

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr. inż. Adriana Domińskiego pt. „pH czułe systemy kontrolowanego uwalniania związków biologicznie aktywnych”

Przedstawione w recenzowanej pracy wyniki nawiązują do tematyki badań promotora rozprawy prof. dr hab. Piotra Kurcoka, który od lat zajmuje się chemią polimerów. Najogólniej tematem pracy Doktoranta są problemy chemoterapii nowotworów wspomaganą polimerowymi materiałami pozwalającymi na uwalnianie leku kontrolowane poziomem pH.

Chemioterapia nowotworów stanowi wciąż nierozwiązany problem współczesnej medycyny i farmacji. Jednym z istotnych zagadnień obecnych badań w tym zakresie jest niska biodostępność leku w obszarze objętym zmianami komórkowymi. Poza szeregiem ważnych właściwości farmakologicznych kluczowy dla uzyskania efektu terapeutycznego jest transport leku (drug delivery) do takiego obszaru. Najogólniej tematem pracy Doktoranta jest opracowanie nowych strategii skutecznych terapii przeciwnowotworowych opartych na polimerowych nośnikach przenoszenia i uwalniania leku. Z założenia nośniki takie powinny być inteligentnymi materiałami funkcjonalnymi o wysokiej selektywności penetracji guzów zapewniającymi wysoką akumulacją leku w obszarach objętych zmianami nowotworowymi. Materiały te powinny zapewnić selektywną toksyczność leku wobec komórek nowotworach przy niskiej toksyczności wobec komórek nieobjętych zmianami chorobowymi. Komórki nowotworowe wykazują szereg cech charakterystycznych. Są to poziom pH niższy zarówno wewnątrz jak i na zewnątrz takich komórek, podwyższony poziom glutationu oraz reaktywnych form tlenu (tzw. ROS), hipoksja, zmiany ekspresji specyficznych enzymów itp. Niektóre z w/w markerów wykorzystane zostały do projektowania opisanych w literaturze nośników leków. W swoich badaniach Autor wybiera pH jako marker kontrolujący transport i uwalnianie leku. Poza innymi zaletami wydaje się on dla chemika szczególnie ciekawy ponieważ zapewnia relatywnie proste projektowanie nośnikowych polimerów.

Pracę otrzymałem w postaci typowej dla rozprawy doktorskiej. Manuskrypt liczy 174 strony. Składa się z wprowadzenia, przeglądu literatury, omówienia celów badawczych, dyskusji wyników badań własnych, części doświadczałnej, wniosków końcowych oraz spisu literatury. Autor cytuje 315 pozycji literaturowych.

Na stronie 60-61 Doktorant formułuje cel pracy, którym jest opracowanie nowych układów kontrolowanego uwalniania substancji biologicznie aktywnej (tzn. leku, bo każdą substancję o znanym profilu aktywności biologicznej nazwać możemy lekiem). Przedmiotem badań czyni przy tym micelle i supramolekularne hydrożele tworzone przez PEGyłowane kopolimery odpowiednio poli([R,S]-3-hydroksymaślanu oraz poliwęglany alifatyczne. Ponieważ jako marker kontrolujący uwalnianie leku Doktorant zaplanował poziom pH, do struktury kopolimeru nośnika wprowadza wiązania chemiczne stabilne w warunkach fizjologicznego pH, natomiast ulegające hydrolizie w kwaśnym pH. Pod wpływem obniżenia pH typowego dla nowotworu nośniki takie powinny uwalniać enkapsułowane leki. Jako modelowe leki wykorzystuje glikokoniugaty 8-hydroksychinoliny. W pracy opisuje przy tym zarówno syntezę jak i charakterystykę nowych kopolimerów oraz badania właściwości fizykochemicznych otrzymanych z nich nośników leków, jak i badania komórkowe systemów uwalniania bez leku oraz ich adduktów z lekami. Oba projektowane efekty, czułość na pH oraz glikokoniugacja, powinny wzmacniać specyficzną selektywność wobec komórek nowotworowych zgodnie z regułą Wartburga.

