

Warszawa, 13.09.2024

dr hab. inż. Kamila Sadowska, profesor instytutu
Instytut Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej im. M. Nałęcz
Polskiej Akademii Nauk
e-mail: ksadowska@ibib.waw.pl

1. Podstawa pracy doktorskiej

Praca doktorska pt. "Nanostructured soft platforms based on the combination of nanofibers and hydrogels for biomedical applications" autorstwa Yasamin Ziai, kandydatki na stopień doktora w dyscyplinie inżynieria biomedyczna, koncentruje się na kompozytach na bazie hydrożeli i mat włóknistych do zastosowań biomedycznych. Promotorem pracy jest dr hab. inż. Filippo Pierini i dr Chiara Rinoldi. Rozprawa opiera się na cyklu następujących artykułów:

1. Smart plasmonic hydrogels based on gold and silver nanoparticles for biosensing application, Y Ziai, C Rinoldi, P Nakielski, L De Sio, F Pierini, Current Opinion in Biomedical Engineering 24 (2022) 100413.
2. Chameleon-inspired multifunctional plasmonic nanoplatforms for biosensing applications. Y Ziai, F Petronella, C Rinoldi, P Nakielski, A Zakrzewska, TA Kowalewski et al. NPG Asia Materials 14 (2022) 18.
3. Developing strategies to optimize the anchorage between electrospun nanofibers and hydrogels for multi-layered plasmonic biomaterials. Y Ziai, M Lanzi, C Rinoldi, SS Zargarian, A Zakrzewska, A Kosik-Kozioł et al. Nanoscale Advances 6 (2024) 1246-1258.
4. Lysozyme-sensitive plasmonic hydrogel nanocomposite for colorimetric dry-eye inflammation biosensing. Y Ziai, C Rinoldi, F Petronella, A Zakrzewska, L De Sio, F Pierini, Nanoscale 16 (2024) 13492-13502.
5. Conducting polymer-based nanostructured materials for brain-machine interfaces. Y Ziai, SS Zargarian, C Rinoldi, P Nakielski, A Sola, M Lanzi, YB Truong et al. Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology 15 (2023) e1895.

Hydrożele i struktury włókniste należą do jednych z najczęściej badanych materiałów do zastosowań biomedycznych, ponieważ można je wytwarzać z biokompatybilnych polimerów i modyfikować tak, aby posiadały właściwości wymagane do określonych zastosowań. Połączenie hydrożeli i włókien w celu wytworzenia kompozytów warstwowych to nowe podejście w produkcji materiałów biomedycznych. W wyniku połączenia tych dwóch materiałów uzyskuje się efekt synergiczny, dzięki czemu układy takie znalazły zastosowanie

w inżynierii tkankowej, bioczułnikach, materiałach opatrunkowych, systemach dostarczaniu leków i wielu innych. W swojej pracy Pani Ziai wykorzystywała pochodne akryloamidu do produkcji hydrożeli termoreaktywnych oraz poli(kaprolakton) i jego kopolimer z poli(laktydem) do produkcji włókien. Zoptymalizowano proces integracji hydrożelu z włóknami. Do matrycy hydrożelowej wprowadzono dostępne na rynku nanoprety złota i nanopłytki srebra, aby otrzymać nanoplatformy plazmoneczne. Materiały te zostały zastosowane jako elementy biosensorów do oznaczania glukozy i lizozymu.

2. Forma i treść

Praca Yasamin Ziai zatytułowana "Nanostructured soft platforms based on the combination of nanofibers and hydrogels for biomedical applications" jest pracą w formie cyklu publikacji, składającą się z pięciu artykułów wraz z omówieniem. Doktorantka wskazała także pięć dodatkowych artykułów, z czego trzy są opublikowane, a dwa są w trakcie rozpatrywania. Doktorantka wymienia także sześć innych współautorskich prac, które nie wchodzą w skład recenzowanej pracy.

