



Łódź, 01.12.2020 r.

**WYDZIAŁ BIOLOGII  
i OCHRONY  
ŚRODOWISKA**

Uniwersytet Łódzki

prof. dr hab. Maria Bryszewska  
Kierownik Katedry Biofizyki Ogólnej

Recenzja pracy doktorskiej mgr inż. Aleksandry Szuplewskiej

**„Badanie aktywności biologicznej i potencjalnych właściwości przeciwnowotworowych  
dwuwymiarowych materiałów z grupy MXene”**

Promotor pracy: prof. dr hab. inż. Michał Chudy

W swojej rozprawie doktorskiej mgr inż. Aleksandra Szuplewska zajęła się badaniem właściwości cytotoksycznych oraz przeciwnowotworowych *in vitro* nowej grupy dwuwymiarowych węglików i azotków lekkich metali przejściowych tytanu, niobu i wanadu, czyli tzw. faz MXenes o ogólnej strukturze  $M_{n+1}X_nT_x$ , gdzie M to atom metalu przejściowego (Ti, V lub Nb), X atom węgla lub azotu ( $n=1-4$ ), T zaś to atom powierzchniowy. Materiały z tej grupy związków zostały zsyntezowane i opisane około 9 lat temu i zaczęły być intensywnie badane ze względu na swoje unikatowe właściwości, takie jak szeroka możliwość modyfikacji powierzchni, wysokie przewodnictwo elektryczne oraz efektywna konwersja promieniowania elektromagnetycznego z zakresu bliskiej podczerwieni w ciepło (zjawisko fototermii). MXenes występują zazwyczaj w formie wielowarstwowych proszków lub roztworów koloidalnych pojedynczych płatków i początkowo najintensywniej były badane ich właściwości optyczne, w szczególności związane z możliwością magazynowania energii. Obecnie szczególne zainteresowanie budzą właściwości biomedyczne tych związków, takie jak ich właściwości antybakteryjne, tworzenie reaktywnych form tlenu, bio-obrazowanie czy zastosowanie w charakterze czynników terapeutycznych, biosensorów lub czynników kontrastujących w tomografii komputerowej.



I właśnie badanie właściwości biomedycznych MXenes, ich interakcji z komórkami prawidłowymi i nowotworowymi, stało się głównym zagadnieniem badanym przez Doktorantkę i, tak jak wspomniałam na wstępie, szczególnie zainteresowały Ją właściwości cytotoksyczne i przeciwnowotworowe tych materiałów.

We wstępie do swojej rozprawy doktorskiej Doktorantka wprowadza czytelnika w problematykę podjętych badań, nakreśla cel ich prowadzenia oraz stawia 6 hipotez badawczych. Badane przez Doktorantkę zagadnienia są podzielone na 2 grupy:

1. cytotoksyczność i opis mechanizmu działania wybranych materiałów z grupy MXenes w stosunku do komórek ludzkich;
2. opracowanie procedury *in vitro* terapii fototermicznej z zastosowaniem tych materiałów.

Uzyskane wyniki są dokładnie przedstawione i zilustrowane nie tylko w autoreferacie, ale przede wszystkim w dziewięciu opublikowanych artykułach naukowych, które stanowią podstawę ubiegania się o stopień doktora.

Do badań zostały wzięte następujące fazy MXenes:  $Ti_3C_2$ ,  $Ti_2C$ ,  $Ti_2N$ ,  $V_2C$ ,  $Nb_2C$  i  $Nb_4C_3$ , z których najpełniej została zbadana faza  $Ti_3C_2T_x$  w oddziaływaniu z czterema liniami komórkowymi: prawidłowymi i nowotworowymi komórkami płuc i skóry człowieka. Materiał ten został również przebadany po modyfikacji powierzchni dwoma związkami o dużej aktywności biologicznej – kolagenem i poli-L-lizyną, która to modyfikacja zmienia ładunek powierzchniowy materiału z ujemnego na dodatni. Nie do końca zgadzam się ze stwierdzeniem Doktorantki, że: „Przeprowadzone przeze mnie badania wykazały, iż zmiana ładunku powierzchniowego badanego materiału 2D z ujemnego na dodatni wpływa na obniżenie efektu cytotoksycznego względem komórek prawidłowych, co jest zgodne z postawioną hipotezą (H5)”. Zazwyczaj obserwuje się efekt odwrotny, tzn. nanocząstki posiadające na powierzchni ładunek dodatni są bardziej toksyczne w stosunku do komórek.

