



Polska Akademia Nauk

Instytut Podstawowych Problemów Techniki

02-106 Warszawa, ul. Pawińskiego 5b, FAX +22/8269815, Telefon centr. +22/8261281 +9, Dyrektor +22/8268911  
<http://www.ippt.gov.pl/>

Prof. dr hab. Paweł Łukasz Sajkiewicz  
Samodzielna Pracownia Polimerów i Biomateriałów

Warszawa, dnia 07 grudnia 2021

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr inż. Nehar Celikkin pt. „3D Printed Gelatin  
Methacrylate Scaffolds for Bone Tissue Engineering”  
napisanej pod kierunkiem  
promotora dr hab. inż. Wojciecha Świążzkowskiego, prof. PW**

Recenzja składa się z trzech części, w których przedstawiono kolejno - ocenę zasadności wyboru podjętej tematyki, analizę i ocenę rozprawy ze szczególnym uwzględnieniem publikacji ją stanowiących oraz końcową ocenę rozprawy (wnioski).

**1. Ocena wyboru podjętej tematyki**

Tematyka podjęta przez doktorantkę w cyklu publikacji stanowiących fundament prezentowanej rozprawy jest związana z hydrożelowymi rusztowaniami dla inżynierii tkanki kostnej, a w szczególności opracowaniem tego typu rusztowania z metakrylanu żelatyny techniką druku 3D. Biorąc pod uwagę rosnące zainteresowanie w skali światowej tematyki dotyczącej rusztowań hydrożelowych dla inżynierii tkankowej - medycyny regeneracyjnej, recenzent bardzo wysoko ocenia takie właśnie ulokowanie tematyki rozprawy, stwarzające możliwości opracowania innowacyjnego materiału dla regeneracji tkanki kostnej. Jest jednocześnie przekonany, że zakres podjętych badań, poczynając od optymalizacji metody formowania takich rusztowań, poprzez badania ich właściwości na poziomie fizykochemicznym aż po badania zachowania się takich materiałów zarówno w warunkach in-vitro jak i in-vivo na małym modelu zwierzęcym jest dobrze uzasadniony i wyczerpujący z perspektywy możliwych aplikacji klinicznych.

## 2. Analiza i ocena rozprawy oraz publikacji ją stanowiących.

Recenzowaną rozprawę doktorską stanowi cykl czterech publikacji o dobrej spójności tematycznej, z których jedna o charakterze pracy przeglądowej stanowi część wstępu, poprzedzającą wyniki własne, na które składają się kolejne trzy publikacje. Rozprawa bazując na czterech publikacjach, została uzupełniona rozdziałami dodatkowymi, nie będącymi publikacjami, w postaci dodatkowych rozdziałów poprzedzających przedstawienie wyników badań własnych, z których jeden dotyczy zagadnień inżynierii tkankowej kości, zaś dwa pozostałe są rozdziałami zawierającymi hipotezy badawcze i cel pracy oraz wnioski. Całość pracy jest spójna, dobrze napisana, wykazując dojrzałość doktorantki w obszarze stanowiącym przedmiot rozprawy doktorskiej.

Rozdział pierwszy, poprzedzający wyniki badań własnych, składa się z dwóch podrozdziałów, z których jeden dotyczy białek fibrylarnych zaś drugi - glikozaminoglikanów jako rusztowań komórkowych. Rozdział ten został opublikowany w czasopiśmie *Materials Science & Engineering, C*. Doktorantka przedstawia w nim w sposób kompleksowy i w pełni wyczerpujący zagadnienia dotyczące formowania rusztowań komórkowych z białek fibrylarnych oraz glikozaminoglikanów, stanowiących podstawowe składowe naturalnej macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM). Uzupełnieniem tej części rozprawy jest rozdział II dotyczący zagadnień inżynierii tkankowej kości. Stanowi on istotne uzupełnienie tej części pracy z uwagi na to, iż własne badania doświadczalne są skoncentrowane wokół potencjalnych aplikacji w obszarze tkanki kostnej.

