



**WYDZIAŁ BIOLOGII
i OCHRONY
ŚRODOWISKA**

Uniwersytet Łódzki

Łódź, dn. 30 listopada 2021 r.

prof. dr hab. Barbara Klajnert-Maculewicz
Katedra Biofizyki Ogólnej
Wydział Biologii i Ochrony Środowiska
Uniwersytet Łódzki
ul. Pomorska 141/143
90-236 Łódź

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Malwiny Sosnowskiej

**pt. Nanocząstki alotropowych form węgla jako potencjalne komponenty
macierzy zewnątrzkomórkowej modulujące transdukcję sygnału
w komórkach nowotworowych wątroby**

Praca doktorska została wykonana w Katedrze Nanobiotechnologii Instytutu Biologii Szkoły Głównej Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie pod opieką promotora prof. dr hab. Ewy Sawosz Chwalibóg oraz promotora pomocniczego dr Marty Kutwin. Rozprawa doktorska składa się z trzech publikacji:

1. Sosnowska M., Kutwin M., Jaworski S., Strojny B., Wierzbicki M., Szczepaniak J., Łojkowski M., Świąszkowski W., Bałaban J., Chwalibóg A., Sawosz E. 2019. *Mechano-signalling, induced by fullerene C₆₀ nanofilms, arrests the cell cycle in the G2/M phase and decreases proliferation of liver cancer cells*. International Journal of Nanomedicine, 14: 6197-6215
2. Sosnowska M., Kutwin M., Strojny B., Koczoń P., Szczepaniak J., Bałaban J., Daniluk K., Jaworski S., Chwalibóg A., Bielawski W., Sawosz E. 2021. *Graphene oxide*

nanofilm and chicken embryo extract decrease the invasiveness of HepG2 liver cancer cells. Cancer Nanotechnology, 12: 2

3. Sosnowska M., Kutwin M., Strojny B., Wierzbicki M., Cysewski D., Szczepanik J., Ficek M., Koczoń P., Jaworski S., Chwalibóg A., Sawosz E. 2021. *Diamond nanofilm normalizes proliferation and metabolism in liver cancer cells.* Nanotechnology, Science and Applications, 14: 115-137

Prace te zostały opublikowane w czasopismach znajdujących się w międzynarodowych bazach. Z dokumentów przedstawionych przez Doktorantkę można wywnioskować, że wszystkie te czasopisma mają przyznany IF, przy czym najwyższy (9,5) ma czasopismo, w którym opublikowano pracę nr 3. Z obowiązku recenzenta i gwoli ścisłości informuję, iż czasopismo Nanotechnology, Science and Applications nie posiada jeszcze IF. Niemniej to nie czasopisma, w których opublikowane zostały wyniki, a wartość merytoryczna samych prac podlega ocenie.

Wszystkie wchodzące w skład cyklu prace są wieloautorskie, jednak w każdej z nich Doktorantka jest pierwszym autorem, a według załączonych oświadczeń Jej wkład w każdym przypadku jest dominujący (odpowiednio 65%, 70% i 70%) i obejmuje wszystkie etapy pracy, tj. projektowanie badań, wykonywanie doświadczeń, interpretację wyników i pisanie manuskryptu. Prace te zostały stosunkowo niedawno opublikowane, trudno zatem oczekiwać pojawienia się ich licznych cytowań w tak krótkim czasie. Niemniej artykuł z 2019 r. został już cztery razy zacytowany (bez uwzględnienia autocytań).

W skład rozprawy, oprócz ww. artykułów wchodzi też ponad czterdziestostronicowe, obszernie opracowanie w języku polskim zawierające m.in. wstęp teoretyczny, opis zastosowanych metod badawczych oraz omówienie uzyskanych wyników. Ta część jest napisane bardzo sprawnie i w sposób niezwykle uporządkowany. Drobne niezręczności typu „fuleren (...) wykazuje nietoksyczną aktywność w niskich stężeniach” nie umniejszają zdecydowanie pozytywnego odbioru całości tego opracowania.

