



Instytut Katalizy i Fizykochemii Powierzchni
im. Jerzego Habera
Polskiej Akademii Nauk



Kraków 09.10.2022r.

Dr hab. Krzysztof Szczepanowicz, prof. IKiFP
Instytut Katalizy i Fizykochemii Powierzchni
im. Jerzego Habera
Polskiej Akademii Nauk
Niezapominajek 8
30-239 Kraków, Polska

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr inż. Mariusza Zalewskiego
pt. „Synteza i zastosowanie fluoropolimerów oraz kompleksów lantanowców jako
potencjalnych środków kontrastowych ^{19}F MRI”**

Rozprawa doktorska Pana mgr inż. Mariusza Zalewskiego, zatytułowana „**Synteza i zastosowanie fluoropolimerów oraz kompleksów lantanowców jako potencjalnych środków kontrastowych ^{19}F MRI**” powstała w katedrze Technologii Chemicznej Organicznej i Petrochemii na Wydziale Chemicznym Politechniki Śląskiej w Gliwicach pod kierunkiem Pana dr hab. inż. Tomasza Krawczyka, profesora Politechniki Śląskiej. Celem przedstawionej mi do recenzji pracy było zaprojektowanie, synteza oraz zbadanie praktycznej przydatności do obrazowania rezonansem magnetycznym dwóch grup środków kontrastowych. Pierwszą grupą były fluoropolimery, natomiast drugą fluoroorganiczne kompleksy jonów paramagnetycznych. MRI jest jedną z najczęściej stosowanych, nieinwazyjnych metod w diagnostyce tkanek miękkich, a najpopularniejszym wariantem jest ^1H MRI, wykorzystujący różnice w czasach relaksacji protonów wody w różnych tkankach. Ponieważ różnice te są często niewielkie, konieczne jest stosowanie środków kontrastowych. Środki te pozwalają na polepszenie obrazu, jednakże nie obniżają sygnału tła, co powoduje, że możliwe jest obrazowanie jedynie

ul. Niezapominajek 8, 30-239 Kraków, Polska
tel. +48 12 639 51 01, +48 12 425 19 23
fax +48 12 425 19 23

Nr konta: Bank Gospodarstwa Krajowego
PL 36 1130 1150 0012 1186 5820 0004
NIP: 6750001805, REGON: P-000326351



wyróżniających się zmian. Alternatywną drogą obrazowania może być wykorzystanie rezonansu jąder fluoru - ^{19}F . Fluor praktycznie nie występuje w tkankach miękkich, a więc charakteryzuje się prawie zerowym sygnałem tła, lecz z tego samego powodu do obrazowania tkanek miękkich konieczne jest stosowanie fluorowanych środków kontrastowych. Tematyka ocenianej rozprawy doktorskiej znakomicie wpisuje się w aktualny i ważny trend badań naukowych dotyczących nowych środków kontrastowych, w szczególności responsywnych, które to ulegają określonej aktywacji dopiero po wystąpieniu konkretnego czynnika w układzie, np. konkretna temperatura, pH, czy obecność wybranych jonów. Przedstawione w pracy wyniki mogą mieć kluczowe znaczenie dla zastosowań w medycynie, głównie w diagnostyce obrazowej chorób cywilizacyjnych m.in. nowotworów. Pomimo znacznego postępu medycyny choroby te nadal są głównymi przyczynami zgonów na świecie - 10 mln zgonów w 2020 roku. W 2019 roku choroby nowotworowe oraz ich powikłania odpowiadały za ponad 24% wszystkich zgonów wśród Polaków.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska Pana mgr inż. Mariusza Zalewskiego liczy 185 stron, 18 tabel, 35 wykresów, 30 rysunków, 33 równania oraz 320 pozycji literaturowych. Rozprawa ta ma tradycyjny charakter. Praca zaczyna się Spisem treści oraz Wykazem stosowanych skrótów, części te ułatwiają czytelnikowi dalsze studiowanie pracy. Główna część pracy podzielona jest na 6 rozdziałów: Cel pracy, Część literaturowa, Omówienie wyników, Podsumowania i wnioski, Część eksperymentalna oraz Literatura. Praca kończy się Streszczeniem w języku polskim oraz w języku angielskim (Abstract).

