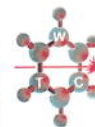




Wojskowa
Akademia
Techniczna

Wydział
Nowych Technologii i Chemii



Warszawa, dn. 15.06.2022 r.

prof. dr hab. inż. Jerzy Choma
Instytut Chemii
Wydział Nowych Technologii i Chemii
Wojskowa Akademia Techniczna
ul. gen. S. Kaliskiego 2
00-908 Warszawa
e-mail: jerzy.choma@wat.edu.pl

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr. Adama BIEŃKA pt. „Nowe biozgodne związki metalo-organiczne jako nanokontenery leków i związków aktywnych biologicznie” wykonanej w katedrze Chemii Materiałów, Adsorpcji i Katalizy w Zespole Fizykochemii Materiałów Węglowych Wydziału Chemii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu.

Podstawą recenzji rozprawy doktorskiej Pana mgr. Adama Bieńka było pismo dziekan Wydziału Chemii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu Pani prof. dr hab. Iwony Łakomskiej z dnia 19 maja 2022 r. z prośbą o przyjęcie przeze mnie funkcji recenzenta rozprawy doktorskiej.

Prowadzenie trudnych badań interdyscyplinarnych w chemii, inżynierii materiałowej i medycynie może prowadzić do otrzymania ciekawych i praktycznie użytecznych rezultatów. Takie wyniki zaprezentował w przedstawionej do recenzji rozprawie doktorskiej mgr Adam Bieniek. Praca została wykonana w Zespole Fizykochemii Materiałów Węglowych Katedry Chemii Materiałów, Adsorpcji i Katalizy Wydziału Chemii UMK w Toruniu. Promotorem pracy jest Pan dr hab. Marek Wiśniewski, prof. UMK.

Celem pracy było otrzymanie i zbadanie fizykochemicznych właściwości nowych struktur metalo-organicznych (MOF) zawierających biozgodne centra metaliczne i ligandy organiczne, które byłyby w stanie przyjąć do swego porowatego wnętrza cząsteczki substancji aktywnych o specyficznych właściwościach terapeutycznych. Stosując nowoczesne struktury metalo-organiczne prowadzono eksperymenty z kontrolowanym, stopniowym uwalnianiem

związków biologicznie aktywnych takich jak np. sorafenib. Efektem pracy Doktoranta miało być otrzymanie biologicznie przyjaznych struktur metalo-organicznych (BF-MOF), jako dobrych materiałów dostarczających leki.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska stanowi coraz częściej spotykane opracowanie, którego najważniejszą częścią są artykuły naukowe, których Doktorant jest głównym współautorem. Recenzowana rozprawa doktorska jest obszernym opracowaniem, składającym się z wykazu publikacji stanowiących rozprawę doktorską, wykazu skrótów, streszczenia w języku polskim i angielskim, wprowadzenia, obecnego stanu wiedzy, celu i hipotezy rozprawy doktorskiej, koncepcji i założonego planu pracy, opisu publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej, realizacji celów rozprawy doktorskiej, podsumowania i perspektyw, wniosków i literatury. Ponadto w rozprawie przedstawiono: określenie udziału w publikacjach włączonych do rozprawy doktorskiej, życiorys, wykształcenie, przebieg pracy i osiągnięcia naukowe, załączniki a wśród nich publikacje wchodzące w skład rozprawy doktorskiej i oświadczenia współautorów.

Następujące publikacje naukowe stanowią zasadniczą część rozprawy doktorskiej mgr. Adama Bieńka:

1. **A. Bieniek**, A. P. Terzyk, M. Wiśniewski, Terminologia i nomenklatura sieci metalo-organicznych. Artykuł dyskusyjny, *Przemysł Chemiczny*, 2015, 94, 2203-2207, Impact Factor (IF = 0,485), Liczba punktów MNiSW ($LP_{MniSW} = 40$), Liczba cytowań wg bazy SCOPUS ($LC_{SCOPUS} = 0$).
2. **A. Bieniek**, A. P. Terzyk, M. Wiśniewski, K. Roszek, P. Kowalczyk, L. Sarkisov, S. Keskin, K. Kaneko, MOF materials as therapeutic agents, drug carriers, imaging agents and biosensors in cancer biomedicine: Recent advances and perspectives, *Progress in Materials Science*, 2021, 117, 100743 (IF = 31,560, $LP_{MniSW} = 200$, $LC_{SCOPUS} = 29$).
3. A. P. Terzyk, **A. Bieniek**, P. Bolibok, M. Wiśniewski, P. Ferrer, I. da Silva, P. Kowalczyk, Stability of coordination polymers in water: state of the art and towards a methodology for nanoporous materials, *Adsorption*, 2019, 25, 1-11 (IF = 1,949, $LP_{MniSW} = 70$, $LC_{SCOPUS} = 3$).
4. **A. Bieniek**, M. Wiśniewski, K. Roszek, P. Bolibok, A. P. Terzyk, P. Ferrer, I. da Silva, New strategy of controlled, stepwise release from novel MBioF and its potential application for drug delivery systems, *Adsorption*, 2019, 25, 383-391 (IF = 1,949, $LP_{MniSW} = 70$, $LC_{SCOPUS} = 1$).
5. M. Wiśniewski, **A. Bieniek**, P. Bolibok, S. Koter, P. Bryk, P. Kowalczyk, A. P. Terzyk, Mechanistic aspects of water adsorption-desorption in porphyrin containing MOFs,

- Microporous and Mesoporous Materials, 2019, 290, 109649, (IF = 4,551, $LP_{MNI\text{SW}} = 100$, $LC_{\text{SCOPUS}} = 6$).
6. M. Wiśniewski, **A. Bieniek**, K. Roszek, J. Czarnecka, P. Bolibok, P. Ferrer, I. da Silva, A. P. Terzyk, Cystine-based MBioF for maintaining the antioxidant-oxidant balance in airway diseases, ACS Medicinal Chemistry Letters, 2018, 9, 1280-1284 (IF = 3,975, $LP_{MNI\text{SW}} = 140$, $LC_{\text{SCOPUS}} = 4$).
 7. **A. Bieniek**, M. Wiśniewski, J. Czarnecka, J. Wierzbicki, M. Ziętek, M. Nowacki, D. Grzanka, T. Kloskowski, K. Roszek, Porphyrin based 2D-MOF structures as dual-kinetic sorafenib nanocarriers for hepatoma treatment, International Journal of Molecular Science, 2021, 22, 11161 (IF = 5,923, $LP_{MNI\text{SW}} = 140$, $LC_{\text{SCOPUS}} = 1$).

Jak wynika z przedstawionego wykazu rozprawę doktorską stanowi siedem artykułów naukowych opublikowanych w specjalistycznych czasopismach. Dwa z tych artykułów to artykuły przeglądowe, a pięć eksperymentalne. Sześć artykułów jest indeksowanych w bazie SCOPUS. Artykuły te opublikowano w bardzo dobrych i dobrych czasopismach o wskaźniku oddziaływania (Impact Factor IF) zmieniającym się w przedziale od IF = 31,560 (Progress in Materials Science) do IF = 0,485 (Przemysł Chemiczny). Warto podkreślić, że jedna z tych wieloautorskich prac opublikowanych z udziałem Doktoranta jest dobrze cytowana. Mam tu na myśli przeglądową pracę opublikowaną w Progress in Materials Science w 2021 r. z 29 cytowaniami.