Mgr inż. Nehar Celikkin w rozdziale III formułuje w sposób przejrzysty i zwarty cele rozprawy oraz hipotezę. Hipoteza została postawiona w sposób zdecydowanie praktyczny poprzez stwierdzenie, iż badany materiał hydrożelowy jest potencjalnie dobrym kandydatem do aplikacji w obszarze inżynierii tkankowej kości i dodatkowo może być skutecznie monitorowany badany w warunkach in-vivo poprzez zastosowanie zaproponowanych techniki badawczych. Mimo, iż jest to tylko stricte aplikacyjne postawienie hipotezy, zdecydowanie nie umniejsza to znaczenia i wartości niniejszej rozprawy.

Cykl trzech publikacji zawierających wyniki badań własnych, rozpoczyna praca "Gelatin Methacrylate Scaffold for Bone Tissue Engineering: The Influence of Polymer Concentration", w której autorka podejmuje próbę określenia wpływu stężenia polimeru na wybrane właściwości rusztowania, a mianowicie porowatość, wielkość porów, stopień spęcznienia oraz właściwości mechaniczne. Pokazuje ponadto w eksperymentach z wykorzystaniem komórek macierzystych przy wykorzystaniu szeregu starannie dobranych

metod eksperymentalnych, potencjał badanych materiałów hydrożelowych w odniesieniu do możliwości regeneracji tkanki kostnej. Praca zawiera przekonujące wyniki, starannie opisane w sposób przejrzysty i logiczny. W drugiej i trzeciej pracy, zatytułowanych "In Vitro and In Vivo Assessment of a 3D Printable Gelatin Methacrylate Hydrogel for Bone Regeneration Applications" oraz "Enhancing X-Ray Attenuation of 3D Printed Gelatin Methacrylate (GelMA) Hydrogels Utilizing Gold Nanoparticles for Bone Tissue Engineering Applications" zawierających wyniki badań własnych, mgr inż. Nehar Celikkin koncentruje się na zastosowaniu nowoczesnych technik diagnostycznych, pozwalających na ocenę układu implant-żywa tkanka w warunkach implantacji in-vivo oraz ex-vivo zarówno z perspektywy integracji z tkanką, jej stymulacji do procesów regeneracji jak i samej degradacji materiałowej. W pracy "In Vitro and In Vivo Assessment of a 3D Printable Gelatin Methacrylate Hydrogel for Bone Regeneration Applications" wykorzystuje w tym celu szereg nowoczesnych technik badawczych takich jak obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI) oraz tomografia komputerowa (CT oraz  $\mu$ CT) wsparte badaniami histologicznymi. Badania w warunkach in-vivo oraz ex-vivo uzupełnione zostały oceną zachowania się komórek macierzystych w warunkach in-vitro jak również pomiarami reologicznymi. Obie omawiane prace mają nieco podobny układ, z tym, że w pracy "Enhancing X-Ray Attenuation of 3D Printed Gelatin Methacrylate (GelMA) Hydrogels Utilizing Gold Nanoparticles for Bone Tissue Engineering Applications" zastosowana została jedynie tomografia komputerowa (CT i  $\mu$ CT), zaś w celu zwiększenia kontrastu doktorantka zastosowała dodatek w postaci nanocząstek złota. Uzyskane wyniki są interesujące i tworzą perspektywiczny pomost w kierunku aplikacji klinicznych.

Recenzent chciałby podkreślić w kontekście pozytywnym, iż w każdej z prac przedstawiających wyniki badań własnych, doktorantka przedstawiła metody statystyczne stosowane w analizie uzyskanych wyników. Jest to godne podkreślenia, biorąc pod uwagę, iż nie jest to, niestety, praktyka powszechna.

Podsumowując publikacje wchodzące w skład cyklu stanowiącego rozprawę doktorską, recenzent generalnie dobrze ocenia poziom prac doświadczalnych prowadzonych przy wykorzystaniu szerokiej gamy starannie dobranych metod badawczych, adekwatnych w odniesieniu do stawianych celów. Wszystkie prace mgr inż. Nehar Celikkin wchodzące w skład cyklu zostały opublikowane w renomowanych czasopismach o wysokich i bardzo wysokich współczynnikach wpływu (wskaźniki IF).

