



Warszawa, 20 maja 2017

### Recenzja pracy doktorskiej pani mgr inż. Karoliny Urbaś

Praca doktorska pani mgr inż. Karoliny Urbaś zatytułowana **“Opracowanie technologii biofunkcjonalizacji grafenu o kontrolowanej wielkości płatków”** jest poświęcona opracowaniu technologii funkcjonalizowania tlenku grafenu do zastosowań biomedycznych oraz zbadaniu wpływu zsyntetyzowanych struktur hybrydowych na ‘zdrowe’ i nowotworowe komórki. Tematyka Rozprawy jest niezwykle ważna i aktualna zarówno dla badań podstawowych jak i aplikacyjnych. Zanim przedstawię szczegółową analizę Rozprawy, chciałbym podkreślić, że jest to bardzo dobra praca doktorska zawierająca nowe i interesujące wyniki oraz wnosząca znaczący wkład do problematyki syntetyzowania nośników leków opartych o nanostruktury grafenowe i stanowiąca ważny krok na drodze do inteligentnych terapii antynowotworowych.

Rozprawa składa się zasadniczo z dwóch części. W części pierwszej przedstawiono najważniejsze fakty dotyczące grafenu i jego pochodnych (tlenku grafenu i zredukowanego tlenku grafenu) w kontekście badań doświadczalnych przeprowadzonych przez Doktorantkę i opisanych w części drugiej Rozprawy. Czytelnik ma szansę zapoznać się z morfologią grafenu i tlenku grafenu, ich własnościami elektronowymi, mechanicznymi, termicznymi, oraz poznać podstawowe metody otrzymywania tych materiałów. Opisane tutaj zostały również dotychczasowe zastosowania grafenu i tlenku grafenu w biomedycynie, czy to jako podstawa biosensorów, czy nośników leków w terapiach antynowotworowych. Omówiono też metody doświadczalne charakteryzacji grafenu używane przez doktorantkę w przeprowadzonych badaniach doświadczalnych. Przedstawiony zwięźle w czterech rozdziałach materiał istotnie pomaga w lekturze zasadniczej części Rozprawy (część II nazwana Częścią doświadczalną) i świadczy o dobrym rozeznaniu Doktorantki w tak obszernej tematyce zastosowań grafenu i jego pochodnych, w szczególności zastosowań biomedycznych. Jest to dobra i potrzebna część Rozprawy, może tylko, zdaniem recenzenta, niezbyt fortunnie nazwana częścią teoretyczną, ponieważ nie znajdziemy tutaj opisu żadnej teorii, a tylko opis aktualnego stanu badań.

W części drugiej rozprawy (nazwanej częścią doświadczalną) zostały przedstawione w 6 rozdziałach zasadnicze rezultaty pracy doświadczalnej wykonanej przez doktorantkę.

Zasadniczo można wyróżnić następujące etapy pracy:

- i) otrzymanie modyfikowanych płatków tlenku grafenu o różnych wymiarach i ich charakteryzacja,
- ii) funkcjonalizacja struktur opisanych w punkcie i) nanocząsteczkami platyny oraz tlenku cyrkonu w celu otrzymania struktur stanowiących podstawę biosensorów i charakteryzacja otrzymanych struktur,
- iii) badanie biokompatybilności *in vitro* otrzymanych nanoukładów o różnych stężeniach,
- iv) przyłączenie leku (hydroksykamptotecyny) do płatków grafenu funkcjonalizowanych nanocząsteczkami magnetytowymi i charakteryzacja otrzymanych układów,
- v) badanie mechanizmów uwalniania leku w przypadkach gdy adsorpcja cząsteczki leku do układu bazy ma charakter fizosorpcji i chemisorpcji,
- vi) badania cytotoksyczności układów otrzymanych w punkcie v) *in vitro* na komórkach rakowych (ludzkiego gruczolaka piersi MCF-7).

