

Recenzja

rozprawy doktorskiej mgr Julii Anny SEMBY

pt. Zastosowanie biodruku 3D oraz opracowanie biotuszy na bazie hydrożeli i nanomateriałów dla inżynierii tkankowej łąkotki

Promotor: dr hab. inż. Jakub D. RYBKA, prof. UAM

Promotor pomocniczy: dr Adam A. MIELOCH

Recenzja została opracowana na podstawie pisma nr WB-347-2022/2023 Dziekana Wydziału Biologii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu z dnia 28.09.2023 r.

1. Ogólna charakterystyka rozprawy

Dysertacja doktorska przedstawiona do oceny stanowi cykl 7 publikacji naukowych, zawierający 5 artykułów już opublikowanych w czasopismach naukowych oraz 2 artykuły, które zostały zgłoszone, także do czasopism naukowych, lecz na dzień złożenia rozprawy nie zostały jeszcze wydane. Główną część dysertacji stanowią pełne oryginalne (w języku angielskim) teksty wymienionych 7 publikacji, wraz z oświadczeniami ich autorów. Zostały one opatrzone liczącym ok. 30 stron wprowadzeniem (w języku angielskim, ze streszczeniem w języku polskim), w którym zaprezentowano główne idee i cele rozprawy oraz skrótowo przedstawiono uzyskane wyniki i wnioski, jak również przedstawiono podsumowanie całokształtu osiągnięć naukowych doktorantki w zakresie tematycznie związanym z realizacją rozprawy doktorskiej (udziały w projektach, patenty, staże itp.).

Przyjęta przez doktorantkę forma dysertacji składającej się ze zbioru związanych tematycznie artykułów naukowych jest moim zdaniem odpowiednia i właściwa, szczególnie biorąc pod uwagę tematykę rozprawy oraz wysoki poziom naukowy zaprezentowanych publikacji, jak również ich wzajemne powiązanie w jeden spójny cykl. Można byłoby sformułować nieznaczną uwagę w kwestii tytułu – w mojej opinii mógłby on zostać sformułowany nieco bardziej precyzyjnie oraz zawierać słowa, które uwypukliłyby typowo badawczy (a nie aplikacyjny) charakter dysertacji. Jest to jednak drobne zastrzeżenie, nie wpływające na ocenę rozprawy jako całości.

2. Ocena merytoryczna pracy

2.1. Trafność i oryginalność podjętej tematyki badawczej

Podjęta w rozprawie tematyka badawcza charakteryzuje się wysokim poziomem innowacyjności i dużym potencjałem badawczym oraz rozwojowym. Biodruk 3D dla inżynierii tkankowej jest dyscypliną wciąż niezwykle nową, a opisy praktycznych i klinicznych rezultatów jego użycia stanowią relatywną rzadkość w literaturze światowej. Badania procesów przygotowania nowych, stabilnych biotuszy oraz konstrukcji wydrukowanych na bazie tych biotuszy są, w mojej opinii, bardzo potrzebne, w jak największej ilości, aby biodruk 3D mógł uzyskać znaczenie praktyczne i być wykorzystanym w przyszłości np. do produkcji wszczepianych człowiekowi tkanek i narządów na szerszą skalę. Stąd moja ocena trafności i oryginalności podjętej przez doktorantkę tematyki jest jednoznacznie pozytywna. Uważam, że badania tego typu są potrzebne, studiując literaturę można zauważyć wiele luk, które doktorantka postanowiła częściowo zapełnić zaproponowanymi i przeprowadzonymi przez siebie (wraz z zespołem) eksperymentami badawczymi.

Postawiony w dysertacji problem, jak i zrealizowane badania są zgodne z zaproponowaną dziedziną (nauki ścisłe i przyrodnicze) oraz dyscypliną (nauki biologiczne). Uważam jednak, że praca ma charakter interdyscyplinarny – można byłoby jej wybrane elementy zaklasyfikować m.in. do inżynierii biomedycznej, chemicznej czy materiałowej, a wyniki mogą być wykorzystane w przyszłości do zastosowań medycznych.

W mojej opinii zarówno podjęta szczegółowa tematyka, jak i zdefiniowane przez doktorantkę problemy i cele pracy w pełni spełniają znamiona pracy naukowej na poziomie pozwalającym mówić o badaniach na potrzeby rozprawy doktorskiej.

2.2. Uzyskane rezultaty i ich znaczenie dla nauki i praktyki

Oceniając rozprawę, zaplanowane badania oraz ich rezultaty należy stwierdzić, że przeprowadzone i opisane badania oraz uzyskane wyniki przyczyniły się do ogólnego zwiększenia poziomu wiedzy naukowej w podjętej tematyce, zwłaszcza w zakresie opracowania i przebadania nowego biotuszu przeznaczonego dla ekstruzyjnego biodruku 3D elementów implantów łąkotki. Poziom naukowy zaprezentowanych prac jest bardzo wysoki, zostały one zrealizowane z należyłą starannością i dbałością o warsztat badawczy.

