

Prof. dr hab. n. farm.inż. Małgorzata Grembecka
Katedra i Zakład Bromatologii
Wydział Farmaceutyczny
Gdański Uniwersytet Medyczny
80-416 Gdańsk
Al. Gen. J. Hallera 107

Gdańsk, dn. 05.02.2025 r.

Recenzja

pracy doktorskiej Pani mgr Mariki Grodzickiej

pt.: „Charakterystyka biofizyczna i ocena właściwości biologicznych polifenolowych dendrymerów modyfikowanych kwasem kawowym”

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska została wykonana w ramach Szkoły Doktorskiej BioMedChem Uniwersytetu Łódzkiego i Instytutów Polskiej Akademii Nauk w Łodzi pod kierunkiem Pana prof. dr hab. Maksima Ionov. Promotorem pomocniczym rozprawy była dr hab. Sylwia Michlewska.

Dendrymery stanowią rozgałęzione struktury o precyzyjnie kontrolowanej budowie, które znajdują szerokie zastosowanie w naukach biologicznych, farmaceutycznych i medycynie. Dzięki swojej unikalnej strukturze, dużej liczbie grup funkcjonalnych oraz zdolności do tworzenia stabilnych kompleksów z różnorodnymi cząsteczkami, stanowią one atrakcyjną platformę dla dostarczania leków, terapii genowej oraz jako nośniki bioaktywnych substancji. Jednym z obiecujących kierunków badań jest wykorzystanie dendrymerów modyfikowanych związkami o właściwościach biologicznych, takimi jak polifenole. Kwas kawowy, należący do tej grupy, wykazuje silne działanie antyoksydacyjne, przeciwzapalne i przeciwnowotworowe, co czyni go interesującym kandydatem do funkcjonalizacji nanostruktur.

Z tego też względu uważam, że tematyka pracy doktorskiej Pani mgr Mariki Grodzickiej została trafnie dobrana i ma istotne znaczenie nie tylko z perspektywy badań podstawowych, ale również potencjalnych zastosowań praktycznych.

Podstawę rozprawy doktorskiej stanowi cykl czterech, powiązanych tematycznie prac naukowych, opublikowanych w latach 2022–2024 w renomowanych, recenzowanych

czasopismach anglojęzycznych: *Sustainable Materials and Technologies*, *Scientific Reports*, *Chemistry and Physics of Lipids* oraz *International Journal of Pharmaceutics*. Łączny wskaźnik wpływu (IF) tych publikacji wynosi 21,1, a ich punktacja według MEiN to 540.

Na szczególne uznanie zasługuje fakt, że wszystkie prace wchodzące w skład rozprawy znajdują się na liście *Journal Citation Reports*, co świadczy o ich wysokiej jakości i znaczeniu w środowisku naukowym. Dodatkowo, zamieszczone w pracy oświadczenia współautorów jednoznacznie wskazują na wiodącą rolę Autorki w realizacji badań, co potwierdza także jej pierwsza pozycja na liście autorów.

Warto podkreślić, że badania wchodzące w skład rozprawy doktorskiej zostały zrealizowane w ramach międzynarodowych projektów badawczych współfinansowanych przez NCN w ramach konkursów „Beethoven Life I UMO-2018/31/F/NZ5/03454 “NP-HALE” (2020-2024) oraz M-ERA.NET UMO-2018/30/Z/NZ1/00911 „NanoTENDO” (2019-2024). Ponadto, Doktorantka brała udział w wymianie bilateralnej PL-SK, współfinansowanej przez NAWA (PPN/BIL/2018/1/00150/U/00001 oraz realizowała projekt „Miniatura7” (2023/07/X/NZ7/00026, 2023-2024).

Cykl publikacji poprzedza opis liczący 27 stron, który obejmuje między innymi wykaz skrótów, wprowadzenie, cele pracy, hipotezę badawczą, charakterystykę materiału badawczego oraz zastosowanych metod, omówienie prac składających się na rozprawę doktorską, wnioski, streszczenia w języku polskim i angielskim, piśmiennictwo oraz dorobek naukowy Doktorantki. Dołączony do publikacji wstęp, mimo zwięzłości, świadczy o głębokim zrozumieniu tematyki badań przez Autorkę. Wszystkie elementy pracy zostały przedstawione w sposób klarowny i staranny. Rozprawa jest napisana językiem poprawnym i przystępnym, bez istotnych błędów edytorskich czy redakcyjnych. W pracy uwzględniono 38 pozycji aktualnego piśmiennictwa.

