



Instytut Chemii Organicznej  
Polskiej Akademii Nauk

Prof. Sławomir Jarosz  
tel.: +48 22 343 30 63, fax: +48 22 632 66 81  
slawomir.jarosz@icho.edu.pl  
Kasprzaka 44/42, 01-224 Warszawa  
www.icho.edu.pl

Warszawa 27 stycznia 2020 r.

## Recenzja pracy doktorskiej mgr inż. Małgorzaty Burek pt.

*Hydrożele zawierające trehalozę – badania nad syntezą, charakterystyką  
oraz wykorzystaniem biomedycznym*

wykonanej na Wydziale Chemicznym w Katedrze Chemii Organicznej i  
Biotechnologii Politechniki Śląskiej

Pod kierunkiem dr hab. Ilony Wandzik

Promotor pomocniczy dr inż. Sylwia Waśkiewicz

Praca doktorska mgr inż. Małgorzaty Burek jest przedstawiona jako plik 6-ciu publikacji opatrzonych obszernym (ponad 30 stronicowym) opracowaniem. Do tego dołączone są odbitki publikacji; do każdej z nich załączony jest bardzo obszerny materiał ‘*supplementary information*.’ W zasadzie jest to jednak pięć publikacji (P1-P5), bowiem publikacja P6 jest anonsovana jako manuskrypt; na dodatek nie wiadomo gdzie ma on być wysłany. To, moim zdaniem, jest trochę dziwne; jeżeli bowiem Doktorantka decyduje się na przedstawienie dysertacji wg nowego trybu to nie powinny tam się znaleźć dane nieopublikowane.

Praca jest wyjątkowo obszerna, co na pewno znacznie utrudnia jej śledzenie. Jednak pewnym ułatwieniem dla recenzenta jest fakt, że prezentowane wyniki przeszły już dość gęste sito recenzji w czasopismach ‘z wysokiej półki’ (IF: od 2.96 do 6.69) gdzie były opublikowane prace Doktorantki.

Temat, którym mgr Burek zajęła się w swojej pracy doktorskiej, dotyczy syntezy i właściwości materiałów polimerowych dla zastosowań biomedycznych. Konkretnie chodzi o hydrożele, w strukturze których znajdują się kowalencyjnie związane pochodne naturalnych węglowodanów. W rozdziale 2. ‘*Wprowadzenie do tematyki badawczej*’ mgr Burek dość skrótowo przedstawia polimery syntetyczne i podkreśla ich ważność. Następnie precyzuje bardziej obiekt przyszłych badań, którymi są/będą polimery syntetyczne zawierające reszty sacharydowe w łańcuchach bocznych (glikopolimery; ang: *glycopolymers*). Jest to znacznie bardziej szczegółowo opisane w przeglądzie dwuautorskim (M. Burek, I Wandzik, *Polymer Rev.* **2018**) podsumowującym wiedzę na temat tych interesujących i ważnych związków.

Doktorantka dokładnie precyzuje, dlaczego żele zawierające cukry w strukturze mają tak istotne zastosowania dla zastosowań biomedycznych. Chodzi m.in. o biodegradowalność oraz poprawę rozpuszczalności ze względu na ich wysoką hydrofilowość. Niektóre określenia są jednak dość ogólnikowe, jak np. ‘biofunkcjonalizacja polimerów resztami sacharydowymi pozwala na wprowadzenie określonej reaktywności ...’ (str. 6).

Wybór Doktorantki padł na trehalozę jako składnik cukrowy żeli, a uzasadnienie tego wyboru podano w rozdziale 2.2. ‘*Trehaloza i polimery zawierające trehalozę*’. Mgr Burek pisze (str. 11): ‘..trehaloza znana jest przede wszystkim ze zdolności do stabilizacji białek w warunkach stresu środowiskowego...’ (ref. 32: czasopismo CHEMIK 2015 r.; uważam, że należałoby podać również odnośnik do czasopisma o zasięgu międzynarodowym). Nie jestem przekonany, czy to uzasadnienie jest wystarczające.

Pierwsza praca dotycząca polimerów z wbudowaną cząsteczką trehalozy została opublikowana 40 lat temu (odn. 35); do tej pory pojawiło się ok. 50 prac z tej dziedziny.

Na str. 12 Doktorantka pisze: ‘Aby wprowadzić cząsteczki trehalozy w strukturę polimerów wykorzystane zostały jej pochodne estrowe, ...’. Uważam, że powinno to być zilustrowane odniesieniem do szeroko dostępnej publikacji a nie (jak tutaj) monografii w książce ‘*Badania Młodych Naukowców ..*’ której zasięg jest, jak myślę, ograniczony.

