

prof. zw. dr hab. Mieczysław Trypuć

Toruń 16.05.2017

Wydział Chemii

Uniwersytet Mikołaja Kopernika

ul. Gagarina 7

87 – 100 Toruń

RECENZJA

ROZPRAWY DOKTORSKIEJ MGR INŻ. KAROLINY ALEKSANDRY URBAŚ PT. „OPRACOWANIE TECHNOLOGII BIOFUNKCJONALIZACJI GRAFENU O KONTROLOWANEJ WIELKOŚCI PŁATKÓW”

Podjęty w pracy doktorskiej temat związany jest z rodziną nanomateriałów grafenowych otrzymywanych na bazie grafitu. Do tej rodziny zaliczane są fullereny, nanorurki węglowe, grafen, kilkuwarstwowy grafen, tlenek grafenu oraz zredukowana jego forma.

Z naukowego punktu widzenia, jak też aplikacyjnego, szczególnie interesujące i ważne są badania grafenu ze względu na niezwykle właściwości mechaniczne, elektryczne, cieplne, optyczne oraz ze względu na wysoką powierzchnię właściwą. Dzięki tym właściwościom prognozy co do jego zastosowania w różnych dziedzinach przemysłu są realne.

W ten nurt badań szeroko rozwijanych w światowych ośrodkach naukowych po roku 1994 wpisują się zapoczątkowane przez prof. dr hab. inż. R. Kaleńczuka badania we współpracy z grupą badawczą z Leibnitz Instytute z Drezna. Dotyczyły one w głównej mierze otrzymywania nowych materiałów nanowęglowych i ich charakterystyki nowoczesnymi metodami oraz puryfikacji w kierunku ujednoczenia właściwości elektronowych. Za szczególnie cenne w tej tematyce należy uznać otrzymanie węglowych nanorurek barowo – azotowych o typowych właściwościach półprzewodnikowych w całej masie w oparciu o własną metodę.

Tematyka ta jest nadal rozszerzana i kontynuowana przez Panią Profesor Ewę Mijowską i jej zespół.

Praca doktorska mgr inż. Karoliny Urbaś jest tego przykładem, a dotyczy w głównej mierze otrzymywania grafenu i jego funkcjonalizacji do zastosowań biomedycznych.

Temat pracy jest więc ważny z naukowego punktu widzenia, jak i zastosowania otrzymanych wyników w praktyce medycznej.

Praca doktorska mgr inż. Karoliny Urbaś zredagowana jest w standardowym układzie. Składa się z 113 stron maszynopisu, w tym 59 rysunków obrazujących w głównej mierze osiągnięte wyniki w oparciu o szeroki wachlarz nowoczesnych metod analizy instrumentalnej. Świadczy to o dobrym rozeznaniu doktorantki w metodach analizy instrumentalnej oraz ich właściwym wykorzystaniu w trakcie prowadzonych badań.

Część literaturowa obejmuje 45 stron maszynopisu, doświadczalna – 38, natomiast podsumowanie i wnioski oraz literatura przedmiotu i spis rysunków zostały przedstawione na 19 stronach maszynopisu.

Cytowana literatura przedmiotu liczy 203 pozycje i obejmuje rok 2016, jest starannie dobrana i dotyczy tematyki pracy, bez zbędnego przytaczania literatury podręcznikowej i zjazdowej.

W części teoretycznej omówiono wyczerpująco charakterystykę struktury krystalograficznej grafenu, tlenku grafenu oraz właściwości grafenu i jego pochodnych ze szczególnym uwzględnieniem właściwości elektrycznych. Ruchliwość bowiem elektronów w grafenie nie zależy od temperatury i ten aspekt jest kluczowy przy zastosowaniu jego w elektronice. Natomiast właściwości elektryczne tlenku grafenu silnie zależą od jego struktury chemicznej, to jest od zawartości tlenowych grup funkcyjnych. Dobierając warunki syntezy można zatem otrzymać materiał o pożądanym właściwościach elektrycznych.

Istotny w tej części pracy jest rozdział poświęcony właściwościom mechanicznym i termicznym oraz nośnikowym leków.