Biorąc do badań materiały zawierające inny niż tytan atom X – wanad i niob – Doktorantka ustaliła, że atom X ma jedynie niewielki wpływ na charakter oddziaływań między MXenes a komórkami, natomiast znaczenie mają takie parametry jak skład chemiczny, stechiometria, metoda syntezy, w wyniku której na powierzchni badanego materiału lokalizują się różne grupy powierzchniowe, i rozmiar badanych nanomateriałów. Ważnym ustaleniem Doktorantki



było stwierdzenie, że komórki nowotworowe łatwiej ulegają destrukcji w oddziaływaniach z MXenes niż komórki prawidłowe, prawdopodobnie w wyniku zwiększonego stresu oksydacyjnego i selektywności badanych materiałów wobec komórek nowotworowych. Dawałoby to szansę na ich praktyczne wykorzystanie w terapii przeciwnowotworowej, jako związków działających *per se*. W tym miejscu przydałby się jednak pogłębiona analiza porównawcza komórek zdrowych i zmienionych nowotworowo, w szczególności właściwości ich błon, które to właściwości w istotnym stopniu wpływają na charakter oddziaływań (np. transport do wnętrza) z nanocząstkami.

W drugiej części pracy Doktorantka postanowiła sprawdzić możliwość wykorzystania badanych struktur w terapii fototermicznej, wykorzystując fakt, iż badane MXenes charakteryzują się wysoką wydajnością konwersji energii elektromagnetycznej w energię cieplną. Wykorzystanie tego zjawiska prowadzi do powstania hipertermii, co uwrażliwia naświetlane komórki na następne działanie promieniowania X, powodując możliwość zastosowania mniejszych dawek w terapii radiacyjnej nowotworów. Największą wartość współczynnika efektywności konwersji fototermicznej spośród badanych materiałów wykazywał węgiel tytanu opłaszczony PEG ( $Ti_2C_3$ -PEG), który jednak nie wykazał selektywnej fototoksyczności w stosunku do komórek nowotworowych.

Nie jest rolą recenzenta szczegółowe omawianie uzyskanych przez Doktorantkę wyników, lecz ich ocena. W mojej opinii uzyskane przez Doktorantkę wyniki stanowią bardzo cenne rozwinięcie istniejącej, dość jeszcze skąpej, literatury przedmiotu. Budzą zaufanie, bo zostały uzyskane komplementarnymi technikami badawczymi, we współpracy z naukowcami polskimi i zagranicznymi zajmującymi się tą tematyką. Przynajmniej przed publikacją zostały opublikowane w bardzo dobrych periodykach naukowych, o dużej sile oddziaływania (IF) i wysokiej punktacji na liście MNiSW czasopism, co gwarantuje ich wysoką jakość.

Autoreferat jest bardzo starannie opracowany pod względem edytorskim, poprawny językowo, praktycznie pozbawiony tzw. literówek. Wykresy są jasne, czytelne, podkreślenia w tekście umożliwiają zauważenie najbardziej istotnych wyników.

Podsumowując uważam, że praca spełnia wszystkie wymagania stawiane rozprawom naukowym na stopień naukowy doktora nauk chemicznych, zwracam się więc do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Chemiczne Politechniki Warszawskiej z prośbą o jej przyjęcie i

dopuszczenie mgr inż. Aleksandry Szuplewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie w pełni doceniając nowatorskie osiągnięcia Doktorantki, Jej dorobek naukowy, jakość i wartość naukową wykonanych prac oraz jakość i profesjonalizm opracowania rozprawy, wnioskuję o wyróżnienie jej stosowną nagrodą.

KIEROWNIK  
KATEDRY BIOFIZYKI OGÓLNEJ UE  
*Bryszewska*  
prof. zw. o. hab. Maria Bryszewska