Przechodząc do podsumowania publikacji wchodzących w skład cyklu z perspektywy bardziej formalnej, należy zauważyć, że wszystkie publikacje wchodzące w skład cyklu, są wielo-autorskie. Taka wielo-autorskość nie jest bynajmniej wadą, a wręcz przeciwnie - jest czymś zupełnie naturalnym i pozytywnym, wynikającym z potrzeby wszechstronnych badań przy wykorzystaniu różnorodnych technik badawczych. Istotne jest, że mgr inż. Nehar Celikkin jest pierwszą autorką we wszystkich publikacjach wchodzących w skład cyklu doktorskiego, a Jej rola w tych publikacjach jest wiodąca, co jednoznacznie wynika z dodatkowych opisów udziału poszczególnych autorów w każdej z publikacji, przedstawionych przez doktorantkę. Poniżej zestawiono najważniejsze uwagi krytyczne, zarówno z perspektywy formalnej jak i merytorycznej.

Przechodząc do uwag krytycznych, recenzent zauważa, iż spośród trzech prac, zawierających wyniki badań własnych stanowiących podstawę prezentowanej rozprawy, w rzeczywistości opublikowane zostały dotychczas dwie z nich, zaś praca "In Vitro and In Vivo Assessment of a 3D Printable Gelatin Methacrylate Hydrogel for Bone Regeneration Applications", zgodnie z zapisem w rozprawie została wysłana do czasopisma "Biomedical Materials", a nie jest jeszcze opublikowana. Spośród uwag stricte merytorycznych, najważniejsze z nich są następujące. W pracy dotyczącej wpływu stężenia polimeru na wybrane właściwości badanego układu hydrożelowego doktorantka mogłaby się pokusić o ilościowe oszacowanie gęstości usieciowania na podstawie wykonanych pomiarów stopnia spęcznienia, co wniosłoby element stricte ilościowy do wykonanych badań. Ponadto, wykorzystanie tylko dwóch stężeń polimeru w prowadzonych badaniach wpływu stężenia polimeru na właściwości badanego układu hydrożelowego daje bardzo ograniczoną perspektywę oceny wpływu tego stężenia. Z kolei w pracy "In Vitro and In Vivo Assessment of a 3D Printable Gelatin Methacrylate Hydrogel for Bone Regeneration Applications" doktorantka zauważa, iż ocena degradacji materiału przy wykorzystaniu zastosowanych technik nie jest łatwa i nie daje jednoznacznej, ilościowej oceny degradacji. Dlatego też, recenzent uważa, iż byłoby korzystne uzupełnienie wykonanych badań o badania degradacji w warunkach modelowych w płynie fizjologicznym. Oczywiście, wiadomym jest, że kinetyka degradacji w warunkach żywego organizmu i w warunkach modelowych w płynie fizjologicznym może być wyraźnie różna, mimo to, wyniki takie, przy świadomości możliwych różnic pomiędzy warunkami modelowymi i in vivo, stanowiłyby dobre tło do trudnego w obrazowaniu procesu degradacji w warunkach in vivo. Ostatnią kwestią, na którą chciałby zwrócić recenzent, jest brak wyraźnego uzasadnienia użycia metakrylanu żelatyny

jako badanego układu hydrożelowego. Optymalnym miejscem dla takiego uzasadnienia byłby rozdział III, przedstawiający cele, hipotezę i zakres pracy.

Dotychczasowy, całościowy dorobek doktorantki, recenzent ocenia bardzo dobrze. Według zestawienia zamieszczonego w rozprawie, stanowi go 15 publikacji w czasopismach naukowych i streszczeń konferencyjnych, w większości opublikowanych w czasopismach z tzw. listy filadelfijskiej.

### **3. Wniosek końcowy**

Recenzent ocenia, iż mgr inż. Nehar Celikkin w przedłożonej rozprawie doktorskiej zrealizowała obszerny i interesujący, a zarazem tematycznie spójny, program badawczy. Uzyskane wyniki są bez wątpienia oryginalne i zawierają istotne elementy nowatorskie. Recenzent bez najmniejszych wątpliwości wyraża swoją bardzo pozytywną ocenę przedstawionej rozprawy doktorskiej. Spełnia ona wymogi sformułowane w artykuale 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65 poz. 595 z późniejszymi zmianami) i recenzent wnosi do Rady Naukowej Dyscypliny Inżynierii Materiałowej Politechniki Warszawskiej o dopuszczenie mgr inż. Nehar Celikkin do kolejnych etapów postępowania kwalifikacyjnego i do publicznej dyskusji na temat rozprawy

Prof. dr hab. Paweł Łukasz Sajkiewicz