Wyniki przeprowadzonych badań są opisane w zwięzły sposób w rozdziałach 6-10 i zilustrowane wykresami przedstawiającymi badane zależności, obrazami morfologicznymi badanych układów oraz schematami opisującymi procedury technologiczne. Taki bardzo obrazowy i przejrzysty sposób prezentacji dużej liczby otrzymanych wyników zdecydowanie pomaga przekonać recenzenta o ich rzetelności. Jestem przekonany, że po te wyniki będą sięgać naukowcy zmagający się z podobnymi zagadnieniami. Jako przykład interesujących obserwacji eksperymentalnych chciałbym podać stwierdzenie, że układy funkcjonalizowanych płatków grafenowych w porównaniu z płatkami niefunkcjonalizowanymi wykazują mniejszą toksyczność w stosunku do 'zdrowych' komórek. Zjawisko zostało przypisane do usuwania grup funkcyjnych z powierzchni tlenku grafenu w procesie funkcjonalizacji, niemniej nie zostało przeanalizowane w taki sposób, żeby określić rolę poszczególnych grup (OH, COOH, ...). W każdym razie otrzymany wynik sugeruje, że najprawdopodobniej inne układy bez grup funkcyjnych (np. bazujące na innych niż tlenek grafenu materiałach dwuwymiarowych) mogłyby wykazywać mniejszą toksyczność i wskazuje ścieżki dalszych badań. Innym niezwykle istotnym wynikiem Rozprawy jest stwierdzenie, że układy płatków z lekiem antynowotworowym tworzącym wiązanie kowalencyjne z płatkami wykazują większą skuteczność w redukcji komórek rakowych niż układy z lekiem dołączonym do płatka w sposób niekowalencyjny. Ten fakt będzie musiał być brany pod uwagę przy projektowaniu innych nośników leków.

Struktura Rozprawy jest bardzo logiczna. Materiał został przedstawiony w 10 rozdziałach (podzielonych na dwie części) w sposób jasny i zrozumiały, oraz zilustrowany grafikami (59 rysunków) bardzo dobrej jakości. Lektura Rozprawy sprawiła mi dużą przyjemność. Praca jest zredagowana bardzo starannie i tylko z kronikarskiego obowiązku zwrócę uwagę na niedokładność sformułowania (strona 9, 1 wiersz od góry) „... wiązania C-C w graficie są silniejsze niż te w graficie ...”, czy użycie slangowego wyrażenia „dopowanie” (strona 17, 10 wiersz od dołu). Rozprawa zawiera również obszerną bibliografię liczącą 203 pozycje (z podanymi tytułami cytowanych publikacji!), spis zamieszczonych rysunków, spis używanych najważniejszych skrótów, oraz spis publikacji autorki Rozprawy.

Ogólnie, oceniam Rozprawę jako bardzo dobrą. W opinii recenzenta, przedstawiona Rozprawa stanowi duże osiągnięcie badawcze Doktorantki. Doktorantka wykazała się umiejętnością sprawnego posługiwania się różnymi metodami syntezy struktur hybrydowych, znajomością technik charakteryzacji nanomateriałów, umiejętnością krytycznej oceny otrzymanych wyników, dobrą znajomością badanego zagadnienia, i jest w stanie wskazać nowe perspektywy badań. Rozprawa zawiera nowe wartościowe wyniki oraz demonstruje potencjał wielofunkcyjnych struktur hybrydowych na bazie płatków tlenku grafenu dla przyszłościowych zastosowań biomedycznych, w szczególności jako układy do transportu leków w inteligentnych terapiach antynowotworowych. Opracowana w Rozprawie metodologia oraz uzyskane doświadczenie będą stanowić dobrą podstawę w badaniu analogicznych układów bazujących na innym materiale dwuwymiarowym niż grafen i jego pochodne. Rozprawa będzie też stanowiła obowiązkową lekturę dla młodych naukowców rozpoczynających pracę w dziedzinie hybrydowych nanoukładów do zastosowań biomedycznych. Zdaniem recenzenta przedstawiona Rozprawa całkowicie spełnia wymagania ustawy i jednoznacznie kwalifikuje Doktorantkę do otrzymania stopnia doktora. W związku z tym **wnoszę o dopuszczenie pani mgr inż. Karoliny Urbaś do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

Oceniając dorobek naukowy Doktorantki, nie sposób nie odnieść się do dobrego na tym etapie kariery naukowej dorobku publikacyjnego, obejmującego 7 prac z lat 2013 – 2017, z czego 5 opublikowanych w dobrych czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Pani K. Urbaś jest pierwszym autorem dwóch prac. Biorąc pod uwagę wysoką jakość wyników osiągniętych w Rozprawie, jej niezwykle ważną i nowatorską tematykę, duże znaczenie aplikacyjne, oraz opublikowanie wyników w dobrych czasopismach **wnoszę o wyróżnienie niniejszej Rozprawy.**

Z poważaniem



Prof. dr hab. Jacek A. Majewski