W części literaturowej opisuje problemy związane z systemami kontrolowanego transportu i uwalnianie leku, w szczególności systemami polimerowymi, polimerowymi nanocząstkami wykorzystywanymi jako takie nośniki, systemami celowanymi pasywnie i aktywnie, różnymi bodźcami aktywującymi takie systemy a w końcu chemią omawianych nośników, cyklodekstryn, supramolekularnych hydrożeli typu gość-gospodarz oraz biodegradowalnych poliestrów i poliwęglanów.

Kluczowym rozdziałem jest omówienie wyników badań umieszczone na str. 62-129. W szczególności Doktorant z sukcesem zaprojektował metody syntezy kopolimerów (etero-estrów), kopolimerów (etero-węglanów) i kopolimerów (etero-węglano-estrów) zawierających w strukturze wiązania hydrazonowe lub ketalowe, tak aby były one stabilne w warunkach fizjologicznych, natomiast w środowisku kwaśnym typowym dla nowotworu ulegały hydrolizie. Doktorant poddał badaniom właściwości fizykochemiczne otrzymanych nośników oraz ocenił ich użyteczność w zastosowaniach biomedycznych w warunkach *in vitro*. Jako szczególne osiągnięcie Autor wymienia opisanie po raz pierwszy w literaturze naukowej układ glikokoniugatu skojarzony z nośnikiem o uwalnianiu leku pod wpływem kontrolowanego pH. Najważniejszym wynikiem

recenzowanej pracy jest wykazanie, że zaprojektowane i otrzymane przez Doktoranta układy transportowe leków pozwalają na osiągnięcie efektów terapeutycznych typowych dla badanych wolnych leków, stosując mniejsze dawki leku, co może ograniczać skutki uboczne terapii.

Powyżej w największym skrócie omówiłem badania zrealizowane przez Doktoranta w ramach recenzowanej pracy doktorskiej. Pracę oceniam bardzo wysoko, to interesujące studium które mieści się w najnowszych trendach chemii medycznej. Widać przy tym chemiczny profesjonalizm Doktoranta, który biegle posługuje się metodami syntezy i analizy układów polimerowych (opisane na stronach 147-149). O wysokiej wartości pracy świadczy także dorobek Doktoranta, który w zakresie związanym z pracą jest współautorem czterech publikacji badawczych oraz dwóch przeglądowych w renomowanych czasopismach naukowych, *Polymers* **2019**, *11*(7), 1221; *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2020**, *154*, 317; *Pharmaceutics* **2022**, *14*(2), 290; Supramolecular Hydrogel based on α -Cyclodextrin and pH-responsive Micelles for Sustained Co-delivery of 8-Hydroxyquinoline Glycoconjugates and Doxorubicin, *Pharmaceutics* **2022**, *14*, 2490, *Materials* **2020**, *13*(1), 133; *Polymers* **2020**, *12*(12), 2890). We wszystkich tych pracach jest pierwszym autorem. Poza w/w publikacjami jest on współautorem dalszych 6 prac. Jest także współautorem 14 ustnych i posterowych komunikatów prezentowanych na konferencjach krajowych i międzynarodowych. Sumaryczny IF prac Doktoranta wynosi 52, liczba cytowań 64, indeks H, 5. Praca finansowana była grantem NCN NCN 2015/17/B/ST5/01086 „Wstrzykiwalny biodegradowalny system lokalnego kontrolowanego uwalniania leków sieciowany supramolekularnie *in situ*”. Doktorant odbył także dwa kilkumiesięczne staże zagraniczne (Niemcy, Włochy) w ramach projektu Marie Skłodowska-Curie Research and Innovation Staff Exchange H2020-MSCA-RISE.