Potwierdzeniem dużego poziomu naukowego dysertacji jest fakt publikacji 5 spośród 7 artykułów stanowiących cykl w bardzo prestiżowych czasopismach naukowych, posiadających wysoki współczynnik wpływu – International Journal of Bioprinting (IF = 8.4), Scientific Reports (IF=4.6) czy ACS Synthetic Biology (IF=4.7), łączna liczba punktów MEiN za już opublikowane prace wynosi 500. Są to bardzo wysokie wskaźniki, a co warto podkreślić – wszystkie publikacje z cyklu zostały wydane

lub zgłoszone do czasopism w pełni zgodnych z dyscypliną i tematyką dysertacji. Fakt opublikowania wyników badań w wysoko punktowanych czasopismach świadczy nie tylko o innowacyjności czy „chwytliwości” samego tematu rozprawy, ale także o zaawansowanym warsztacie naukowym prezentowanym przez doktorantkę i zespół, z którym współpracuje. Nie mam zatem żadnych zastrzeżeń co do treści publikacji zaprezentowanych do oceny, ani też do ich wzajemnego powiązania – jest ono oczywiste i wynika bezpośrednio z tytułów tych publikacji i ich streszczeń, odniesionych do sformułowanego celu i zakresu dysertacji. Można byłoby zwrócić tutaj uwagę na fakt, że żadna z publikacji nie jest jednoautorska – ale biorąc pod uwagę poziom złożoności i innowacyjności zagadnienia biodruku, trudno byłoby oczekiwać badań realizowanych i opisywanych wyłącznie przez jedną osobę. Pracę zespołową (szczególnie w zespołach multidyscyplinarnych) uważam za fundament dzisiejszej nauki, zatem nie jest to w żadnym wypadku zastrzeżenie, zwłaszcza że doktorantka figuruje zazwyczaj jako pierwsza lub druga autorka współautorskich publikacji, ze znaczącym, większościowym udziałem w ich przygotowaniu, potwierdzonym przez pozostałych autorów.

Cykl przedstawiony do oceny stanowi spójną całość prezentującą kompletny zamysł, od analizy literatury, przez eksperymenty związane z opracowaniem biotuszu z użyciem hydrożeli i dodatków nanomateriałowych, aż po testy już wydrukowanych konstrukcji i analizy ich potencjalnego zastosowania w terapii łąkotki. Uzyskano nowe, nieznane wcześniej rezultaty – m.in. wykazano korzyści z wprowadzenia wielościennych nanorurek węglowych i kwasu hialuronowego do biotuszu opartego na alginianie, żelatynie i celulozie nanokrystalicznej, zwiększając jednocześnie sztywność uzyskanych wydruków, jak i żywotność badanych komórek mezenchymalnych.

Wyniki uzyskane w dysertacji z pewnością będą interesujące dla specjalistów zajmujących się inżynierią tkankową, biodrukiem 3D, inżynierią biomedyczną i medycznym zastosowaniem technik przyrostowych, szczególnie w produkcji biologicznych i biohybrydowych implantów z potencjałem zastosowania w terapii. Multidyscyplinarny, a nawet międzydziedzinowy charakter pracy w mojej opinii powoduje, że jej rezultaty mogą się przyczynić do dalszego rozwoju nauki i techniki w kilku dyscyplinach. Ma to zresztą miejsce już teraz – łączna liczba cytowań publikacji stanowiących cykl (wg bazy Scopus) wynosi 72, co przekłada się na indeks Hirscha równy 4 (na dzień składania niniejszej recenzji). Zważywszy, że większość cyklu została opublikowana w bieżącym lub poprzednim roku, świadczy to o relatywnie dużym zainteresowaniu międzynarodowej społeczności naukowej wynikami badań doktorantki.

2.3. Poprawność metodologiczna pracy

Przedstawiona do oceny dysertacja przedstawia analizy i badania, których przebieg kształtował się w następujący sposób:

1. Przegląd i analiza literatury z zakresu biodruku 3D tkanek miękkich – chrząstki i skóry oraz kości, z uwzględnieniem aplikacyjności m.in. w ortopedii.
2. Opracowanie bazowego biotuszu, na bazie alginianu, żelatyny i celulozy nanokrystalicznej oraz przebadanie tego materiału, m.in. pod kątem podatności na biodruk 3D, stabilności czy biokompatybilności.
3. Przeprowadzenie eksperymentów związanych z zastosowaniem nanomateriałów (nanorurek węglowych) jako dodatków do opracowanego biotuszu, ze szczególnym uwzględnieniem wpływu tych dodatków na przeżywalność komórek.
4. Przeprowadzenie badań mechanicznych (wytrzymałość na ściskanie) prostych konstrukcji wytworzonych z użyciem biodruku 3D z zastosowaniem opracowanych biotuszy.
5. Analiza przydatności opracowanego materiału w inżynierii tkankowej łąkotki, opracowanie wniosków końcowych.