Głównym celem pracy doktorskiej była biofizyczna charakterystyka polifenolowych dendrymerów karbokrzemowych pierwszej generacji, które w swojej strukturze zawierają kwas kawowy oraz glikol polietylenowy (PEG). Ponadto, Doktorantka przeprowadziła kompleksową ocenę właściwości biologicznych tych nanostruktur, analizując ich aktywność

przeciwwutleniającą, cytotoksyczność, interakcje z błonami biologicznymi oraz białkami osocza, a także możliwość zastosowania jako nośniki terapeutycznego siRNA. Cel badawczy został sformułowany w sposób klarowny i spójny, a zastosowane materiały oraz metody badawcze cechują się wysokim poziomem merytorycznym i nie budzą zastrzeżeń. Wyjaśnienia wymagałyby tylko kwestia uzyskania przez Doktorantkę zgody komisji bioetycznej na przeprowadzenie badań z wykorzystaniem materiału pochodzącego od zdrowych dawców. Jednocześnie przeprowadzone badania eksperymentalne obejmują liczne elementy nowatorskie, co podkreśla oryginalność i znaczenie naukowe uzyskanych wyników.

Pierwsza publikacja w ramach cyklu, zamieszczona w czasopiśmie *Sustainable Materials and Technologies* (2020), dotyczy syntezy karbokrzemowych dendrymerów polifenolowych oraz ich charakterystyki biofizycznej, a także analizy cytotoksyczności. Przeprowadzone badania wykazały, że dendrymery niezawierające PEG charakteryzują się wyższym potencjałem zeta w porównaniu do ich odpowiedników zawierających PEG. Jednocześnie zaobserwowano, że analizowane dendrymery wykazują stosunkowo niską cytotoksyczność względem fibroblastów oraz komórek raka płuca. Ponadto udowodniono, że dendrymery zawierające reszty kwasu kawowego przejawiają istotną aktywność przeciwwutleniającą, chroniąc erythrocyty przed hemolizą oksydacyjną, a także ograniczając produkcję reaktywnych form tlenu (ROS) indukowaną przez AAPH w ludzkich fibroblastach.

W kolejnej pracy wchodzącej w skład cyklu autorka rozprawy doktorskiej skupiła się na analizie zdolności dendrymerów polifenolowych do interakcji z albuminą ludzką. Eksperymentalne wyniki wskazują, że badane dendrymery polifenolowe oddziałują z albuminą surowicy ludzkiej, wywołując niewielkie zmiany w strukturze drugorzędowej białka. Zjawisko to zależy od obecności reszt kwasu kawowego oraz grup PEG w strukturze nanocząstek.

Trzecia z prac koncentruje się na mechanizmach interakcji badanych dendrymerów z błonami lipidowymi, które zostały przygotowane zarówno z lipidów syntetycznych, jak i izolowane z erythrocytów krwi obwodowej. Przeprowadzone analizy wykazały, że kompleksowanie liposomów z dendrymerami prowadziło do zmian w ich kształcie oraz strukturze. Ponadto obecność dendrymerów modyfikowała ładunek powierzchniowy liposomów, co sugeruje, że

interakcje między tymi nanocząstkami a błonami lipidowymi mają w dużej mierze charakter elektrostatyczny. Dodatkowo stwierdzono, że dendrymery zawierające PEG w mniejszym stopniu wpływały na sztywność błony lipidowej w porównaniu do nanocząstek pozbawionych PEG.

Ostatnia z prac doświadczalnych dotyczyła analizy zdolności dendrymerów polifenolowych do tworzenia kompleksów z proapoptotycznymi siRNA. Dodatkowo oceniono skuteczność przeciwnowotworowego działania kompleksów dendrymer/siRNA wobec komórek A549, niedrobnokomórkowego raka płuca. Przeprowadzone badania wykazały, że wszystkie testowane dendrymery nie tylko efektywnie wiązały siRNA, lecz także zapewniały jego ochronę przed degradacją w obecności nukleaz. Ponadto stwierdzono, że proapoptotyczne siRNA, wprowadzone do komórek nowotworowych linii A549 przy użyciu dendrymerów polifenolowych, inicjuje proces apoptozy.

Praca jest zwięzła, zrozumiała, a nieliczne błędy czy usterki edytorskie w żadnym stopniu nie wpływają na ogólną bardzo wysoką ocenę dysertacji. Należy podkreślić nowatorski charakter przeprowadzonych badań oraz ich istotny potencjał naukowy, który może przyczynić się do rozwoju nowych kierunków badawczych w obszarze nauk biologicznych.

Biorąc pod uwagę, że przedstawione wyniki zostały już opublikowane, co wiązało się z koniecznością uzyskania pozytywnych opinii recenzentów, chciałabym jedynie zapytać o motywację stojącą za wyborem testów antyoksydacyjnych zastosowanych przez Doktorantkę. Jakiekryteria decydowały o ich doborze? Dodatkowo, jakie modyfikacje strukturalne dendrymerów mogłyby jeszcze bardziej poprawić ich właściwości biologiczne?