Ciekaw jestem, czy prowadzone są ewentualne dalsze badania w kierunku aplikacyjnym. Pomimo wielu prób nanotechnologie wciąż nie znajdują tak szerokich aplikacji w medycynie, jak można by się spodziewać. Ponieważ wiele z publikacji Doktoranta ukazało się jako publikacje wydawnictw MDPI chciałbym aby w trakcie obrony Doktorant krótko przedstawił kontrowersje dotyczące wydawnictwa MDPI. Spodziewam się obrony MDPI. Odpowiednie materiały znaleźć można na łamach Forum Akademickiego (druga połowa roku 2022).

Pod względem konstrukcji praca napisana jest w sposób przemyślany i ciekawy. Jej wartość nieco obniża język, który zbyt dosłownie przekłada angielszczyznę oryginalnych opracowań na język polski. Już sam tytuł może być tego przykładem. „*pH-czule systemy kontrolowanego*

uwalniania związków biologicznie aktywnych” to kalka angielskiego pH-responsive (...). Dobrze brzmi w angielskiej funkcji przymiotnikowej rzeczownika pH. Po polsku można tytuł sformułować znacznie zgrabniej np. „*Systemy transportu leków z uwalnianiem kontrolowanym poziomem pH*” lub jeszcze lepiej: „*Projektowanie i synteza polimerowych nośników transportu leków z uwalnianiem kontrolowanym poziomem pH*”. Językowych lapsusów podobnego typu jest w pracy bardzo dużo. Często nie jest jasne co Autor ma na myśli. Na przykład „*Współcześnie stosowane konwencjonalne metody podawania leków wykorzystują w niewielkim stopniu swoje możliwości terapeutyczne*”. Czy oznacza to *możliwości terapii*? Najpewniej Autorowi chodzi o coś zupełnie innego, mianowicie: *Współcześnie stosowane konwencjonalne metody podawania leków tylko w niewielkim stopniu wykorzystują potencjał terapeutyczny leków* (leków a nie terapii). Niezgrabny jest także dopełniacz liczby mnogiej *micel*. Osobiście preferowałbym *miceli* jak podaje pl.wiktionary.org/wiki/micela.

Przedstawiłem powyżej bardzo skrótowo atuty i mankamenty recenzowanej pracy. Stanowi ona głęboko przemyślane studium projektowania nowych metod celowanej chemoterapii nowotworów, stanowiąc istotną innowację oraz ważny wkład w chemię polimerowych nośników transportu leków kontrolowanych poziomem pH. Biodostępność i transport leku są kluczowym zagadnieniem farmacji. To właśnie zrozumienie tych problemów znacząco poprawiło efektywność projektowania molekularnego. Prosta heurystyka sformułowana w postaci reguły Lipinskiego przemodelowała współczesną farmację. Poziom merytoryczny pracy pana Domińskiego z pewnością znacznie przekracza wymagania standardowo przyjęte dla doktoratu. To nie tylko perfekcyjnie przeprowadzone doświadczenia opisane w publikacjach, w których jest pierwszym autorem, lecz także wielokrotnie cytowania tych publikacji. Oznacza to, że wyniki badań okazują się przydatne dla innych grup badawczych. Na podkreślenie zasługują też doświadczenia zdobyte w stażach zagranicznych. **W sumie uważam, że warto rozważyć wyróżnienie pracy.** Z wyróżniającym poziomem merytorycznym klóci się nieco język pracy, ale mimo wszystko, stawiam treści ponad formę. Jako pokutę zaleciłbym Doktorantowi lekturę fascynującego podręcznika sztuki pisania, Steven Pinker, Piękny styl, Smak Słowa 2015.

Podsumowując, uważam, że przedstawiona mi do recenzji praca doktorska spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim przez ustawę Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 20 lipca 2018 r. (Dz. U. z 2018 poz. 1668 z późn. zm)., w związku z czym wnoszę o

dopuszczenie pana mgr. inż. Adriana Domińskiego do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora.

Jarosław Polański