Na szczególną uwagę zasługuje przejrzyście opracowany rozdział poświęcony metodom otrzymywania grafenu i tlenku grafenu. Opisano w nim metody ich otrzymywania ze szczególnym uwzględnieniem metody chemicznej osadzania z fazy gazowej (CVD – chemical vapour deposition). Metoda ta pozwala bowiem na uzyskanie grafenu o kontrolowanej liczbie warstw, dużej wielkości płatków i o niskim stopniu ich zdefektowania. Ten rozdział zakończony jest zestawieniem w tabeli sześciu metod najczęściej stosowanych do otrzymywania grafenu z podaniem zalet i wad oraz potencjalnego źródła zastosowania otrzymanego produktu.

Istotny w tej części pracy jest rozdział poświęcony zastosowaniu grafenu i jego pochodnych w biomedycynie ze względu na swoją dwuwymiarową strukturę, dużą

powierzchnię właściwą oraz biokompatybilność. Badania wykazują, że grafen i jego pochodne mogą być wykorzystywane jako elementy biosensorów, nośniki leków w terapii antynowotworowej, a szczególnie tlenek grafenu, gdyż zawiera w swojej strukturze liczne tlenowe grupy funkcyjne.

Ostatni rozdział części teoretycznej poświęcony jest metodom charakterystyki grafenu i jego pochodnych za pomocą nowoczesnych metod analizy instrumentalnej takich jak: transmisyjna mikroskopia elektronowa (TEM), mikroskopia siła atomowych (AFM), spektroskopia w podczerwieni z transformacją Fouriera (FTIR), spektroskopia Ramana, dyfrakcja rentgenowska (XRD), analiza termogravimetryczna (TGA) oraz badanie aktywności mitochondrialnej komórek za pomocą testu WST – 1.

Część doświadczalna zgodnie z przedstawionym celem pracy doktorskiej obejmuje następujące zagadnienia badawcze:

- otrzymanie tlenku grafenu w oparciu o dwa rodzaje grafitu, różniące się miejscem pochodzenia (Alfa Aesar, Sri Lanka);
- funkcjonalizacja tlenku grafenu do zastosowań biosensingu nanocząstkami platyny i nanocząstkami tlenku cyrkonu;
- funkcjonalizacja tlenku grafenu do zastosowań w terapii antynowotworowej nanocząstkami magnezytu;
- funkcjonalizacja kowalencyjna i niekowalencyjna tlenku grafenu lekiem antynowotworowym;
- kowalencyjna i niekowalencyjna funkcjonalizacja nanokompozytu tlenek grafenu – magnezyt lekiem antynowotworowym;
- badanie cytotoksyczności otrzymanych układów z lekiem antynowotworowym w oparciu o testy in vitro na komórkach linii MCF – 7 ludzkiego gruczolaka piersi.

Moim zdaniem bardzo istotnym elementem recenzowanej pracy jest otrzymanie próbek tlenku grafenu według zmodyfikowanej metody Hummersa z dwóch rodzajów grafitu, różniących się miejscem pochodzenia oraz wielkością płatków. Zbadana morfologia oraz wielkość otrzymanych płatków tlenku grafenu za pomocą mikroskopii sił atomowych oraz transmisyjnej mikroskopii elektronowej wskazuje jednoznacznie, że przebieg syntezy nie wpływa na zmianę wielkości płatków w stosunku do materiału wyjściowego, a ich grubość w mieszaninie zawarta jest w granicach 1.2 – 2.2 nm.

Na podkreślenie zasługuje funkcjonalizacja otrzymanych próbek tlenku grafenu nanocząstkami platyny i tlenku cyrkonu, gdyż w trakcie procesu nanoszenia wyżej

wymienionych cząstek nastąpiła redukcja tlenowych grup funkcyjnych zawartych w strukturze tlenku grafenu.

Należy podkreślić także fakt, że doktorantka przeprowadziła również funkcjonalizację tlenku grafenu, do zastosowań w terapii nowotworowej, nanocząstkami magnetytu, uzyskując nanokompozyt o równomiernej dystrybucji Fe_3O_4 na powierzchni płatków tlenku grafenu.

