

prof. dr hab. inż. Zygmunt Mierczyk
Instytut Optoelektroniki
Wojskowa Akademia Techniczna

Warszawa, 19-12-2020 r.

RECENZJA
rozprawy doktorskiej pt.
„Biomedyczny potencjał grafenu płatkowego”

Autor: mgr Joanna Jagiełło
Promotor: dr hab. inż. Ludwika Lipińska

Recenzja została sporządzona na zlecenie Dziekana Wydziału Inżynierii Materiałowej Politechniki Warszawskiej, prof. dr. hab. inż. Jarosława Mizery, przedstawione pismem Nr WCH/OGL/02771/2020 z dnia 28.10.2020 r.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska mgr Joanny Jagiełło pt.: „Biomedyczny potencjał grafenu płatkowego” ma z jednej strony charakter monografii, w której można znaleźć kompendium wiedzy na temat właściwości materiałów grafenowych, metod wytwarzania grafenu płatkowego o różnych parametrach strukturalnych i przeprowadzenie ich funkcjonalizacji związkami aktywnymi biologiczne, z drugiej strony zawiera oryginalne wyniki badań eksperymentalnych i analiz teoretycznych dotyczących biomedycznego potencjału grafenu płatkowego w postaci tlenku grafenu i zredukowanego tlenku grafenu.

Prace te dotyczą interdyscyplinarnych obszarów wiedzy i technologii, jakimi są inżynieria chemiczna i procesowa, fizykostrukturalne metody badań materiałów, nano- i mikro-technologia, inżynieria biomateriałów, mikrobiologia oraz biotechnologia, które wpisują się w szeroko rozumianą dyscyplinę naukową – inżynieria materiałowa.

1. Ogólna charakterystyka tematyki rozprawy

Grafen jako materiał został odkryty w 2004 roku, przez dwóch naukowców Konstantina Novoselova i Andre Geima, za co w 2010 roku otrzymali nagrodę Nobla w dziedzinie fizyki. Zalicza się do materiałów, z którymi wiąże się duże nadzieje, zarówno do zastosowań w optyce, elektronice jak i wielu innych dziedzinach, na przykład inżynierii biomedycznej. Materiał ten

cechuje wiele interesujących właściwości, w tym bardzo wysokie przewodnictwo cieplne i elektryczne, bardzo wysoka wytrzymałość, czy też biogodność. Co ważne, struktura grafenu pozwala na jego funkcjonalizację, a zatem i możliwość uzyskania na tej drodze pożądaných właściwości fizykochemicznych i biologicznych. Z tych względów grafen jest często określany mianem materiału przyszłości, czy też materiałem XXI wieku.

Mając na uwadze tematykę recenzowanej rozprawy warto zaznaczyć, że ciągły postęp technologiczny sprzyja poszukiwaniu materiałów funkcjonalnych, a te często oparte są o struktury warstwowe. Grafen i struktury grafenowe są tego szczególnym przykładem, obejmują bowiem materiały o grubości warstw w wymiarze zwykle od jednej do kilku warstw atomowych. Obecnie w wielu ośrodkach badawczych na świecie prowadzi się intensywne badania w zakresie otrzymywania trwałych, chemicznie czystych i jednocześnie dużych powierzchni grafenu oraz opracowuje technologie funkcjonalizacji tych struktur, np. z użyciem związków utleniających do zastosowania jako nanomateriału o działaniu antybakteryjnym, czy też z wykorzystaniem nanokompozytów grafenowych do magazynowania energii. Można stwierdzić, że grafen i struktury oparte na grafenie są bardzo perspektywicznymi materiałami, które mają szansę zrewolucjonizować nie tylko przemysł elektroniczny ale również i technologie oparte na materiałach konstrukcyjnych i funkcjonalnych nowej generacji.

