

Prof. dr hab. Wojciech Pisarski  
Uniwersytet Śląski  
Wydział Nauk Ścisłych i Technicznych  
Instytut Chemii  
Katowice

Katowice, 20.09.2023r.

**Recenzja rozprawy doktorskiej**  
**mgr inż. Magdaleny Kulpy-Greszty**  
**pt. "Synergia konwersji zmiennego pola magnetycznego**  
**i promieniowania elektromagnetycznego na energię cieplną wybranych nanocząstek**  
**spineli magnetycznych do zastosowań w terapii fotomagnetotermicznej"**

Przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska Pani mgr inż. Magdaleny Kulpy-Greszty pod tytułem „Synergia konwersji zmiennego pola magnetycznego i promieniowania elektromagnetycznego na energię cieplną wybranych nanocząstek spineli magnetycznych do zastosowań w terapii fotomagnetotermicznej” została zrealizowana w Instytucie Biotechnologii Uniwersytetu Rzeszowskiego, pod kierunkiem Pana dr hab. Roberta Pązika. prof. UR.

Problematyka podjęta w rozprawie doktorskiej związana jest z poszukiwaniem oraz projektowaniem nowoczesnych, funkcjonalnych nanomateriałów, wykorzystujących zdolność do generowania ciepła pod wpływem bezkontaktowej i jednoczesnej stymulacji pod wpływem czynników zewnętrznych, takich jak zmienne pole magnetyczne i światło laserowe z zakresu I i II optycznego okna biologicznego. Efekt ten może być wykorzystany w selektywnej celowanej hipertermii w celu eliminacji komórek nowotworowych. Zaproponowane w rozprawie równoczesne użycie obu czynników indukujących ciepło pozwala uniknąć problemu spadku efektywności indukcji temperatury z zakresu terapeutycznego oraz pozwala na zmniejszenie stosowanego stężenia nanomateriałów w hipertermii. Bardzo precyzyjne działanie może prowadzić do zwiększenia efektywności terapeutycznej przy równoczesnym zminimalizowaniu skutków ubocznych. Wysoką wydajność konwersji czynników stymulujących w trybie synergii wykazują materiały ferrytowe. Na efektywność konwersji silnie wpływają również parametry zmiennego pola magnetycznego, stosowana gęstość optyczna źródła światła oraz stężenie nanoferrytów.

W przypadku układów w skali nanometrycznej dochodzą do głosu również zjawiska związane z rozmiarem, kształtem i postacią nanocząstek (homo, hetero, struktury warstwowe, hybrydy). Niezwykle istotną kwestią jest także funkcjonalizacja powierzchni, której celem jest przede wszystkim zmniejszenie ciśnienia, naprężenia i koncentracji energii na powierzchni. Odpowiednia funkcjonalizacja warunkuje wzrost biokompatybilności, efektywności konwersji na ciepło, a także wpływa na inne istotne parametry takie jak stabilność koloidalna, czy ograniczenie oddziaływań międzycząsteczkowych. Podjęte przez Doktorantkę zagadnienia wpisują się bardzo dobrze, w prowadzone intensywnie przez wiele ośrodków w Polsce i na świecie, badania dotyczące tak zwanej strategii leczenia fotothermalnego. Strategia ta jest coraz bardziej obiecująca i opiera się na wykorzystaniu ciepła nanoskopowych cząstek wewnątrz organizmu. Podobny wynik można uzyskać stosując biofunkcjonalizowane nanokryształy magnetyczne, które mają zdolność wydzielania ciepła w oscylującym polu magnetycznym. Światło laserowe może wnikać maksymalnie na stosunkowo niewielką głębokość rzędu kilku centymetrów w głąb tkanki organizmu zależnie od zastosowanej długości fali promieniowania. Pola magnetyczne mogą natomiast praktycznie wnikać w całe ciało, co pozwala na nieinwazyjne usuwanie komórek nowotworowych znajdujących się w głęboko położonych tkankach. Zaproponowane w rozprawie połączenie tych dwóch strategii jest bardzo interesujące zarówno od strony naukowej, ale jest również ważne społecznie, ze względu na praktyczną możliwość wykorzystania w terapiach medycznych. Ważnym aspektem rozprawy było również opracowanie oraz optymalizacja technik otrzymywania nanomateriałów o kontrolowanych właściwościach i budowie.

