



UNIwersytet Medyczny

IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Dr hab. Kamila Środa-Pomianek prof. UMW
Katedra i Zakład Biofizyki i Neurobiologii
ul. Chałubińskiego 3a
50-368 Wrocław

Wrocław, 11.08.2025

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Patrycji Bełdzińskiej
pt. „Wpływ nanocząstek platyny o różnej wielkości na aktywność wybranych leków
przeciwnowotworowych”

Podstawa wykonania recenzji

Recenzję wykonano na zlecenie Rady Dyscypliny Biotechnologii Międzyuczelnianego Wydziału Biotechnologii UG i GUMed z dn. 09.07.2025 r.

Uzasadnienie podjęcia tematu rozprawy doktorskiej

Tematyka podjęta przez mgr Patrycję Bełdzińską dotyczy badań w obszarze nanobiotechnologii medycznej – w szczególności interakcji nanocząstek platyny (PtNPs) o zróżnicowanej wielkości z wybranymi chemioterapeutykami (cisplatyną, doksorubicyną, epirubicyną) oraz ich wpływu na aktywność biologiczną leków.

Wskazana problematyka jest ważna, aktualna i osadzona w realnych potrzebach klinicznych:

- Rak pozostaje jednym z głównych wyzwań zdrowia publicznego – ograniczeniem chemioterapii są m.in. ciężkie działania niepożądane i rozwój oporności lekowej.
- Nanocząstki platyny są obszarem intensywnych badań ze względu na potencjalne właściwości przeciwnowotworowe, możliwość modyfikacji terapii i selektywnego dostarczania leków.

- Dotychczas brak było systematycznego porównania wpływu rozmiaru PtNPs na interakcje z określonymi cytostatykami pod kątem efektów biologicznych (mutagenność, cytotoksyczność), co stanowi lukę badawczą.

Oceniam wybór problematyki badawczej jako trafny, uzasadniony naukowo i o dużym potencjale aplikacyjnym – zarówno w kontekście badań podstawowych, jak i przyszłych rozwiązań terapeutycznych.

Ocena merytoryczna pracy i jej struktury

Mgr Patrycja Bełdzińska jasno zdefiniowała ambitne cele, obejmujące analizę fizykochemicznych i biologicznych interakcji między nanocząstkami platyny a trzema lekami przeciwnowotworowymi. Praca została zrealizowana w Pracowni Biofizyki Międzyuczelnianego Wydziału Biotechnologii UG i GUMed – w doświadczonym zespole badawczym kierowanym przez dr. hab. n. med. Jacka Piosika, prof. PG, posiadającym bogaty dorobek i ugruntowaną pozycję w obszarze badań biofizycznych. W przedstawionej pracy doktorskiej znakomicie widać wykorzystanie przez Autorkę potencjału badawczego jednostki i oferowanych przez nią możliwości związanych zarówno z zapleczem aparaturowym, jak też doświadczonym zespołem naukowców. Mgr Patrycja Bełdzińska wykazała się biegłością w stosowaniu różnorodnych metod fizykochemicznych oraz biologicznych, realizując kompleksowy zestaw badań: fluorometrię, kalorymetrię ITC, spektroskopię FTIR i NIR, mikroskopię sił atomowych (AFM), analizę DLS, ocenę mutagenności testem Ames oraz badania cytotoksyczności na liniach komórkowych. Taki zakres metodologiczny wymaga wysokiego poziomu wiedzy technicznej, zdolności planowania oraz analitycznego myślenia, co świadczy o naukowej dojrzałości i interdyscyplinarnym podejściu do tematu, czego Doktorantce gratuluję.

Rozprawę doktorską stanowi dobrze napisane opracowanie, zredagowane w języku polskim na 144 stronach. Struktura pracy jest klarowna i logiczna. Praca składa się z dziesięciu rozdziałów. Autorka uwzględniła w dysertacji podział na: Wstęp, Cel pracy, Wkład w publikacje będące podstawą rozprawy, Wyniki, Wnioski. Wstęp składa się z jedenastu podrozdziałów. Poszczególne części stanowią spójną całość. Układ pracy jest przejrzysty. Poza oczywistymi elementami, jak spis treści czy streszczenie (w języku polskim i angielskim), Autorka w pracy zamieściła wykaz rycin i skrótów, co znacznie ułatwia czytelnikowi sprawną nawigację. Pracę kończy, zwięźle przedstawiony dorobek naukowy. Bibliografia dotycząca Wstępu (94 pozycje,

wśród czego połowa to prace nie starsze niż 10 lat) poprzedza załączone publikacje naukowe i manuskrypt. Treść dysertacji odpowiada tematowi określönemu w tytule.

Autorka w swojej rozprawie w sposób systematyczny i przekonujący wykazała, że nanocząstki platyny, w zależności od rozmiaru, mogą bezpośrednio oddziaływać z wybranymi lekami przeciwnowotworowymi (cisplatyną, doksorubicyną, epirubicyną), wpływając na ich właściwości fizykochemiczne, aktywność mutagenną oraz cytotoksyczność. Na szczególne podkreślenie zasługują kompleksowe badania obejmujące zarówno modele prokariotyczne, jak i eukariotyczne, zastosowanie komplementarnych metod fizykochemicznych, a także zwrócenie uwagi na potencjał większych nanocząstek jako modulatorów terapeutycznego działania antracyklin przy równoczesnej ochronie komórek zdrowych.

Pewien niedosyt budzi brak szerszego przedstawienia profilu bezpieczeństwa i stabilności kompleksów w warunkach zbliżonych do fizjologicznych, co mogłoby znacząco wzmocnić translacyjny wymiar tych jakże wartościowych wyników. Zdaję sobie jednak sprawę, że finansowanie jak również czas przeznaczony na pracę doktorską jest ograniczony i wierzę, że Doktorantka mając tak ogromny potencjał i doświadczanie będzie miała możliwość rozwinięcia tego tematu.