Każdemu z etapów prac można przypisać jedną lub dwie publikacje spośród wskazanych w cyklu stanowiącym dysertację. Zamysł całego cyklu oraz dobór metod badawczych oceniam pozytywnie. Analiza literatury została przeprowadzona w sposób dogłębny, metody badań laboratoryjnych dobrane poprawnie a eksperymenty przeprowadzone uważnie i z dbałością o rzetelność naukową, z poprawną dyskusją i interpretacją. Uważam że cykl jest na ten moment kompletny, oczywiście wymagane i rekomendowane są dalsze badania, ale jest to temat którym z pewnością doktorantka wraz z zespołem będzie mogła realizować już w pracach na dalszych etapach kariery naukowej. Z mojej perspektywy – skupiając się na biomedycznym druku 3D – zabrakło mi analizy dostępnych technik biodruku i uzasadnienia doboru metody biodruku 3D przez ekstruzję, oraz analizy możliwości zastosowania innych procesów biodruku 3D do przetwarzania opracowanego przez doktorantkę biotuszu – nie jest to jednak znaczące zastrzeżenie, zwłaszcza z perspektywy dziedziny i dyscypliny w której umiejscowiona jest dysertacja.

Podsumowując, należy stwierdzić że przedstawiona do oceny dysertacja udowadnia że doktorantka potrafi samodzielnie identyfikować luki badawcze na podstawie przeglądu literatury, następnie zaplanować i przeprowadzić serię eksperymentów badawczych umożliwiających uzyskanie nowej wiedzy oraz zinterpretować w poprawny sposób ich wyniki. Doktorantka dysponuje solidnym warsztatem w postaci umiejętności planowania i prowadzenia badań, jak też i dużą wiedzą i doświadczeniem praktycznym w zakresie technik, którymi się posługuje. Można zatem uznać, że zwyczajowa przesłanka warunkująca przyznanie stopnia doktora nauk została tutaj spełniona z należytą precyzją.

2.4. Uwagi i pytania

Najważniejsze uwagi i pytania związane z dysertacją przedstawiono poniżej,

1. Jakie jest uzasadnienie zastosowania metody biodruku 3D z wykorzystaniem ekstruzji w badaniach dotyczących łąkotki?
2. Czy możliwe byłoby, zdaniem doktorantki, przetwarzanie opracowanego biotuszu z zastosowaniem innych technik biodruku 3D, takich jak druk kropelkowy czy z użyciem światła UV? Jak mogłoby to wpłynąć na właściwości mechaniczne i przeżywalność komórek?
3. Jakie są perspektywy w zakresie wytworzenia wszczepialnego, użytecznego biodrukowanego 3D implantu łąkotki? Jakie badania wg doktorantki trzeba by jeszcze przeprowadzić, aby dojść do etapu umożliwiającego próby kliniczne takich implantów?

3. Wniosek końcowy

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska zawiera rezultaty badań naukowych mające znamiona nowości, uzyskane w wyniku eksperymentów badawczych przeprowadzonych przez doktorantkę, poprzedzonych analizą literaturową, opublikowanych w wysoko punktowanych czasopismach naukowych. Badania oraz prace przedstawione w rozprawie udowadniają, że doktorantka potrafi samodzielnie prowadzić prace naukowe w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki biologiczne, w której aplikuje ona o stopień naukowy doktora.

W świetle dokonanej analizy i sformułowanych ocen stwierdzam, że rozprawa Pani mgr Julii Semby pt. „Zastosowanie biodruku 3D oraz opracowanie biotuszy na bazie hydrożeli i nanomateriałów dla inżynierii tkankowej łąkotki” spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim określone w Ustawie z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2022 poz. 547) o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki, w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych, w dyscyplinie nauki biologiczne. Za spełnione uznaję warunki określone w art. 187 ust. 1-2 Ustawy. W związku z tym **wnioskuję o przyjęcie rozprawy doktorskiej Pani mgr Julii Semby i dopuszczenie jej do publicznej obrony.**

Biorąc pod uwagę wysokie walory poznawcze i innowacyjność badań przedstawionych w pracy, duży – w mojej opinii – poziom naukowy oraz szeroki zakres przeprowadzonych eksperymentów, jak i warsztat naukowy doktorantki, wnioskuję o wyróżnienie rozprawy.

FdWP Golski