Wszystkie pięć głównych artykułów zostało opublikowanych jako prace wieloautorskie w czasopismach znajdujących się na liście JCR o wysokim współczynniku wpływu. Współczynnik wpływu (IF) tych prac waha się w granicach 4,16-10,76. Pięć głównych publikacji zostało poddanych recenzji ekspertów ze środowiska naukowego i opublikowanych w renomowanych czasopismach z zakresu inżynierii materiałowej i inżynierii biomedycznej. Należy jednak nadmienić, że tylko trzy z nich to oryginalne publikacje badawcze, których pierwszym autorem jest doktorantka, a dwie pozostałe to prace przeglądowe (pierwszym autorem jest także Pani Ziai). Nie wiem, jak potraktować 5 dodatkowych artykułów, dla których Autorka wskazuje pomocniczą rolę w badaniach. Z mojego punktu widzenia artykuły przeglądowe zawarte w omawianym cyklu publikacji mają mniejsze znaczenie, niż artykuły badawcze, wymienione jako badania wspierające. Przypuszczam, że recenzje są dobrze przygotowane i mogą być bardzo pomocne dla naukowców rozpoczynających pracę w tej tematyce badawczej, natomiast w przypadku prac doktorskich oczekuję artykułów naukowych zawierających zdefiniowane problemy badawcze i pomysły zaproponowane przez doktoranta. Jednakże trzy publikacje badawcze, które wchodzą w skład cyklu:

- Chameleon-inspired multifunctional plasmonic nanoplatforms for biosensing applications. Y Ziai, F Petronella, C Rinoldi, P Nakielski, A Zakrzewska, TA Kowalewski et al. NPG Asia Materials 14 (2022) 18.

- Developing strategies to optimize the anchorage between electrospun nanofibers and hydrogels for multi-layered plasmonic biomaterials. Y Ziai, M Lanzi, C Rinoldi, SS Zargarian, A Zakrzewska, A Kosik-Kozioł et al. Nanoscale Advances 6 (2024) 1246-1258.

- Lysozyme-sensitive plasmonic hydrogel nanocomposite for colorimetric dry-eye inflammation biosensing. Y Ziai, C Rinoldi, F Petronella, A Zakrzewska, L De Sio, F Pierini, Nanoscale 16 (2024) 13492-13502,

mają dużą wartość naukową i utwierdzają mnie w przekonaniu, że doktorantka wniosła znaczący wkład w rozwój materiałów do zastosowań biomedycznych.

Rozprawa składa się z jedenastu rozdziałów. Rozdział 1: *Biomaterials in biomedical engineering* jest bardzo krótki i ogólny, i moim zdaniem nie był konieczny do zrozumienia badań prowadzonych przez doktorantkę. W Rozdziale 2: *Biomaterial design and fabrication techniques* pokrótce opisano elektroprzędzone nanowłókna, hydrożele i ich kompozyty. Ponownie opis jest raczej powierzchowny i nie ma jasnego wskazania, w jaki sposób ma on związek z badaniami Pani Ziai. We wstępie brakuje podsumowania problemu badawczego, jaki podjęła doktorantka w odniesieniu do aktualnego stanu wiedzy. Rozdział 3: *Biomedical application* zmusza czytelnika jedynie do domysłów, zastosowania biomedyczne czego (w domyśle jakiego materiału) zostały opisane i dlaczego wybrano tylko dwa przykłady, a mianowicie bioczujniki i interfejs mózg-maszyna. Szczególnie ten drugi przykład zaskakuje, gdyż w cyklu publikacji wymieniona jest praca przeglądowa, a nie oryginalna praca naukowa. Jednostronicowy Rozdział 4: *Aims and thesis* miał na celu przedstawienie celów badań oraz hipotez postawionych w rozprawie. Jednakże, cele pracy nie są jasno określone, nie przedstawiono też hipotez badawczych. O ile w rozprawach doktorskich wskazanie hipotez nie jest obowiązkowe, o tyle ich zamieszczenie świadczyłoby o dogłębnej analizie problemu naukowego i propozycję podejścia do jego rozwiązania. Co więcej, jeśli nie przedstawiono żadnych hipotez, tytuł rozdziału jest mylący. W Rozdziale 5: *Materials and methods* doktorantka opisuje polimery stosowane do wytwarzania hydrożeli i elektroprzędzonych włókien oraz wymienia metody stosowane do charakteryzacji otrzymywanych materiałów. Byłabym wdzięczny za informację, czy wykorzystywany sprzęt jest dostępny w Zakładzie Biosystemów i Materii Miękkiej IPPT oraz czy doktorantka prowadziła badania samodzielnie, czy przy pomocy innych osób. Rozdział 6: *Articles included in the publication cycle of the dissertation* to lista artykułów stanowiących podstawę recenzowanej pracy. Wskaźniki charakteryzujące wskazane publikacje podsumowano w tabeli (bez podania numeru) na str. 41. Biorąc pod uwagę, że artykuły ukazały się w ciągu ostatnich dwóch lat, ogólna liczba cytowań nie jest zbyt wysoka. Należy jednak podkreślić, że praca *Chameleon-inspired multifunctional plasmonic nanoplatforms for biosensing applications*. Y Ziai, F Petronella, C Rinoldi, P Nakielski, A Zakrzewska, TA Kowalewski i in. NPG Asia Materials 14 (2022) 18, była cytowana już 56 razy (wg Scopus, wrzesień 2024). Zasadniczą część pracy stanowi Rozdział 7: *Summary of the articles included in the publication cycle*. Oczekiwałbym w tym miejscu opisu problemu badawczego i wskazania jego rozwiązania w odniesieniu do cyklu publikacji, a nie streszczenia artykułów. Pracę kończy Rozdział 8: *Conclusions* oraz Rozdział 9: *Summary and future prospects*, które moim zdaniem można było połączyć w jedną część. W rozdziale 10: *References* znajduje się 105 pozycji. Są to głównie prace naukowe opublikowane w ciągu ostatnich kilku lat. Niestety w wielu źródłach brakuje danych bibliograficznych, przykładowo:

-ref. [3] - brak wydawcy,

-ref. [17] – podano jedynie tytuł,

-ref. [18], [19] – brak nazwisk autorów,

-ref. [40] – brak wydawcy, tytuł niekompletny.

Rozdział 11: *Original articles* zawiera przedruk pięciu publikacji wymienionych w Rozdziale 6, które stanowią podstawę recenzowanej pracy. Nie mogę jednak zgodzić się z tym tytułem, gdyż artykuły oryginalne, w przeciwieństwie do artykułów przeglądowych, zawierają pytania badawcze lub hipotezy. Jak wspomniano powyżej, jedynie trzy z wymienionych artykułów mają charakter oryginalnych artykułów badawczych, natomiast dwie zaprezentowane publikacje mają charakter przeglądowy. Dlatego też, w mojej recenzji skupiłam się wyłącznie na trzech oryginalnych artykułach badawczych, opisanych w kolejnym punkcie tej recenzji.

Podsumowując, ten spójny tematycznie zbiór trzech oryginalnych publikacji naukowych stanowi znaczące osiągnięcie doktorantki, mające pozytywny wpływ na jej karierę naukową. Jednak ogólna jakość rozprawy doktorskiej mogłaby być zdecydowanie wyższa.

3. Podsumowanie osiągnięcia naukowego i pytania

Po zapoznaniu się z trzema pracami badawczymi opublikowanymi przez doktorantkę mogę stwierdzić, że jej główne osiągnięcie naukowe dotyczy wytwarzania kompozytów do optycznej detekcji analitów ważnych z medycznego punktu widzenia. Pierwszą częścią badań była optymalizacja:

- otrzymywania hydrożeli na bazie akryloamidów;
- elektroprzędzenia włókien z polimerów biodegradowalnych;
- inkorporacji nanocząstek metali do hydrożeli;
- produkcji kompozytów na bazie hydrożeli, mat włóknistych i nanocząstek metali.