Rozprawa napisana jest poprawnym językiem. Moim obowiązkiem jako recenzentki, jest zwrócenie uwagi na drobne usterki, których nie udało się Doktorantce uniknąć, co oczywiście w żaden sposób nie umniejsza wartości pracy. Kilka uwag i pytań może nasuwać się podczas lektury dysertacji.

- 1) Na stronie 18 Doktorantka zamieściła Ryc.3. „Klasyfikacja nanomateriałów z przykładami”- w podpisie warto zaznaczyć czy rysunek jest własnego autorstwa czy został opracowany na bazie rysunków dostępnych w literaturze (jeśli tak podać źródło). Proszę Doktorantkę o doprecyzowanie.
- 2) W tekście zdarzają się skróty anglojęzyczne bez pierwszego rozwinięcia (np. DDS-strona 8, NPs).
- 3) Na stronie 20 (podrozdział 1.2.3. Autorka przywołuje zjawisko EPR, stwierdzając że „Efekt EPR polega na tym, że niewielkie struktury, takie jak nanocząstki, kumulują się w

tkance nowotworowej przede wszystkim w wyniku nieprawidłowej budowy naczyń krwionośnych nowotworu. Dzięki temu zjawisku nanocząstki mogą nie tylko łatwiej przenikać do środowiska nowotworu..”- zdanie jest merytorycznie poprawne, ale by było bardziej przejrzyste i pełne proszę Doktorantkę, by podczas obrony pracy doktorskiej doprecyzowała, czym jest „środowisko nowotworu” i braku skutecznego odpływu limfatycznego.

4) W celu pogłębienia analiz Doktorantka wykonała szczegółowe pomiary termodynamiczne z użyciem izotermicznej kalorymetrii miareczkowej (ITC). Proszę Doktorantkę, by podczas obrony rozprawy doktorskiej szerzej skomentowała uzyskane wartości ΔH i możliwe typy oddziaływań (elektrostatyczne, hydrofobowe).

„**Część teoretyczna**” stanowi dobre wprowadzenie do części rozprawy, w której Autorka zawarła publikacje stanowiące serce dysertacji. Metody zastosowane w pracy zostały wzorowo dobrane:

- Fizykochemiczne – pozwoliły zidentyfikować i scharakteryzować interakcje PtNPs–lek na poziomie molekularnym, potwierdzając m.in. efekt wygaszania fluorescencji i agregacji.
- Biologiczne – testy mutagenności i cytotoksyczności przeprowadzone na panelu zróżnicowanych linii komórkowych dały mocny dowód na różnicowanie efektów w zależności od typu komórki i wielkości PtNPs.

Na szczególne podkreślenie zasługuje fakt, że mgr Patrycja Bełdzińska, projektując część biologiczną doświadczeń, uwzględniła zarówno linie komórek nowotworowych (linia MeJuSo), jak i prawidłowe komórki ludzkie (linia HaCaT). Takie podejście istotnie zwiększa wartość poznawczą badań, ponieważ pozwala nie tylko ocenić skuteczność przeciwnowotworową analizowanych układów, lecz także określić ich potencjalną toksyczność względem zdrowych tkanek, co ma kluczowe znaczenie w kontekście poszukiwania terapii selektywnych i bezpiecznych dla pacjenta.

Podsumowanie

Należy też podkreślić z uznaniem, że mgr Patrycja Bełdzińska zastosowała w rozprawie przekrojowy charakter analiz, co pozwoliło Jej na uzyskanie wyników o wysokim stopniu wiarygodności, opartych na wzajemnie potwierdzających się obserwacjach z różnych poziomów badawczych. Umiejętne powiązanie wniosków płynących z badań fizykochemicznych z wynikami

testów biologicznych dowodzi, że Autorka potrafi patrzeć na zagadnienie równocześnie okiem chemika-analityka, biologa komórki.

Wnioski

Dysertacja mgr Patrycji Bełdzińskiej jest dojrzałą, oryginalną i interdyscyplinarną pracą badawczą, łączącą elementy biofizyki, nanotechnologii i onkologii eksperymentalnej.

W mojej opinii oceniana rozprawa **spełnia** wymagania stawiane w postępowaniach doktorskich oraz warunki określone w *art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 r. poz. 1668)*. Niniejszym składam wniosek do Rady Dyscypliny Biotechnologii Międzyuczelnianego Wydziału Biotechnologii UG i GUMed o dopuszczenie do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora, w tym do publicznej obrony.

Mając na uwadze wartość merytoryczną pracy oraz jej interdyscyplinarny charakter, uprzejmie wnoszę do Rady Dyscypliny Biotechnologii Międzyuczelnianego Wydziału Biotechnologii UG i GUMed o wyróżnienie przedmiotowej rozprawy doktorskiej. Rozprawa doktorska Pani mgr Patrycji Bełdzińskiej wyróżnia się znaczącym potencjałem aplikacyjnym uzyskanych wyników. Badania zrealizowane w jej ramach zostały w dużej części opublikowane w renomowanych, recenzowanych czasopismach naukowych o wysokim współczynniku oddziaływania (m.in. *Chemico-Biological Interactions*, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*), co potwierdza ich jakość, oryginalność oraz uznanie w środowisku międzynarodowym. W obydwu pracach mgr Patrycja Bełdzińska jest pierwszym Autorem.

Gratuluję Doktorantce oraz Promotorowi, tak cennych rezultatów badań.

Wrocław, 11 sierpnia 2025

Dr hab. Kamila Środa-Pomianek prof. UMW