Analizując wyżej wymienioną część pracy doświadczalnej należy podkreślić, że doktorantka otrzymane próbki tlenku grafenu i jego nanokompozyty, dla odpowiednich warunków procesowych, poddała starannej analizie fizyko – chemicznej, wykorzystując szeroki wachlarz metod analizy instrumentalnej.

Dodatnim celem pracy jest przeprowadzenie przez doktorantkę biokompatybilności otrzymanych nanomateriałów w przypadku prób ich zastosowania w biomedycynie jako potencjalnych nośników leków.

Przeprowadzony test WST – 1 in vitro na komórkach mysich fibroblastów wykazał, że spośród badanych nanokompozytów tlenek grafenu odznacza się największą cytotoksycznością. Zjawisko to może być tłumaczone powstaniem wolnych rodników z tlenku grafenu. Największą biokompatybilność zanotowano dla największego stężenia Fe_3O_4 .

Istotnym elementem pracy było przeprowadzenie funkcjonalizacji tlenku grafenu i nanokompozytu tlenek grafenu – magnetyt lekiem antynowotworowym sposobem kowalencyjnym i niekowalencyjnym. Pierwszy sposób polegał na uformowaniu chemicznego wiązania między hydroksykamptotecyną a nanokompozytem, natomiast drugi sposób polegał na zwykłej adsorpcji fizycznej leku na jego powierzchni.

Doktorantka tak otrzymane próbki umieściła w roztworze soli fizjologicznej i przeprowadziła badania kinetyki uwalniania leku. Na tym etapie badania wykazały, że większość leku zostaje uwolniona w początkowym stadium, po czym następuje powolna stabilizacja. Preparaty z wiązaniem kowalencyjnym były bardziej stabilne w roztworze soli fizjologicznej niż te, w których lek był związany z kompozytem na drodze adsorpcji fizycznej. Większa ilość leku została uwolniona w krótszym czasie z nanokompozytu z łączeniem niekowalencyjnym hydroksykamptotecyny.

Bardzo ważnym stwierdzeniem i potwierdzeniem doniesień naukowych przez autorkę jest fakt, że przeprowadzone testy cytotoksyczności otrzymanych materiałów w stosunku do komórek linii MCF – 7 ludzkiego gruczolaka piersi w całym zakresie badanych stężeń wykazują znaczną redukcję żywotności komórek rakowych. Autorka w oparciu o zebrane wyniki pracy wnioskuje, że lepszą zdolność do redukcji komórek rakowych wykazują nanokompozyty z łączeniem kowalencyjnym.

Przedstawione w końcowej części pracy podsumowanie i wnioski w sposób jednoznaczny dokumentują, że postawiony cel badawczy został w pełni zrealizowany i uzyskano znaczący postęp naukowy w dziedzinie zastosowań nanokompozytów grafenowych jako platformy leków nowotworowych.

Dowodzi to umiejętnego podejmowania badań podstawowych mających cel aplikacyjny.

Należy podkreślić, że uzyskane wyniki zostały opublikowane w 7 artykułach w czasopismach o obiegu międzynarodowym oraz zgłoszeniu patentowym.

Całość pracy napisana jest dobrym językiem polskim przy zastosowaniu poprawnej nomenklatury, co świadczy o starannie wykonanej korekcie pracy.

Część doświadczalna została wykonana dużym nakładem pracy, a uzyskane wyniki budzą pełne zaufanie.

Stwierdzam, że recenzowana rozprawa spełnia wymagania ustawowe stawiane rozprawom doktorskim i składam wniosek do Rady Wydziału Technologii i Inżynierii Chemicznej Zachodniopomorskiego Uniwersytetu Technologicznego o dopuszczenie pani mgr inż. Karoliny Urbaś do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Uwzględniając dorobek naukowy osiągnięty w ramach pracy i fakt, że dorobek ten został uznany w literaturze światowej wnioskuję o wyróżnienie rozprawy doktorskiej pani mgr inż. Karoliny Urbaś.

prof. zw. dr hab. Mieczysław Trypuć