Oprócz przedstawionej do oceny dysertacji, należy także docenić naukową aktywność Doktorantki. Jest ona współautorką dziewięciu publikacji naukowych, których łączny współczynnik oddziaływania (Impact Factor), uwzględniając prace składające się na cykl doktorski, wynosi 41,592, co przekłada się na 1030 punktów MEiN.

Warto również podkreślić zaangażowanie Doktorantki w działalność konferencyjną oraz popularyzację nauki. Pani Marika Grodzicka jest współautorką 4 doniesień plakatowych. Istotnym aspektem jej działalności jest udział w sześciu projektach badawczych o zasięgu

krajowym i międzynarodowym, w tym w czterech jako wykonawca. Ponadto odbyła cztery zagraniczne staże naukowe: na Łotwie, dwukrotnie na Słowacji oraz w Hiszpanii. Dwukrotnie uzyskała stypendium wyjazdowe na konferencję międzynarodową oraz stypendium na realizację stażu naukowego w Łotewskim Centrum Badań i Studiów Biomedycznych w Rydze. Dorobek naukowy Doktorantki został doceniony przez władze Uniwersytetu Łódzkiego, czego wyrazem jest przyznanie jej I nagrody naukowej Rektora dla doktorantów szkół doktorskich za osiągnięcia w zakresie badań naukowych, publikacji oraz umiędzynarodowienia kształcenia (2024). Dodatkowo Doktorantka aktywnie uczestniczyła w popularyzacji nauki poprzez prowadzenie warsztatów, wykładów i zajęć promujących wiedzę biologiczną. Współprowadziła także zajęcia w ramach przedmiotu „Fizyka z elementami biofizyki” na kierunku biologia. Jest członkiem Polskiego Towarzystwa Biofizycznego oraz Polskiego Towarzystwa Biochemicznego.

Podsumowując, niniejsza dysertacja zasługuje na wysoce pozytywną ocenę ze względu na istotne znaczenie zarówno poznawcze, jak i praktyczne przedstawionych badań. Rozprawa doktorska Pani mgr Mariki Grodzickiej stanowi przykład pracy wnoszącej istotny wkład w rozwój nauki, obejmującej oryginalnie sformułowane i starannie zaplanowane zagadnienie badawcze. Doktorantka wykazała się rozległą wiedzą teoretyczną w dyscyplinie nauk biologicznych oraz kompetencjami w zakresie samodzielnego prowadzenia badań i interpretacji uzyskanych wyników. Realizacja projektu badawczego wymagała od niej dużego zaangażowania, determinacji oraz rozwiniętych umiejętności analitycznych. Na szczególne uznanie zasługuje jej ostrożne i wnikliwe rozumowanie, prowadzące do poprawnych, dobrze uzasadnionych wniosków, odznaczających się wysokim poziomem samokrytycyzmu naukowego.

Przedłożona do oceny rozprawa doktorska Pani mgr Mariki Grodzickiej pt. **„Charakterystyka biofizyczna i ocena właściwości biologicznych polifenolowych dendrymerów modyfikowanych kwasem kawowym”** w pełni spełnia wymagania ustawowe stawiane pracom doktorskim w świetle art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2023 r. poz. 742). **Wobec tego mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Komisji Uniwersytetu Łódzkiego ds. Stopni Naukowych w**

dyscyplinie nauki biologiczne wniosek o dopuszczenie Pani mgr Mariki Grodzickiej do dalszych etapów postępowania doktorskiego.

Rozprawa doktorska Pani mgr Mariki Grodzickiej wyróżnia się istotnym wkładem w rozwój nauki, zarówno pod względem nowatorskiego charakteru badań, jak i starannie zaplanowanej oraz oryginalnej tematyki. Praca ta świadczy o wszechstronnej znajomości zagadnień teoretycznych w obrębie reprezentowanej dyscypliny naukowej, a także o zaawansowanych umiejętnościach w zakresie prowadzenia badań oraz ich rzetelnej interpretacji. Ponadto, Kandydatka posiada znaczący dorobek naukowy, co potwierdza łączny współczynnik oddziaływania IF wynoszący 41,592. Należy podkreślić, że Doktorantka jest pierwszym autorem wszystkich publikacji składających się na dysertację, a ich wysoka wartość merytoryczna znajduje odzwierciedlenie w uzyskanym współczynniku IF oraz punktacji MEiN. Uwzględniając powyższe aspekty, w tym znaczenie podjętej problematyki badawczej, innowacyjność pracy, osiągnięcia naukowe Doktorantki oraz jej aktywność badawczą, **wnoszę o wyróżnienie niniejszej rozprawy doktorskiej.**