Mimo tych polemicznych stwierdzeń uważam, że wprowadzenie w temat hydrożeli (oparte w znacznym stopniu na własnej pracy przeglądowej **P3** w *Polymer Reviews* z 2018 r.) jest wystarczające, aby przybliżyć tę istotną tematykę.

W pracach oryginalnych mgr Burek znajdujemy twórcze rozwinięcie tej tematyki: hydrożeli zawierających w strukturze trehalozę.

Doktorantka podjęła badania nad syntezą takiej grupy hydrożeli, która mogłaby spełniać funkcje makrocząsteczkowych nośników związków biologicznie aktywnych. Uwalnianie tych aktywnych biologicznie pochodnych powinno następować w wyniku degradacji nośnika żelowego na skutek hydrolizy przy pH odpowiadającemu warunkom fizjologicznym. Według koncepcji Doktorantki, benzyldenowe diacetale trehalozy powinny być użyte jako czynniki sieciujące. Po hydrolizie (degradacji) takich hydrożeli, fragment aldehydowy powinien pozostać związany z polimerem, a jedynym nisko-cząsteczkowym produktem takiej degradacji jest – posiadająca status GRAS (*Generally Recognised As Safe*) – trehaloza. Takie podejście wyróżnia się na tle innych dotychczas opisanych acetalowych czynników sieciujących. Zasadniczym celem tych badań (opisanych w pracy **P5**) było określenie wpływu struktury diacetalu trehalozy obecnego w polimerze na szybkość degradacji hydrożelu w środowisku umiarkowanie kwaśnym. Potwierdzono, że szybkości te są bezpośrednio skorelowane z szybkością hydrolizy samego acetalu, a te z kolei zależą od efektów elektronowych podstawników obecnych w pierścieniu fenyłowym odpowiednich acetalu.

Doktorantka postanowiła zbadać również zjawisko hydrolizy żeli w warunkach zasadowych. Wykorzystując – jako główny monomer w polimeryzacji prowadzącej do hydrożeli – określone pochodne akryloamidu (AM lub HEAM; swoją drogą należałoby określić co te skróty oznaczają bez konieczności odwołania się do publikacji oryginalnej) to takie żele ulegały hydrolizie już przy pH niewiele wyższym od 7 (**P4**).

Następnie Doktorantka zajęła się problemem zwiększenia zawartości trehalozy w hydrożelach poprzez wzbogacenie sieci polimerowej w odpowiednie monomery tego disacharydu (**P6**). To zagadnienie jest potraktowane bardzo skrótowo w ‘przewodniku po publikacjach’, gdyż Autorka pisze tylko: *‘Odpowiedni dobór struktury pochodnych trehalozy oraz monomeru głównego pozwolił na opracowanie dwóch typów układów – uwalniających trehalozę w środowisku umiarkowanie kwaśnym lub nieznacznie zasadowym’*. Oczywiście jest to znacznie szerzej opisane w manuskrypcie (nie publikacji) **P6**; uważam jednak, że nieco bardziej wyczerpująca dyskusja powinna być przedstawiona też w ‘przewodniku’. Jeszcze raz podkreślam, że w doktoracie pisanym wg nowych zasad nie powinny znaleźć się dane nieopublikowane.

Ważnym aspektem badań Doktorantki były termoczułe żele oparte o *PNIPAM* [poli(N-izopropylakryloamid)] co opisano w pracach **P2** oraz **P1**. Roztwory wodne jego homopolimerów ulegają przemianie fazowej w temp. ok. 30 °C. Tę temperaturę można łatwo modyfikować poprzez ko-polimeryzację z odpowiednimi monomerami. Doktorantka włączyła do sieci *PNIPAM* acetale akrylidenowe trahalozy: **M9** i **D9** (ich struktura jest podana na Rrys. 2 str. 16). W odróżnieniu do acetalu benzyldenowego, ugrupowania acetalowe w jednostkach akrylidenowych nie są podatne na hydrolizę w warunkach fizjologicznych. Moje pytanie zatem jest następujące: dlaczego Doktorantka zajęła się właśnie takimi niehydrolizującymi pochodnymi, chociaż – jak zaznacza na początku – Jej celem była synteza hydrożeli mogących spełniać funkcje makrocząsteczkowych nośników związków biologicznie aktywnych, których uwalnianie powinno następować w wyniku degradacji nośnika żelowego.

