rozprawę stwierdzam, że spełnia ona wymogi stawiane pracom doktorskim określone w artykule 13-tym Ustawy o stopniach i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2013 r., z późniejszymi zmianami oraz art. 179 ustawy z dnia 3 lipca 2018 roku i wnoszę do Rady Dyscypliny Nauki Chemiczne Uniwersytetu Jagiellońskiego o przyjęcie rozprawy oraz dopuszczenie Pani mgr Agnieszki Kaczyńskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Marek Kowalczyk