W Części literaturowej stanowiącej ok. 70 stron, Doktorant dokonał podsumowania aktualnego stanu wiedzy dotyczącego diagnostyki obrazowej, środków kontrastowych w ^{19}F MRI, paramagnetyzmu i rezonansu magnetycznego oraz metod polimeryzacji. Szczególną uwagę poświęcił fluoropolimerom oraz paramagnetycznym środkom kontrastowym w obrazowaniu rezonansem magnetycznym, wiedza ta bezpośrednio odnosi się do opisanych później wyników. Reasumując, część literaturowa stanowi bardzo ciekawą lekturę, jej treść jest dobrze dobrana do zakresu pracy doktorskiej oraz ułatwia jej pełne zrozumienie i zasługuje na wysoką ocenę.



Na podstawie przeglądu literatury, przedstawionego w pierwszej części pracy, Pan Mariusz Zalewski postanowił wnieść swój wkład w rozwój nowych środków kontrastowych do ^{19}F MRI. Swoją uwagę skupił na dwóch grupach: fluoropolimerach oraz fluoroorganicznych kompleksach jonów paramagnetycznych. Należy tu podkreślić nowatorski charakter zaplanowanych badań, gdyż zaproponowane środki kontrastowe nie były wcześniej badane w literaturze. **Omówienie wyników** liczy ponad 70 stron i składa się z 3 głównych rozdziałów zatytułowanych: Wstęp, Fluoropolimery jako środki kontrastowe w ^{19}F MRI oraz Kompleksy paramagnetyczne jako środki kontrastowe w ^{19}F MRI. We Wstępie doktorant krótko przedstawia ogólne założenia dotyczące projektowanych fluoropolimerowych, responsywnych środków kontrastowych m.in. czułość na pH środowiska, rozpuszczalność, czy masę cząsteczkową, jak i przedstawia podejście do projektowania nowych paramagnetycznych środków kontrastowych użytecznych w ^{19}F MRI przy użyciu teorii relaksacji BWR. Część dotycząca fluoropolimerów rozpoczyna od omówienia doboru odpowiednich monomerów oraz wyboru metody polimeryzacji. Pan Mariusz wybrał cztery monomery: TFEMA, HFIPMA, HEMA i DMAEMA; bardzo dobrze uzasadniając wybór każdego z nich. Następnie przeprowadził syntezę techniką ATRP aż 19 kopolimerów różniących się zawartością poszczególnych merów. Podejście takie pozwoliło na wyznaczenie wpływu i znaczenia poszczególnych merów na właściwości otrzymanego kopolimeru poprzez badania rozpuszczalności w roztworach wodnych, badania wpływu stężenia oraz zawartości fluoru na SNR, czy badania relaksacji jąder fluoru. Wybrany kopolimer p(tF-H-D)-2 został przebadany również w zmiennym pH w zakresie 1-7,4. Doktorant zauważył zależność sygnału od wartości pH, co świadczy o możliwości zastosowania takiego kopolimeru jako sondy czulej na pH środowiska. We współpracy z grupą profesora Kikuchi z Uniwersytetu w Osace przeprowadzono również fantomowe obrazowania MRI. Doktorant podjął się także wyjaśnienia zależności czasów relaksacji od pH środowiska, wykonał szereg badań w tym symulacje DFT, które wskazały, że przyczyną zmian czasu relaksacji jest zmiana konformacji łańcucha kopolimeru, a co za tym idzie zmiana mobilności zawartych w nich jąder fluoru.



