

25 lipca, 2021

Opinia o pracy doktorskiej Pani mgr Weroniki Górki-Kumik

Praca doktorska zatytułowana “HYBRYDOWE UKŁADY POLIMEROWO-NIEORGANICZNE ZAWIERAJĄCE NANOCZĄSTKI MAGNETYCZNE DO ZASTOSOWAŃ BIOMEDYCZNYCH” została wykonana pod kierownictwem prof. dra hab. Szczepana Zapotocznego na Wydziale Fizyki, Astronomii i Informatyki Stosowanej Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Promotorem pomocniczym był dr Michał Szuwarzyński.

Zasadnicza praca zawiera 155 stron, które obejmują, obok streszczenia, cztery główne rozdziały plus bibliografię oraz 60 rysunków i 5 tabel. Część literaturowa (rozdział 2-gi) obejmuje prawie 70 stron, a część eksperymentalna (rozdział 3-ci) – 60 stron. Autorka odnosi się do 219 pozycji bibliograficznych. Pani mgr Weronika Górka-Kumik jest pierwszym autorem trzech cytowanych prac naukowych oraz współautorem kolejnej. Prace te opublikowane są w czasopismach o wysokim tzw. „impact faktorze”: Journal of Materials Chemistry B (IF=5,34); Nanomaterials (IF=4.32) oraz Physical Chemistry Chemical Physics (IF=3,43). Autorka pracy zaprezentowała również wyniki swoich prac na 12-tu międzynarodowych konferencjach naukowych: jest pierwszym autorem 6-ciu z nich i współautorem 6 pozostałych.

Praca Pani mgr Górki-Kumik dotyczy zastosowań nanotechnologii w biologii. Jest to stosunkowo nowa dziedzina nauki, która ma na celu udoskonalenie metod diagnostycznych (np. obrazowania rezonansowego lub tomografii komputerowej) i terapeutycznych (np. likwidacja guza). W metodzie tej wykorzystywane są nanocząstki dostarczane do określonego celu w organizmie, np. nowotworu. Nanocząstki mogą być zbudowane ze związków organicznych i nieorganicznych. Mogą one być skonstruowane w ten sposób, że zewnętrzne zmienne pole magnetyczne jest przez nie absorbowane, powodując lokalny wzrost temperatury a w konsekwencji bezinwazyjne zniszczenie celu, czyli np. komórek nowotworowych. Badania tego typu są na wstępnym etapie a

zastosowania kliniczne są wciąż bardzo ograniczone. Wynika stąd potrzeba dalszych badań na liniach komórkowych, czego dotyczy przedstawiona praca.

W szczególności praca skupia się na produkcji i badaniach polimerowo-nieorganicznych układów hybrydowych zawierających magnetyczne nanocząstki do zastosowań biomedycznych. Doktorantka przedstawia nanocząstki magnetyczne domieszkowane cynkiem i pokryte warstwą polimeru, które mogą być użyte do hipertermii magnetycznej, oraz układy zbudowane z warstw szczotek polimerowych z wbudowanymi magnetycznymi nanocząstkami do zastosowań w hodowlach komórkowych.

Magnetyczne nanocząstki, złożone z domieszkowanego tlenku żelaza z otoczką kationową pochodną chitozanu zostały zsyntezowane metodą współstrącania. Zostały one scharakteryzowane fizykochemicznie przy pomocy różnorodnych technik takich jak: spektroskopia absorpcyjna, dynamiczne rozpraszanie światła, transmisyjna mikroskopia elektronowa, małokątowe rozpraszanie promieniowania rentgenowskiego oraz spektroskopia fotoelektronów w paśmie X, magnetometria wibracyjna, spektrometria mössbauerowska, mikroskopia sił magnetycznych, wysokorozdzielcza spektroskopia absorpcji promieni X itd.. Wykonano też testy cytotoksyczności oraz zbadano właściwości hipertermii magnetycznej otrzymanych związków. Wyniki badań pokazały, że wytworzone superparamagnetyczne nanocząstki są opłaszczone warstwą polimeru o pożądanych właściwościach magnetycznych i biologicznych, które umożliwiają ich zastosowanie do hipertermii podgrzewając komórki powyżej 41°C a jak wiadomo komórki nowotworowe są bardziej wrażliwe na temperaturę niż zdrowe, co umożliwia efektywną terapię bez znaczących skutków ubocznych

Doktorantka pokazała, że absorpcja energii dostarczanej poprzez zewnętrzne zmienne pole magnetyczne przez cząstki domieszkowane cynkiem jest kilkukrotnie większa niż przez nanocząstki tlenku żelaza o podobnych rozmiarach i w takich samych stężeniach. Umożliwia to otrzymanie znacznie efektywniejszej hipertermii zmniejszając potencjalne skutki uboczne, co jest bardzo obiecujące w dalszych badaniach przedklinicznych.

Pani mgr Weronika Górka-Kumik otrzymała również hybrydowe kompozyty oparte na szczotkach polimeru kationowego oraz nanocząstkach magnetycznych przy użyciu kontrolowanej polimeryzacji rodnikowej typu ATRP wspomaganą ultradźwiękami. Eksperymenty *in vitro* na

liniach komórkowych pokazały, że podłoża te mogą być stosowane w hodowli komórek, w szczególności umożliwiając kontrolę nad przyleganiem i odrywaniem się komórek. Ma to duże znaczenie m.in. w inżynierii tkankowej.