Mając powyższe na uwadze należy stwierdzić, że problematyka badawcza zawarta w recenzowanej rozprawie mgr Joanny Jagiełło jest w pełni aktualna i zasadna dla rozwoju dyscypliny naukowej – inżynieria materiałowa. W szczególności obejmuje badania w zakresie technologii otrzymywania nanostruktur na bazie grafenu płatkowego, ich modyfikacji i funkcjonalizacji związkami aktywnymi biologicznie w celu zastosowania w dwóch obszarach biomedycznych: tkankowej inżynierii regeneracyjnej oraz terapii antynowotworowej. Wśród wielu istniejących materiałów, tlenek grafenu (GO) i zredukowany tlenek grafenu (rGO), dzięki swoim unikalnym właściwościom fizykochemicznym, stanowią przedmiot intensywnych badań naukowych dla zastosowań w różnych obszarach nauki i technologii. Ważną cechą GO i rGO jest ich rozwinięta powierzchnia aktywna, która umożliwia wiązanie związków czynnych biologicznie. Stosunkowa łatwość w sterowaniu właściwościami grafenu płatkowego daje nadzieję na daleko idące kierunkowanie jego zastosowań biomedycznych.

Przedstawione w rozprawie wyniki badań właściwości fizykochemicznych wytwarzanych struktur grafenowych obejmują zaawansowane metody zobrazowania i nowoczesne metody spektroskopowe w szerokim przedziale widma fal elektromagnetycznych.

2. Analiza rozprawy doktorskiej

Rozprawa zawiera 213 stron i składa się ze wstępu, części teoretycznej, części eksperymentalnej, podsumowania z wnioskami, bibliografii oraz zestawienia dorobku naukowo-badawczego. Część pierwsza rozprawy stanowi obszerny przegląd literatury, w tym wprowadzenie w problematykę badań materiałów grafenowych, obejmującą właściwości grafenu i tlenku grafenu oraz metody otrzymywania materiałów grafenowych. W części teoretycznej Autorka przedstawiła również problematykę z obszaru nauk medycznych i inżynierii biomedycznej, w tym charakterystykę mezenchymalnych komórek macierzystych oraz charakterystykę nowotworowych komórek glejowych. W rozdziale tym znajdujemy ponadto szczegółowy opis biomedycznych zastosowań materiałów grafenowych wynikający ze szczególnych właściwości tych materiałów takich, jak antybakteryjność, cytotoksyczność i biodegradowalność oraz możliwość zastosowania w inżynierii tkankowej i terapii nowotworowej. W części teoretycznej rozprawy przedstawiona została również problematyka funkcjonalizacji grafenu płatkowego związkami organicznymi i nanocząsteczkami nieorganicznymi oraz sposoby sterylizacji materiałów grafenowych do badań mikrobiologicznych. W tej części dysertacji Autorka szczegółowo opisała zastosowane w badaniach instrumentalne metody pomiarowe, w tym między innymi rentgenowską spektroskopię fotoelektronów (XPS), skaningową mikroskopię elektronową (SEM), mikroanalizę rentgenowską (EDS), dyfrakcję rentgenowską (XRD), spektroskopię Ramana, mikroskopię sił atomowych (AFM), spektroskopię w podczerwieni z transformacją Fouriera (FTIR), spektrofotometrię UV-VIS, termogravimetrię (TG) i różnicową kalorymetrię skaningową (DSC).

Analiza literatury posłużyła Autorce do poprawnego sformułowania celu pracy i zadań naukowo-badawczych, a także przyjęcia metodologii eksperymentów naukowych, pomiarów aparaturowych oraz badań mikrobiologicznych *in vitro* i *in vivo*.

W części eksperymentalnej pracy doktorskiej, stanowiącej zasadniczą część merytoryczną rozprawy, przedstawione zostały szczegółowo metody pomiarowe, aparatura i odczynniki oraz wyniki badań materiałowych i biomedycznych realizowanych przez Autorkę w ramach rozprawy doktorskiej.