Praca doktorska obejmuje łącznie 184 strony. Została opracowana w formie cyklu sześciu współautorskich artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych o wysokich współczynnikach wpływu, takich jak *Dalton Transactions*, *Materials Today Communications*, *RSC Advances* (2), *Journal of Physical Chemistry B* oraz *Journal of Alloys and Compounds* w latach 2021-2023. Składa się z kilkunastu rozdziałów i podrozdziałów. W kolejności zawiera wykaz skrótów stosowanych w rozprawie, streszczenie w języku polskim i angielskim, cel pracy, życiorys naukowy Doktorantki, wykaz publikacji wchodzących w skład rozprawy, pozostały dorobek naukowy, wstęp teoretyczny, omówienie materiałów i metod, sposób preparatyki nanomateriałów nanostruktur, pełną charakterystykę ich właściwości fizykochemicznych, dyskusję wyników, wnioski końcowe, kopie prac wchodzących w skład rozprawy, oświadczenia współautorów, spis rysunków oraz zamykający rozprawę wykaz cytowanej literatury.

W teoretycznym wprowadzeniu do rozprawy Autorka omówiła wpływ stymulacji temperaturowej na układy biologiczne, nanomateriały stosowane w hipertermii, mechanizmy konwersji zmiennego pola magnetycznego na energię cieplną oraz materiały ferrytowe. Opracowanie to stanowi dobre wprowadzenie do zagadnień poruszanych w kolejnych rozdziałach pracy. W rozdziale 8. w części eksperymentalnej Autorka opisała zastosowane materiały i metody; omówiła preparatykę nanomateriałów i nanostruktur, podstawowe metody otrzymywania materiałów ferrytowych, wytwarzanie heterostruktur o właściwościach magnetyczno-plazmonowych, preparatykę nieorganiczno-organicznych materiałów kompozytowych, funkcjonalizację powierzchni nanomateriałów pochodnymi fosfonowymi, charakterystykę właściwości fizykochemicznych wytworzonych nanomateriałów (XRD, FT-IR, SAED, TEM, HRTEM, STEM), konwersję zmiennego pola magnetycznego oraz światła z zakresu bliskiej podczerwieni na energię cieplną. Część eksperymentalną kończy kilkunastostronicowa dyskusja wyników, podsumowanie oraz uwagi końcowe.

W jednym z początkowych rozdziałów (3) został precyzyjnie określony cel rozprawy doktorskiej. Głównym jej celem było zbadanie efektu synergii konwersji zmiennego pola magnetycznego i promieniowania elektromagnetycznego z zakresu bliskiej podczerwieni na energię cieplną na wybranych nanomateriałach z rodziny ferrytów ( $MFe_2O_4$ ), ich heterostruktur oraz kompozytów jako potencjalnych kandydatów do zastosowań medycznych. W pracy doktorskiej Autorka skupiła się na opracowaniu oraz optymalizacji metod syntezy różnej klasy nanomateriałów o kontrolowanym rozmiarze, kształcie, składzie chemicznym oraz określeniu interakcji z wybranymi komórkami nowotworowymi w celu weryfikacji możliwości ich wykorzystania w magnetofototerapii. Analiza szczegółowego zakresu prac i przeprowadzonych w pracy badań prowadzi do wniosku, że Autorka postawiła sobie ambitne cele. Opracowanie oraz optymalizacja syntezy nanomateriałów o kontrolowanych właściwościach i budowie, jak gorący nastrzyk, wzrost na rdzeniach, otrzymywanie heterostruktur o mieszanych właściwościach magnetyczno-plazmonowych oraz hybryd na polimerach syntetycznych, to zagadnienia trudne. Kontrola rozmiaru, kształtu, funkcjonalizacja powierzchni nanoukładów, a zwłaszcza przezwyciężenie skłonności nanoukładów do koagulacji są sporym wyzwaniem dla każdego chemika syntetyka. Wymagające są także metody obrazowania takich układów, co jest bezpośrednim efektem skali. Moim zdaniem Pani mgr inż. Magdalena Kulpa-Greszta wykorzystała właściwy i adekwatny wachlarz metod badawczych. Cieszę się również, że Autorka podchodzi do swoich wyników ostrożnie i krytycznie, co jest szczególnie cenne i pożądane w przypadku układów biomedycznych stwierdzając, że wymagają one koniecznie dalszego uzupełnienia

wiedzy oraz wprowadzenia nowych technik pomiarowych, pozwalających na precyzyjny pomiar temperatury na pojedynczych obiektach.