Opracowaną procedurę opisano w artykule *Developing strategies to optimize the anchorage between electrospun nanofibers and hydrogels for multi-layered plasmonic biomaterials*. Y Ziai, M Lanzi, C Rinoldi, SS Zargarian, A Zakrzewska, A Kosik-Kozioł i in. *Nanoscale Advances* 6 (2024) 1246-1258. W tym rozwiązaniu do kompozytu hydrożel/maty włókniste wprowadzono nanoprety złota, w celu wytworzenia plazmonicznych nanoplateform. W artykule nie przedstawiono jednak właściwości optycznych wytworzonych platform plazmonicznych. Z teorii Mie wiadomo, że właściwości optyczne nanocząstek metali silnie zależą od otaczającego ich środowiska. Czy doktorantka przeprowadziła badania właściwości optycznych platform opisanych w ww. publikacji? Takie eksperymenty są konieczne, aby nazwać te struktury „platformami plazmonicznymi”.

W drugiej części swoich badań doktorantka dokonała oceny kompozytów w zastosowaniach biomedycznych. Przygotowane kompozyty wykorzystano jako składniki aktywne biosensorów optycznych, których działanie opierało się na zjawisku zlokalizowanego powierzchniowego rezonansu plazmonowego. Wybrano dwa anality, mianowicie glukozę w próbkach moczu i lizozym w płynie łzowym.

W artykule *Chameleon-inspired multifunctional plasmonic nanoplateforms for biosensing applications*. Y Ziai, F Petronella, C Rinoldi, P Nakielski, A Zakrzewska, TA Kowalewski et al. *NPG*

Asia Materials 14 (2022) 18 opisano wykorzystanie platformy biosensorycznej inspirowanej naturą do określenia poziomu glukozy w próbce moczu metodą optyczną. Uzyskany liniowy zakres oznaczeń glukozy wynosił 0–8 mM, a granicę wykrywalności (LOD) obliczono na 2,29 mM. U zdrowych ludzi stężenie glukozy w moczu nie powinno przekraczać 1 mM, a u osób chorych na cukrzycę wartość ta waha się w granicach 3–17 mM (Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. Boston: Butterworths; 1990. Chapter 139. Glucosuria. Steven L. Cowart and Max E. Stachura). Chciałabym, aby Pani Ziai skomentowała swoje wyniki w odniesieniu do danych literaturowych i praktycznego zastosowania opracowanego czujnika. Proszę o omówienie wykresów przedstawionych na rysunkach 6 d i e.

W artykule *Lysozyme-sensitive plasmonic hydrogel nanocomposite for colorimetric dry-eye inflammation biosensing*. Y Ziai, C Rinoldi, F Petronella, A Zakrzewska, L De Sio, F Pierini, Nanoscale 16 (2024) 13492-13502, przedstawiono wyniki testów oznaczania lizozymu z wykorzystaniem przygotowanych platform plazmonicznych. Mam kilka pytań odnośnie tych wyników. Jakie jest oczekiwane stężenie lizozymu we łzach pobranych z oczu zdrowych i oczu suchych? W pracy znalazłam jedynie wyniki uzyskane dla łez z suchego oka, natomiast w opisie eksperymentu wskazano, że analizowano także łzy z oczu zdrowych. Ponadto utworzono krzywą kalibracyjną tylko dla czterech stężeń lizozymu w zakresie od 0,25 do 2,5 mg/ml. Jak wspomniano w manuskrypcie, w celu określenia poziomu lizozymu we łzach z podrażnionych oczu zastosowano ekstrapolację i uzyskano wartość 3,6 mg/ml. Czy ten wynik może być uznany za wiarygodny bez zastosowania metody referencyjnej?

Na koniec prosiłabym o podanie poprawnej definicji biosensora i jego elementów. Proszę również o podanie definicji nanomateriałów/nanostruktur (czy badane elektroprzędzone włókna można nazwać nanowłóknami?).

4. Wnioski końcowe

Podsumowując, recenzowana rozprawa doktorska spełnia wymogi ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (z późniejszymi zmianami). Prace eksperymentalne prowadzone przez Kandydatkę oraz różnorodność stosowanych narzędzi badawczych znacząco poszerzyły kompetencje badawcze Kandydatki. Biorąc powyższe pod uwagę praca w pełni spełnia wymogi ustawy. W związku z tym wnoszę o dopuszczenie Yasamin Ziai do publicznej obrony.



Kamila Sadowska