W swojej pracy doktorskiej pani Malwina Sosnowska podjęła się zadania określenia przydatności trzech alotropowych form węgla tj. fulerenu C₆₀, tlenku grafenu i nanocząstek diamentu w tworzeniu biomimicznej macierzy zewnątrzkomórkowej. Jest to temat istotny i ciekawy z aplikacyjnego punktu widzenia, gdyż odpowiada na wyzwanie, jakim jest znalezienie materiału, który będzie zdolny do częściowego zastąpienia, zdegradowanej po resekcji guza wątroby, macierzy zewnątrzkomórkowej. Taki materiał miałby za zadanie wyścielać miejsce po resekcji guza zmniejszając proliferację pozostałych komórek rakowych.

Liczne badania wskazują, że istnieje korelacja między sztywnością tkanek otaczających guz i tworzących niszę poresekcyjną, a zdolnością do przerzutowania. Zatem dobranie materiału o optymalnych cechach mechanicznych (jak plastyczność czy chropowatość) jest kluczowe dla uzyskania pożądanej funkcjonalności sztucznej macierzy

zewnątrzkomórkowej. Kierując się tą przesłanką Doktorantka przetestowała trzy, bardzo różne pod względem strukturalnym, formy alotropowe węgla. Każdej z tych form poświęciła odrębną pracę eksperymentalną. Jednocześnie Doktorantka zadbała o spójność cyklu prac stosując we wszystkich badaniach te same trzy ludzkie linie komórkowe: HS-5 (będącą linią kontrolną) oraz HepG2 i C3A (będące liniami wyprowadzonymi z nowotworu wątroby). Panel zastosowanych metod nie był jednakowy w przypadku każdej z prac, zawierał jednak pewne elementy wspólne, do których należała m.in. ocena żywotności i proliferacji komórek, wizualizacja ich struktury, czy analiza cyklu komórkowego. Mnogość zastosowanych w pracy technik badawczych bardzo dobrze wizualizuje Ryc. 5 z dołączonego opracowania. W pracy dotyczącej tlenku grafenu zastosowano dodatkowo wodny ekstrakt z wątroby zarodka kury zawierający koktajl białek funkcjonalno-strukturalnych. Wspólną cechą wszystkich przedstawionych do oceny artykułów jest obszerna dyskusja, która pokazuje naukową dojrzałość Doktorantki.

Ponieważ każdemu nanoukładowi węglowemu poświęcono odrębny artykuł eksperymentalny, w dyskusjach tych nie znalazło się porównanie poszczególnych testowanych systemów. Po części to zadania miało spełnić półtorastronicowe podsumowanie w części dołączonej do cyklu prac. W tym względzie odczuwam jednak pewien niedosyt i w związku z tym mam pytania do Doktorantki:

1. Która z zastosowanych alotropowych form węgla spełniła w najwyższym stopniu pokładane w niej nadzieje?
2. Gdyby Doktorantka miała możliwość kontynuowania prac *in vivo*, którą formę węgla wybrałaby do takich badań, czym motywuje ten wybór i jakie trudności przewiduje?
3. W obliczu uzyskania obiecujących wyników przy zastosowaniu ekstraktu z wątroby zarodka kury w połączeniu z tlenkiem grafenu, czemu nie kontynuowano tego podejścia w ostatniej pracy dotyczącej nanodiamentu, mimo iż, jak Doktorantka sama zauważa, te nanocząstki selektywnie wiążą białka?

Reasumując, stwierdzam, iż przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska spełnia wymagania zawarte w Ustawie Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. Zwracam się zatem do Rady Dyscypliny Nauki Biologiczne SGGW w Warszawie z wnioskiem o przyjęcie rozprawy doktorskiej pani mgr Malwiny Sosnowskiej i dopuszczenie Jej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Zważywszy na oryginalność prowadzonych badań i uzyskanie wartościowych wyników wnioskuję o wyróżnienie ocenianej rozprawy.

B. Klajent-Maculewicz