Pomimo tych uwag polemicznych pracę Doktorantki oceniam wysoko. Uważam, że cel jaki przed sobą postawiła został w pełni zrealizowany. Ta teza nie wymaga szczegółowego uzasadnienia, jako że wyniki Jej prac zostały opublikowane w pięciu (pracy **P6** nie wliczam do dorobu gdyż nie została jeszcze opublikowana w momencie napisania pracy doktorskiej) publikacjach w wysokim IF. Należy zaznaczyć, że we wszystkich z nich mgr Burek jest pierwszym autorem; ponadto nie są to prace wieloautorskie (od 2 do 5 współautorów) co podkreśla bardzo znaczącą rolę Doktorantki w ich powstaniu.

Trochę uwag bardziej krytycznych

Rozprawę doktorską mgr Burek czyta się bardzo trudno. Moim zdaniem, w części opisowej, która powinna być tylko ilustracją do załączonych publikacji, należy podawać tylko istotne fakty a nie załączać zbyt szczegółowych danych. Po drugie, autorka operuje skrótami, które

są zupełnie nieczytelne. Podaję tu np. podpis pod Schematem 3 (str. 19): „*Ścieżka syntezy estrów akryloilohydroksylowych trehalozy M10/D10 na przykładzie M10*”. Co oznaczają te symbole dowiadujemy się na str. 16 (Rys. 2), ale tam pojawiają się pod nimi również tajemnicze symbole [DET-1 (P-4) DT3 (P6)] dla **D10** oraz [MT3 (P6)] dla **M10**. Niby jest to wytłumaczone nad rysunkiem, że są to oznaczenia danych związków w pracach **P4** lub **P6** ale naprawdę trudno się w tym połapać. Takich ‘kwiatków’ niestety jest dużo, dużo więcej. Uważam, że należałoby ‘normalnie’ ponumerować związki, bowiem tekst omawiający prace zrealizowane w ramach doktoratu jest ‘bytem niezależnym’. Oczywiście w razie wątpliwości można (i należy) sięgnąć po materiał opisany w publikacjach ale generalnie swój ‘autoreferat’ doktorantka powinna przedstawić w sposób jasny i czytelny. Tak niestety nie jest.

W rozdziale 1 autorka podaje dużo ambitnych zamierzeń ale moim zdaniem jest stosunkowo niewiele konkretów. Przykładowo: ‘*Badania prezentowane w rozprawie dotyczą syntezy oraz charakterystyki materiałów hydrożelowych potencjalnie użytecznych w zastosowaniach biomedycznych.*’ (jakich?? wyjaśnienie jest dość nieprecyzyjne)

Doktorantka była kierownikiem dwóch projektów NCN: PRELUDIUM 8 oraz ETIUDA 6 dzięki którym możliwe było sfinansowanie badań prowadzonych w ramach doktoratu. W podanym wykazie znajduję informację, że była Ona również wykonawcą w kilku innych projektach NCN, FNP i NCBiR. Jest to oczywiście bardzo duży plus pokazujący, że Doktorantka skutecznie może aplikować o środki na badania, ale to raczej nie ma wpływu na ocenę merytoryczną rozprawy doktorskiej

**W podsumowaniu pragnę stwierdzić, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska mgr Małgorzaty Burek spełnia wszelkie wymogi ustawy i wnoszę o dopuszczenie mgr Burek do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

Pracę wykonaną przez doktorantkę oceniam bardzo wysoko. Moją ocenę obniża jednak sposób prezentacji wyników, który – jak już zaznaczyłem – jest chwilami mało czytelny.

Wyniki osiągnięte przez mgr Burek z pewnością zasługują na wyróżnienie i **chciałbym postawić formalny wniosek o wyróżnienie tej pracy**. Doktorantka osiągnęła wiele bardzo wartościowych rezultatów, co znalazło odzwierciedlenie w fakcie, że zostały one opublikowane w bardzo dobrych czasopismach. Uważam również, że prace Doktorantki znalazły uznanie w świecie naukowym na co wskazuje zaproszenie do napisania pracy przeglądowej w czasopiśmie *Polymer Reviews*.

Dużym minusem jest jednak sposób prezentacji wyników przedstawiony w niniejszej rozprawie. Mimo tego uważam, że pracę mgr Małgorzaty Burek należy uznać za wyróżniającą.

S. Jemu