Część literaturowa pracy doktorskiej (rozdział 2-gi) zawiera ciekawy opis najczęściej stosowanych nanocząstek nieorganicznych takich jak tlenki żelaza, metody ich produkcji i wytwarzanie w przyrodzie. Analizowane są zalety i wady w/w metod oraz ich zastosowania biologiczne, diagnostyczne i terapeutyczne. Podrozdział 2.1.3 opisuje procesy związane z hipertermią magnetyczną wywołaną zewnętrznym oscylującym polem magnetycznym. W dalszej części opisane są typy nanocząstek i metody ich powlekania, łącznie z filmami LbL i szczotkami polimerowym w zastosowaniach biomedycznych a w szczególności do kontrolowanego dostarczania leków i w hodowlach komórkowych. Obecnie trwa poszukiwanie ulepszonych metod odrywania komórek od podłoża i ich separacji, stąd dodatkowa wartość pracy. Rozdział 2.3 zawiera opis układów polimerowo-nieorganicznych zawierających nanocząstki, np. typu core-shell.

Z powyższej analizy obecnego stanu wiedzy i technik związanych z produkcją nanocząstek i ich otoczek wynika potrzeba dalszych badań a stąd bardzo duży wkład naukowy doktorantki w rozwój tej ważnej dziedziny badań.

Część eksperymentalna (rozdział 3-ci) zawiera opis produkcji i zastosowania nanocząstek SPION domieszkowanych cynkiem, pokrytych chitozanem, które otrzymane zostały techniką współstrącania w obecności ultradźwięków. Szczegółowo przedstawione są ich zastosowania w hipertermii magnetycznej (3.1). Rozdz 3.2 zawiera opis układów hybrydowych łączących szczotki polimerowe i nanocząstki magnetyczne.

Praca Pani mgr Górka-Kumik wymagała użycia skomplikowanych metod fizykochemicznych do wytworzenia nanocząstek jak i różnorodnych metod badawczych. Doktorantka sprawnie poradziła sobie z tymi wyzwaniami wykonując poprawnie wszystkie eksperymenty i badania. Poprawnie wykonane były eksperymenty kontrolne, np. badanie wzrostu temperatury poddanych polu magnetycznemu komórek bez nanocząstek. Wykonane prace wymagały między innymi znajomości metod syntezy nanocząstek oraz ich metod badawczych, analizy danych, przygotowania i przeprowadzenia eksperymentów oraz udoskonalenia metod, jak i kreatywności

w poszukiwaniu nowatorskich rozwiązań i ich zastosowań. Eksperymenty były wykonane w Polsce i za granicą z użyciem najnowocześniejszych metod badawczych.

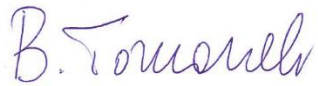
Zaproponowana w przez Panią mgr metoda otrzymywania hybrydowych nanoferrytów umożliwia też syntezę ferrytów innych metali, których struktura i właściwości były dotąd nieosiągalne.

Praca zawiera jasne i bardzo starannie przygotowane rysunki, czemu Pani magister musiała poświęcić wiele czasu.

Jak zaznaczyłem powyżej praca ma znaczącą wartość naukową. Mam jednak kilka krytycznych uwag:

1. Na rys 23 możnaby dodać magnetyzację nasycenia i koercję.
2. Rys 35 b: skąd bierze się taka a nie inna częstotliwość (360 kHz) pola magnetycznego? Czy można było użyć innej częstości? Czy natężenie pola magnetycznego jest optymalne?
3. Rys 40 pokazuje żywotność do 0,54 mg/ml, praktycznie bez zmian w żywotności w zależności od stężenia. Czy nie warto by było zwiększyć stężenie np do 1mg/ml i sprawdzić czy jest jakikolwiek wpływ nanocząstek na żywotność komórek?
4. Wyniki na rys 40b są bardzo obiecujące: pokazują, że tylko komórki nowotworowe po użyciu pola magnetycznego uległy zniszczeniu a większość zdrowych pozostała żywa. To jest bardzo ważne, stąd moje pytanie: czy takie pomiar był wykonany tylko raz? Podobnie na rys 58: ilukrotnie eksperymenty dotyczące żywotności i proliferacji były wykonywane?
5. Doktorantka opisuje metody śmierci komórek nowotworowych (apoptoza i nekroza) po podaniu pola magnetycznego i powołuje się na literaturę. Jednak badań bezpośrednich brak – czy nie warto było je wykonać? Ciekawe byłoby stwierdzić eksperymentalnie, który proces dominował, mimo że publikacje wskazują na apoptozę. (Str. 102.)

W podsumowaniu stwierdzam, że przedstawiona praca spełnia wymogi pracy doktorskiej i wnoszę o dopuszczenie Pani Weroniki Górki-Kumik do dalszego etapu obrony pracy. Uwzględniając tematykę i wkład doktorantki w rozwój nanotechnologii proponuję też wyróżnienie pracy.



Prof. dr hab. Bogusław Tomanek