

Zabrze, 16 czerwca 2021 r.

Dr hab. inż. Marek Matlengiewicz

em. prof. Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach

ul. Zygfryda Kupki 2

41-800 ZABRZE

e-mail: marek.matlengiewicz@us.edu.pl

RECENZJA

pracy doktorskiej mgr inż. Mateusza Michała Tomczyka CARBON NANOTUBES IN MEDICAL IMAGING

Nanomateriały węglowe są znane nauce od niespełna 30 lat ale możliwości ich zastosowania dalekie są od pełnego rozpoznania. Potencjalne zastosowania nanorurek w medycynie to przede wszystkim transport leków i celowana terapia przeciwnowotworowa oraz pokrewne im obrazowanie, będące nieodłącznym elementem współczesnej diagnostyki medycznej. Wielce pożądana wysoka rozdzielczość obrazowania medycznego skłania do używania środków kontrastowych i takiej aktualnej tematyki dotyczy rozprawa doktorska mgr inż. Mateusza Tomczyka, *Carbon nanotubes in medical imaging*, poświęcona otrzymywaniu materiałów kontrastowych w postaci funkcjonalizowanych wielościennych nanorurek węglowych i ich zastosowaniu w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI) oraz jednościennych nanorurek węglowych kowalencyjnie połączonych z fluoresceiną do stosowania w badaniach fluorescencji w bliskiej podczerwieni (NIR) i świetle widzialnym.

Pan Mateusz Michał Tomczyk jest absolwentem Wydziału Chemicznego Politechniki Śląskiej w Gliwicach, gdzie w 2014 roku uzyskał z wyróżnieniem tytuł mgr inż. na podstawie pracy poświęconej otrzymywaniu wielościennych nanorurek węglowych jako potencjalnych czynników kontrastowych w MRI. Od 2015 roku jest doktorantem Wydziału Chemicznego Politechniki Śląskiej i kontynuuje badania nad zastosowaniem nanorurek węglowych w obrazowaniu medycznym. Zarówno pracę

dypłomową jak i pracę doktorską prowadził pod kierunkiem profesora Politechniki Śląskiej, dr hab. inż. Nikodema Kuźnika,. Zwraca uwagę bardzo duża aktywność badawcza doktoranta, który w omawianym okresie odbył 5 kilkumiesięcznych staży – jeden w ośrodku badawczym grupy Azoty w Kędzierzynie, jeden w Uniwersytecie Durham w Wielkiej Brytanii i trzy staże w Japonii, w Uniwersytecie Kyushu i Osaka. W okresie pracy nad doktoratem mgr Tomczyk otrzymał w 2019 r. trzecią nagrodę w konkursie Uniwersytetu Śląskiego, *Mój pomysł na biznes*, również w 2019 r. otrzymał stypendium rektorskie na rozpoczęcie nowego kierunku badań oraz uczestniczył w dwóch grantach: ETIUDA-7 i PRELUDIUM-18.

Na dorobek naukowy Doktoranta składają się dwie publikacje w czasopismach z Listy Filadelfijskiej: *Int. J. Nanomedicine* i *Beilstein J. Nanotechnol.*, pięć wystąpień konferencyjnych (w tym dwa ostatnie online) oraz dwa zgłoszenia patentowe. W okresie pracy nad rozprawą doktorską w dorobku Doktoranta pojawiły się jeszcze trzy kolejne publikacje niezwiązane z tematyką rozprawy

Praca doktorska mgr inż. Mateusza Michała Tomczyka, *Carbon nanotubes in medical imaging*, została zredagowana po angielsku i doktorant wykazał się sporą swobodą w posługiwaniu się tą współczesną łaciną. Rozprawa ma typowy układ - składa się z trzech części: Przeglądu literaturowego, Części badawczej zawierającej omówienie eksperymentów i uzyskanych wyników oraz Części eksperymentalnej zawierającej opis stosowanych metod i procedur. Te trzy części poprzedzone są dwustronicowym omówieniem celu i zakresu pracy (str. 17-18) oraz spisem treści, spisem stosowanych skrótów, listą rysunków (77 pozycji) i tabel (7 pozycji). W zakończeniu umieszczony jest spis cytowanych odnośników literaturowych (230 pozycji) a w osobnym dodatku zebrane są pomocnicze dane eksperymentalne, widma NMR i MS. Całości dopełnia spis dokonań własnych. Praca napisana jest bardzo starannie. Układ stron jest przejrzysty, ilustracje i wykresy są wykonane i rozmieszczone bardzo czytelnie.

Praca dotyczy syntezy i badania modyfikowanych nanorurek węglowych jako czynników kontrastowych w obrazowaniu medycznym metodą MRI oraz

fluorescencji w bliskiej podczerwieni. Cel pracy, sformułowany na samym początku (str. 16), to otrzymanie dwumodalnego środka kontrastującego przydatnego zarówno do badań MRI jak i fluorescencji.

Na część literaturową składa się ogólne omówienie właściwości fizycznych i chemicznych nanorurek węglowych oraz metod ich charakteryzowania pod kątem zastosowania w medycynie. Szczegółowo omówione jest zastosowanie obrazowania metodą rezonansu magnetycznego i fluorescencji w bliskiej podczerwieni. Omówienie oparte jest na dobrze dobranych pozycjach książkowych, aktualnych publikacjach oraz źródłach internetowych. Godna pochwały jest selekcja materiału w części literaturowej i autorskie komentarze podkreślające znaczenie poszczególnych prac z punktu widzenia zamierzonych badań.