Przedstawione badania są jasne i dobrze opisane, jednakże do tej części pracy mam kilka uwag i pytań:

- proszę o wyjaśnienie procesu odgazowania układu przy pomocy argonu (krok przed przeprowadzeniem polimeryzacji)
- czy nowotwór może aktywować środek kontrastowy?
- jaka była siła jonowa przy pomiarach potencjału zeta i czy mogła ona mieć wpływ na otrzymane wyniki?
- proszę o wyjaśnienie, dlaczego przy procesie micelizacji oczekuje Pan tak dużych zmian wartości potencjału zeta (rzędu 80 mV)
- proszę o wyjaśnienie eksperymentu barwienia miceli, pozycja literaturowa opisująca ten eksperyment nie zawiera opisu badań absorpcyjnych tylko emisyjne bazujące na fluorescencji,
- na wykresie 14 brakuje kontroli, czy była taka wykonywana? Czy próbki były sterylizowane przed badaniem toksyczności?

Część dotycząca kompleksów paramagnetycznych, jako środków kontrastowych w ^{19}F MRI, rozpoczyna się krótkim podsumowaniem danych przedstawionych w części literaturowej pracy. Doktorant zauważa, że obecnie prace skupiają się głównie na udoskonaleniu struktury ligandów, a mniej uwagi poświęca się doborowi jonu paramagnetycznego. Nieliczne tylko prace rozpatrują inne jony niż Gd^{3+} , a tylko kilka prac stosuje teorię relaksacji do interpretacji uzyskanych wyników. Z tego to powodu pan Mariusz Zalewski postanowił sprawdzić użyteczność teorii relaksacji BWR, jako narzędzia do projektowania środków kontrastowych. Obliczenia oparł na własnych danych doświadczalnych, które uzupełnił danymi zaczerpniętymi z literatury. Dodatkowo przeprowadził teoretyczną ocenę potencjalnej skuteczności środków kontrastowych zawierających różne jony paramagnetyczne. Finalnie dokonał weryfikacji swoich obliczeń na przykładzie responsywnego środka kontrastowego do wykrywania jonów miedzi. Przeprowadzone badania pozwoliły na wykazanie, że teoria BWR dobrze sprawdza się jako narzędzie do przewidywania czasów relaksacji jąder fluoru w badanych kompleksach, określił także, które oddziaływania odpowiadają za tą relaksację. Zaproponował potencjalne



zastosowania jonów paramagnetycznych w środkach kontrastowych różnego typu. Na przykładzie responsywnego środka kontrastowego do wykrywania jonów miedzi pokazał stosowalność zaproponowanego modelu teoretycznego do projektowania nowych paramagnetycznych środków kontrastowych do ^{19}F MRI. Do tej części pracy nasunęło mi się następujące pytanie dotyczące dalszych planów badawczych: **czy planuje Pan badania toksyczności opracowanych rozwiązań?**

Kolejny rozdział zatytułowany jest Podsumowanie i wnioski. W rozdziale tym Pan Mariusz Zalewski krótko podsumował wszystkie otrzymane wyniki. Następnie mamy rozdział Część eksperymentalna zawierający wykaz użytych materiałów oraz opis stosowanych metod. W opinii recenzenta ten rozdział lepiej umieścić na początku części doświadczalnej, przed omówieniem wyników, gdyż znajomość przedstawionych w nim technik czy metod jest niezbędna do analizy i pełnego zrozumienia prezentowanych wyników. Jest to oczywiście uwaga, która w żadnym stopniu nie obniża wysokiej oceny recenzowanej pracy.

Podsumowując, praca doktorska Pana mgr inż. Mariusza Zalewskiego została zaplanowana i zrealizowana w sposób profesjonalny. Pan Mariusz w swojej pracy dokonał analizy obecnego stanu wiedzy, postawił sobie ambitne cele badawcze, a uzyskane wyniki pozwoliły na ich realizację, a drobne uwagi nie mają wpływu na jej wysoką wartość naukową. Uważam, że przedstawiona mi do recenzji praca doktorska spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim, w związku z czym wnoszę o dopuszczenie Pana mgr inż. Mariusza Zalewskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. Krzysztof Szczepanowicz, prof. IKiFP