Badania mikrobiologiczne wytworzonych struktur grafenowych w oddziaływaniach na mezenchymalnych komórkach macierzystych zostały przeprowadzone z udziałem Doktorantki na Uniwersytecie Jagiellońskim w ramach projektów naukowych Narodowego Centrum Nauki i Narodowego Centrum Badań i Rozwoju.

Badania mikrobiologiczne wytworzonych struktur grafenowych w oddziaływaniach na komórkach glejaka wielopostaciowego zostały przeprowadzone z udziałem Doktorantki w Szkole Głównej Gospodarstwa Wiejskiego.

Badania mikrobiologiczne wytworzonych struktur grafenowych w oddziaływaniach na liniach komórkowych L929 zostały przeprowadzone na Wydziale Inżynierii Materiałowej Politechniki Warszawskiej w ramach projektu Łukasiewicz-ITME kierowanego przez Doktorantkę.

Najważniejszą częścią rozprawy doktorskiej są wyniki prac naukowo-badawczych mgr Joanny Jagiełło w zakresie wytwarzania i badania charakterystyk fizyko-strukturalnych materiałów grafenowych, w tym tlenku grafenu (GO) i zredukowanego tlenku grafenu (rGO) oraz funkcjonalizowanych struktur grafenowych przeznaczonych do zastosowań w inżynierii biomedycznej.

W rozprawie doktorskiej zostały przedstawione szczegółowo metody laboratoryjnego wytwarzania tlenku grafenu zmodyfikowaną metodą Marcano oraz zredukowanego tlenku grafenu o niskim i wysokim stopniu redukcji, a także sposób otrzymywania etanolowych zawiesin GO i rGO przeznaczonych do badań na liniach komórkowych.

Przeprowadzone przez Doktorantkę wyniki badań fizyko-chemicznych uzyskanych materiałów grafenowych umożliwiły wyznaczenie podstawowych parametrów fizyko-strukturalnych tych materiałów.

Wyniki badań biomedycznych przedstawione w pracy doktorskiej zostały opublikowane w znaczących czasopismach naukowych z obszaru nauk medycznych i nauk inżynieryjno-technicznych. Dotyczą głównie wpływu struktur grafenowych na morfologię materiału biologicznego, żywotność komórek i ich proliferację. Wyniki badań mikrobiologicznych potwierdziły możliwość zastosowania opracowanych struktur grafenowych (tlenku grafenu, zredukowanego tlenku grafenu i form funkcjonalizowanych) w dwóch ważnych obszarach inżynierii biomedycznej, tj. inżynierii tkankowej i terapii antynowotworowej.

Do najważniejszych osiągnięć naukowo-badawczych przedstawionych w rozprawie doktorskiej należy zaliczyć:

- określenie wpływu różnych parametrów grafenu płatkowego na jego biozgodność,
- wytworzenie struktur kompozytowych złożonych z biozgodnych form grafenu z nanocząsteczkami Ag, Au, Ag₂O, TiO₂ oraz Fe₃O₄,

- wytworzenie struktur grafenowych z nanocząsteczkami platyny i aminokwasami oraz pionierskie prace nad zastosowaniem tych materiałów w terapii antynowotworowej,
- modyfikacja tlenku grafenu za pomocą związków organicznych: 5-azacytydyny i epirubicyny oraz peptydu RGD do zastosowań w terapii antynowotworowej,
- prace eksperymentalne nad wpływem różnych metod sterylizacji na strukturę płatkowego tlenku grafenu.

Rozprawę kończy podsumowanie z wnioskami dotyczącymi uzyskanych rezultatów oraz wykaz literatury zawierający 199 pozycji, w tym podręczniki akademickie, monografie, artykuły przeglądowe oraz publikacje z prac własnych Doktorantki (4 pozycje) i innych autorów.