Praca badawcza podzielona jest na dwie części: jedna dotyczy funkcjonalizowania nanorurek wielowarstwowych (MWCNT) wypełnionych cząstkami Fe, głównie na potrzeby MRI, druga nanorurek jednościennych (SWCNT), kowalencyjnie łączonych z fluoroforem.

Wielościennie nanorurki węglowe (MWCNT) jako środki kontrastowe do badań MRI były otrzymywane ze stosunkowo krótkich wyjściowych nanorurek wypełnianych endohedralnymi nanocząstkami żelaza, które następnie były modyfikowane metodami chemicznymi i kowalencyjnie funkcjonalizowane tlenowymi grupami funkcyjnymi. Badania relaksacji poprzecznej T_2 uzyskanych próbek wykazały konieczność zachowania równowagi pomiędzy zawartością żelaza a ilością wprowadzonych funkcyjnych grup tlenowych aby w ostatecznym efekcie uzyskać poprawę obrazu MRI. Uzyskane nanomateriały zawierające do ok. 3% żelaza, które odpowiadało za właściwości magnetyczne MWCNT, wykazywały się wzrostem relaksacyjności o 30-40% w stosunku do kontrastów konwencjonalnych i dawały dużą poprawę jakości obrazu MRI *in vitro* i *in vivo* przy niskich stężeniach nanorurek. Dodatkowo zaobserwowano, że zwiększenie ilości tlenowych grup funkcyjnych na powierzchni MWCNT pozytywnie wpływało na relaksacyjność, co można wykorzystać do poprawienia efektywności innych środków kontrastowych do MRI na bazie MWCNT.

Do jednościennych nanorurek węglowych (SWCNT) udało się doktorantowi po raz pierwszy przyłączyć kowalencyjnie fluoresceinę, otrzymując materiał emitujący w bliskiej podczerwieni (NIR) i w świetle widzialnym (Vis). Dodatkowo, fluorescencja w NIR została wzmocniona wskazując na powstanie lokalnych defektów sp^3 . Takie połączenie otwiera drogę do zastosowania SWCNT jako podwójnych sond fluorescencyjnych do obrazowania w Vis-NIR. Ponadto, ten rodzaj funkcjonalizacji umożliwia znakowanie SWCNT do badań biologicznych w laboratoriach nie posiadających detektorów NIR.

Uwagi ogólne do rozprawy:

1. Temat pracy, *Carbon nanotubes in medical imaging* jest zdecydowanie zbyt ogólny i nie podaje konkretnego zakresu badań.
2. Na str. 18 przedstawiono oś czasu dla odkryć kolejnych nanomateriałów – czy można tam umieścić hipotetyczny karbin ?
3. Badania relaksacyjności r_2 dla utlenionych wielościennych nanorurek zawierających żelazo, wykonane przy różnych wartościach pola magnetycznego, 0,7 i 7,1 T (str. 63) nieoczekiwanie dają różne wyniki. Jak można wyjaśnić takie obserwacje ?
4. Czy z punktu widzenia diagnostyki medycznej uzyskane obrazy MRI i NIR dają wyniki wzajemnie potwierdzające się, komplementarne czy niezależne ?
5. Obiecujące zastosowania medyczne otrzymanych nanomateriałów kontrastowych mogą jednak powodować niezbadane dotąd zagrożenia zarówno dla człowieka jak i środowiska. Czy przedstawione na str. 103 badania cytotoksyczności dla komórek HeLa są wystarczające aby wprowadzić ten preparat do praktyki medycznej obrazowania MRI ? Czy coś wiadomo o usuwaniu nanokontrastów węglowych z organizmu ?
6. Sformułowanie „medical MRI spectrometers” (str. 105) w odniesieniu do urządzeń dających obrazy jest nieprawidłowe; można mówić o przyrządach lub instrumentach MRI ale nie spektrometrach, gdyż te rejestrują widma (choć istnieją już przyrządy pozwalające równocześnie rejestrować obraz i widma NMR dla wybranych voxel).

Nieliczne uwagi szczegółowe dotyczące drobnych błędów słownictwa czy liternictwa, nieistotne z punktu widzenia całości pracy, zostały przekazane Autorowi w osobnym zestawieniu.

Podsumowując, w pracy doktorskiej uzyskano wartościowe wyniki pokazując możliwość zastosowania zarówno pojedynczych jak i wielowarstwowych funkcjonalizowanych chemicznie nanorurek węglowych jako środków kontrastowych w obrazowaniu medycznym. Otrzymano po raz pierwszy bimodalny nanomateriał kontrastowy przyłączając kowalencyjnie fluoresceinę do powierzchni nanorurki węglowej, co pozwala zastosować jeden czynnik kontrastowy dla różnych metod obrazowania medycznego.

Biorąc pod uwagę uzyskane wyniki, dorobek naukowy, ciekawą tematykę badań mogących znaleźć praktyczne zastosowanie w diagnostyce medycznej, doświadczenie badawcze i sprawne posługiwanie się nowoczesnymi technikami pomiarowymi oraz aktywność organizacyjną Pana mgra inż. Mateusza Michała Tomczyka, stwierdzam, że odpowiadają one wymaganiom Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz późniejszych rozporządzeń Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 1 września 2011 r. i 19 stycznia 2018 r. Na tej podstawie stawiam wniosek o dopuszczenie mgra inż. Mateusza Tomczyka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Marek Matlengiewicz