Z oświadczeń współautorów tych publikacji zamieszczonych w tekście rozprawy wynika, że Doktorant miał istotny wpływ na ich powstanie. Jeśli chodzi o dwa artykuły przeglądowe to Doktorant uczestniczył w opracowaniu koncepcji publikacji, przeprowadził przegląd literatury, analizował zebrane dane, wykonał rysunki i tabele, przygotował wstępną wersję manuskryptu, uczestniczył w odpowiedziach na uwagi i recenzje. Natomiast jeśli chodzi o artykuły eksperymentalne to udział Doktoranta w ich powstaniu najczęściej polegał na: współpracowaniu koncepcji publikacji, zrealizowaniu przeglądu literaturowego, syntezie i badaniach fizykochemicznych nowych materiałów, analizie zebranych danych, współinterpretacji otrzymanych wyników, wykonaniu rysunków i tabel, współpracowaniu i przygotowaniu wstępnej wersji manuskryptu, współredakcji ostatecznej wersji manuskryptu, udziale w odpowiedziach na uwagi i recenzje. Nie mam więc żadnych wątpliwości, że Doktorant mógł włączyć te artykuły do rozprawy doktorskiej, zważywszy, że w czterech pracach jest pierwszym autorem, a w jednej autorem korespondencyjnym.

Dążąc do realizacji postawionych celów pracy doktorskiej mgr Adam Bieniek wykonał szczegółowe badania i uzyskał moim zdaniem najważniejsze następujące wyniki:

1. Otrzymał nowe materiały złożone z cysteiny i porfiryny, za pomocą których możliwe jest skuteczne dostarczanie leków do organizmu człowieka.
2. Prawdopodobnie po raz pierwszy na świecie Doktorantowi udało się wprowadzić sorafenib do struktury metalo-organicznej $Zn(Cys)_2$ i wykorzystać z powodzeniem taki układ do dostarczania leku.
3. Zsyntezowanie struktur metalo-organicznych złożonych z kationów metali Mg^{2+} , Ca^{2+} i Zn^{2+} oraz z bioaktywnych cząsteczek cysteiny i porfiryny co oznacza otrzymanie w ten sposób biologicznie przyjaznych struktur metalo-organicznych. W strukturach tych umieszczano takie substancje jak sorafenib, doksyrybicynę czy błękit metylenowy, a następnie w sposób kontrolowany je uwalniano.
4. Wykazanie, że struktura metalo-organiczna składająca się z cynku i tetra-(4-karboksyfenylo)porfiryny zawierająca sorafenib zwiększała akumulację leku w tkance nowotworowej, poprawiała efekt terapeutyczny i jednocześnie minimalizowała efekty uboczne.
5. Udowodnienie, że struktury metalo-organiczne zbudowane z cynku z cysteiną, magnezu z cysteiną i wapnia z cysteiną nie są toksyczne w szerokim przedziale stężeń. Oznaczanie toksyczności prowadzono wykorzystując linie komórkowe fibroblastów (3T3, HDF), hepatocytów (CRL 1439), hepatomy (CRL 1601) oraz nabłonka płuc (A549).
6. Stwierdzenie, że otrzymane różnymi metodami nanocząstki struktur metalo-organicznych mogą znaleźć potencjalne zastosowanie do podawania leków ze szczególnym uwzględnieniem diagnostyki i terapii niektórych nowotworów.

Chciałbym podkreślić, że wyniki uzyskane przez Doktoranta z pewnością przyczynią się do lepszego wykorzystania nanomateriałów z grupy struktur metalo-organicznych jako skutecznych materiałów porowatych do dostarczania leków, w tym leków nowotworowych.

Jak w większości prac doktorskich, także i w tej można doszukać się pewnych niewielkich uchybień i nieścisłości, nie mających wpływu na merytoryczny poziom pracy. Zadaniem recenzenta jest je znaleźć, przedstawić Doktorantowi i oczekiwać wyjaśnień podczas publicznej obrony. Oto moje uwagi:

1. Szkoda, że pisząc o metodach syntezy MOF na str. 18 nie zacytował Pan moim zdaniem ciekawej, naszej pracy: S. Głowniak, B. Szczeńsiak, J. Choma, M. Jaroniec,

Mechanochemistry: toward green synthesis of metal-organic frameworks, *Materials Today*, 2021, 46, 109-124.