Do najważniejszych osiągnięć recenzowanej rozprawy doktorskiej można zaliczyć:

1. Opracowanie oraz optymalizację metod syntezy ferrytów techniką szybkiego nastrzyku, nanomateriałów ferrytowych o strukturze rdzeń-otoczka z wykorzystaniem techniki wzrostu na rdzeniach, heterostruktur o mieszanych właściwościach magnetyczno-plazmonowych oraz hybryd na bazie ferrytów wykorzystujących polimetakrylan metylu PMMA.
2. Wykazanie wysokiej wydajności równoczesnej i bezkontaktowej konwersji zmiennego pola magnetycznego oraz światła na ciepło w zakresie I i II optycznego okna biologicznego w różnych materiałach ferrytowych, heterostrukturach oraz materiałach hybrydowych.
3. Wykazanie silnych oddziaływań materiałów ferrytowych na wybrane linie komórkowe raka piersi i wskazanie na konieczność funkcjonalizacji powierzchni.
4. Wykazanie, że funkcjonalizacja powierzchni kwasem etydrynowym wpływa na biokompatybilność ferrytów oraz bezkontaktowe generowanie ciepła poprzez minimalizację aglomeracji cząstek i oddziaływań międzycząsteczkowych.
5. Zwrócenie uwagi na konieczność zbadania interakcji materiałów z modelami biologicznymi z wykorzystaniem ich docelowych stężeń, w celu ograniczenia ich działań niepożądanych.
6. Wykazanie, że hipertermia indukowana za pomocą zmiennego pola magnetycznego oraz jednoczesnego działania fali elektromagnetycznej z zakresu I i II optycznego okna biologicznego prowadzi do modulacji odpowiedzi komórek na stres cieplny, która zależy od ich geno- i fenotypu.
7. Wykazanie, że hipertermia indukowana w trybie synergii dwóch znacząco odmiennych czynników generujących ciepło na nanomateriałach ferrytowych jest bardziej wydajna niż w trybie zmiennego pola magnetycznego (AMF) i może pozwolić na ograniczenie stężeń stosowanych nanomateriałów, ale końcowy efekt będzie zależny od rodzaju komórek.

W przedłożonej mi do recenzji rozprawie doktorskiej zamieszczono wiele wartościowych wyników, interesujących zarówno z punktu widzenia poznawczego jak i z punktu widzenia ogromnego potencjału aplikacyjnego w niezwykle ważnym obszarze medycyny, związanym ze zwalczaniem nowotworów. Uwagi krytyczne, które nasunęły mi się w trakcie lektury rozprawy doktorskiej są nieliczne. Dotyczą strony edycyjnej np. numeracji stron, interpunkcji, czy drobnych potknięć językowych.

W odniesieniu do merytorycznej strony rozprawy doktorskiej mam kilka pytań/uwag, które wymieniam poniżej:

1. We wstępie teoretycznym Doktorantka stwierdza, że jedną z możliwości bardziej precyzyjnego wykorzystania hipertermii jest zastosowanie nanomateriałów zdolnych do generowania ciepła z użyciem czynników zewnętrznych takich jak ultradźwięki, zmienne pole magnetyczne, czy promieniowanie z zakresu bliskiej podczerwieni. Autorka wymienia na stronie 24 najczęściej stosowane materiały spośród różnych związków i struktur zdolnych do indukcji ciepła. Do nich należą między innymi nanocząstki domieszkowane pierwiastkami ziem rzadkich emitujące promieniowanie w I oraz II oknie biologicznym/terapeutycznym. Czy Doktorantka próbowała otrzymać takie układy i zbadać pod kątem konwersji promieniowania podczerwonego na energię cieplną?

2. W pierwszej pracy P1 wchodzącej do cyklu rozprawy doktorskiej Autorka otrzymała nanocząstki ferrytu  $Fe_3O_4$  metodą szybkiego gorącego nastrzyku z wykorzystaniem rozpuszczalnika pomocniczego (heksadekan) i substancji pomocniczych wymuszających kierunkowy wzrost cząstek i prowadzący do uzyskania pożądanej morfologii, tj. powstania sześciątów, gwiazd i wielościanów foremnych. Doktorantka stwierdza, że dodatek tego rozpuszczalnika pozwala na uzyskanie znacząco mniejszych rozmiarów cząstek (40-50nm) niż bez jego obecności (70-80nm). Czy dodatek rozpuszczalnika miał również znaczący wpływ na ograniczenie efektu aglomeracji nanocząstek w badanych układach?

3. W kolejnych pracach opublikowanych w *RSC Advances* i *Materials Today Communications* Autorka opisuje otrzymanie wielofunkcyjnych heterostruktur zbudowanych z magnetycznego rdzenia i nanocząstek srebra (praca P3) lub złota (praca P4). Jakiego jest zdanie Doktorantki na temat, które wytrącenia metaliczne (srebra czy złota) są bardziej korzystne pod kątem potencjalnych zastosowań w terapii fotomagnetotermicznej?

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska Pani mgr inż. Magdaleny Kulpy-Greszty spełnia w mojej ocenie wymagania i warunki art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz.U. 2020 poz. 85 z późn. zm.) i wnioskuję do Rady Dyscypliny Inżynieria Chemiczna Politechniki Rzeszowskiej o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie doceniając Jej całokształt dorobek naukowy, obszerność materiału eksperymentalnego oraz wysoką wartość merytoryczną wnioskuję o wyróżnienie Jej rozprawy doktorskiej.