Ponadto rozprawa zawiera załącznik z zestawieniem dorobku naukowego, w którym przedstawione zostały projekty naukowo-badawcze kierowane przez Doktorantkę (3) i projekty, w realizacji których Doktorantka uczestniczyła (9) oraz patenty (4), publikacje (22) i nagrody uzyskane na Międzynarodowych Targach Wynalazczości w Paryżu i Brukseli.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska świadczy o bardzo dobrym przygotowaniu merytorycznym Autorki, jej pomysłowości i interdyscyplinarnej wiedzy praktycznej. Na podkreślenie zasługuje bardzo szeroki zakres przeprowadzonych analiz i dojrzałość badawcza, co świadczy o dużym zaangażowaniu i pracowitości Autorki, wynikającym z wieloletniej aktywności naukowo-badawczej w obszarze inżynierii materiałowej, inżynierii biomedycznej, mikrobiologii i metrologii.

Rozprawa doktorska jest zredagowana starannie, co obok przejrzystej struktury merytorycznej, ułatwia korzystanie z dużej ilości zawartych w niej cennych informacji i wyników analiz. Wszystkie kroki eksperymentalne poprzedzone zostały wnikliwą analizą teoretyczną. Na podstawie analizy tekstu rozprawy nie stwierdziłem błędów merytorycznych, a drobne usterki redakcyjne, głównie interpunkcyjne i edytorskie oraz pojawiające się w kilku miejscach sformułowania żargonowe, nie umniejszają wysokiego poziomu całej rozprawy.

Prezentowane w rozprawie wyniki badań laboratoryjnych oraz medycznych badań klinicznych mają charakter interdyscyplinarny i obejmują prace z zakresu inżynierii materiałowej, instrumentalnych metod badań właściwości fizyko-strukturalnych materiałów oraz inżynierii biomedycznej. Potwierdzają ogólną wiedzę teoretyczną Autorki w obszarze metod badawczych w zakresie medycznych zastosowań funkcjonalizowanych struktur grafenowych. Świadczą również o umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej w tym specjalistycznym obszarze zastosowania zaawansowanych biomateriałów.

3. Konkluzja

Doktorantka poprawnie sformułowała problemy naukowe, istotne z punktu widzenia praktycznego zastosowania nowoczesnych biomateriałów w inżynierii tkankowej i terapii antynowotworowej i zaproponowała ich oryginalne rozwiązania. Biorąc pod uwagę powyższe fakty oraz wysoki poziom merytoryczny uzyskanych wyników, które były prezentowane na konferencjach naukowych oraz publikowane w czasopismach z interdyscyplinarnego obszaru nauk inżynieryjno-technicznych i medycznych (między innymi: International Journal of Nanomedicine, International Journal of Molecular Science, Nanomaterials, Materials Chemistry and Physics, Nanoscale Research Letters, Journal of Applied Physics, Applied Physics Letters, Optical Materials Express, Laser Physics, Acta Physica Polonica A, Bulletin of the Polish Academy of Science, Journal of Solid State Electrochemistry, Optics Express), rozprawę oceniam pozytywnie i nie mam wątpliwości, że zawarte w niej wyniki prac naukowych z obszaru technologii wytwarzania i badań fizyko-strukturalnych funkcjonalizowanych materiałów grafenowych stanowią istotny wkład Autorki w zakresie inżynierii materiałowej.

Rozprawę doktorską Pani Joanny Jagiełło oceniam jako spełniającą wymagania z nadmiarem.

Praca stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, potwierdza ogólną wiedzę teoretyczną Autorki w dyscyplinie naukowej inżynieria materiałowa oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej przez Kandydatkę.

Ostatecznie stwierdzam, że przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska mgr Joanny Jagiełło p.t. „Biomedyczny potencjał grafenu płatkowego”, spełnia wymagania określone w art. 13 ust. 1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dziennik Ustaw Nr 65, poz. 595, z późn. zm.) i wnioskuję o dopuszczenie jej do publicznej obrony.

prof. dr hab. inż. Zygmunt Mierczyk