2. Bardzo ostrożnie należy podchodzić do informacji o powierzchni właściwej BET dla MOF o wartości bliskiej 10 000 m²/g. Ja wiem, że O. M. Yaghi i wsp. w pracy w *Science*, 2013, 341, 1230444 podali taką wartość, ale bez konkretnych szczegółów. Ogromny wpływ na wartość powierzchni właściwej BET ma zastosowany do obliczeń przedział ciśnień względnych. Dość często zdarza się, że przy wybraniu niewłaściwego przedziału ciśnień względnych na izotermie adsorpcji uzyskuje się znacznie zawyżoną wartość powierzchni właściwej wyznaczonej metodą BET.
3. W załączniku do pracy A. P. Terzyk, A. Bieniek, P. Bolibok, M. Wiśniewski, P. Ferrer, I. da Silva, P. Kowalczyk, Stability of coordination polymers in water: state of the art and towards a methodology for nanoporous materials, *Adsorption*, 2019, 25, 1-11, przytoczono wartości powierzchni BET obliczone na podstawie izoterm adsorpcji azotu wyznaczonych w temp. 77 K dla próbek MOF ZnCys, MgCys i CaCys. Jeśli założyć bardzo optymistycznie, że błąd względny metody adsorpcyjnej wyznaczania izoterm z fazy gazowej wynosi 1% to prezentowane w tym załączniku wartości powierzchni właściwej są zbyt dokładne. Na pewno nie można tych wartości podawać z dokładnością do 0,01 m²/g.
4. Moim zdaniem zbyt często przypisuje Pan przedmiotom, zjawiskom i pojęciom abstrakcyjnym cechy ludzkie czyli wykorzystuje Pan tzw. personifikację, np. str. 13 – Rozdział 2 wprowadza niezbędne informacje na temat MOF; str. 13 - wiele prac eksperymentalnych, teoretycznych, a także obliczeniowych podejmuje wyzwanie wprowadzania związków biologicznie aktywnych do MOF; str. 13 – Rozdziały 3 i 4 określają cele, hipotezy i koncepcję założonej pracy doktorskiej; str. 20 – Rys. 3 schematycznie podsumowuje te idee; str. 24 – Nowe, interesujące perspektywy w tej dziedzinie powinny również zaoferować struktury metalo-organiczne typu MOF itd.
5. W kilku miejscach nie zrobiono właściwej korekty pracy np. str. 9 – źle brzmi przy wykorzystaniu nanotechnologicznych materiałów lepiej przy wykorzystaniu technologii nanomateriałów; str. 17 – styl podpisu pod Rysunkiem 1; str. 21 – brak oznaczeń (A), (B), (C) i (D) na Rysunku 3; str. 21 – Uwaga: toksyczność związku chromu(III) nie ma związku z wnikiem leku do środka mezoporowatej struktury; str. 22 – Styl - obrazowania przy użyciu różnych technik w obrazowaniu multimodalnym; str. 24 – Zdanie trudne do zrozumienia: Podobnie w odniesieniu do mechanizmów degradacji i biostabilności obecnie dostępnych MOF; str. 27 – Brak odnośnika literaturowego do pracy Ferrer i wsp.; str. 38 –

Styl – Najbardziej porowatą strukturą z trzech porównywanych MOF również okazał się Zn(Cys)₂.

6. Str. 34 – Co Pan rozumie przez określenie wartość tej histerezy?
7. Co oznacza akronim DRIFT, czy diffuse reflectance infrared fourier transform?

Chciałbym jeszcze raz podkreślić, że ranga zauważonych usterek nie jest jakaś szczególnie znacząca.

Wniosek końcowy

Stwierdzam, że w świetle obowiązujących przepisów (Ustawa z dnia 20 lipca 2018 r. *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce*) przedstawiona rozprawa doktorska całkowicie spełnia wymagania stawiane tego rodzaju pracom i wnoszę do Rady Dyscypliny Nauki Chemiczne Wydziału Chemii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu o dopuszczenie mgr. **Adama Bińka** do dalszych etapów postępowania celem nadania stopnia doktora w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki chemiczne.

