

Prof. dr hab. Stefan Lis
Zakład Ziem Rzadkich

Poznań, 30.01.2023

Recenzja

rozprawy doktorskiej mgr Agnieszki Paściak pt. „Standardization of the photothermal conversion efficiency methodology and quantitative evaluation of colloidal nanoheaters” wykonanej w Instytucie Niskich Temperatur i Badań Strukturalnych im. Włodzimierza Trzebiatowskiego Polskiej Akademii Nauk we Wrocławiu

Rozprawa doktorska przygotowana przez mgr Agnieszkę Paściak pod promotorskim kierownictwem prof. dr hab. Artura Bednarkiewicza została przedstawiona w formie tematycznie spójnej serii 3 współautorskich artykułów naukowych opublikowanych w renomowanych czasopismach naukowych, takich jak: ACS Applied Materials & Interfaces (2 artykuły) i Journal of Alloys and Compounds, oraz jednego patentu P-437330, ogłoszonego w Biuletynie Urzędu Patentowego nr 38/2022, Dział G Fizyka. Wymienione czasopisma należą to najbardziej prestiżowych z bazy JCR, należą również do najwyższej punktowanych czasopism naukowych umieszczonych na liście Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego. Publikacje reprezentują najwyższy naukowy poziom oraz charakteryzują się wysokim współczynnikiem wpływu (IF).

Badania Doktorantki wchodzące w zakres Jej rozprawy doktorskiej dotyczą nanomateriałów konwertujących energię świetlną na ciepło. Tego rodzaju prace prowadzone są już od wielu lat, a ich innowacyjny charakter skutkuje gwałtownie rosnącą dynamiką, w różnych dziedzinach nauki, technologii oraz medycyny. Liczne prace, ale też wiele nadziei poświęcają badacze wykorzystaniu nanomateriałów przekształcających światło na ciepło w terapii fototermicznej w obszarze aplikacji medycznych. Doniesienia literaturowe wykazują, że zlokalizowana terapia fototermiczna (PTT) jest obiecującą metodą walki z rakiem, która ponadto synergistycznie wzmacnia inne metody leczenia, takie jak terapia fotodynamiczna czy chemioterapia. PTT wykorzystuje nanocząsteczki, zwane nanogrzzałkami, które po odpowiedniej biofunkcjonalizacji mogą celować w tkanki nowotworowe (terapia celowana)

oraz, pod wpływem stymulacji światłem zamieniać energię fotonów na ciepło, prowadząc do miejscowego przegrzania i leczenia komórek nowotworowych.

Tematyka dysertacji mgr Agnieszki Paściak podejmuje ten innowacyjny nurt badań. Badania Doktorantki wpisują się poszukiwania oraz rosnącą potrzebę rozwijania badań nad nanomateriałami konwertującymi energię świetlną na ciepło. Oceniana dysertacja prezentuje badania na wysokim poziomie naukowym, ponadto ma ważny charakter aplikacyjny. Autorka pracy w sposób przejrzysty przedstawiła cele swoich badań i logicznie nakreśliła plan ich realizacji, a następnie konsekwentnie i z pełnym sukcesem je zrealizowała. Wyniki swoich badań wchodzących w zakres rozprawy Doktorantka zestawiała w formie 3 współautorskich, wymienionych poniżej, artykułów naukowych (**P1-P3**) oraz jednego patentu (**PAT 4**):

P 1. A. Paściak, A. Pilch-Wróbel, Ł. Marciniak, P. J. Schuck, A. Bednarkiewicz, *Standardization of Methodology of Light-to-Heat Conversion Efficiency Determination for Colloidal Nanoheaters*, ACS Applied Materials and Interfaces (2021) 13, 44556-44567;

P 2. A. Paściak, R. Marin, L. Abiven, A. Pilch-Wróbel, M. Misiak, W. Xu, K. Prorok, O. Bezkrovnyi, Ł. Marciniak, C. Chanéac, F. Gazeau, R. Bazzi, S. Roux, B. Viana, V.-P. Lehto, D. Jaque, A. Bednarkiewicz. *Laser induced broad band white emission from transparent Cr⁴⁺:YAG ceramics: origin of broadband emission*, ACS Applied Materials and Interfaces (2022), 14, 33555-33566;

P 3. A. Paściak, M. Misiak, K. Trejgis, O. Bezkrovnyi, K. Elżbiaciak-Piecka, Ł. Marciniak, A. Bednarkiewicz, *Highly-doped lanthanide nanomaterials for efficient photothermal conversion – selection of the most promising ions and matrices*. J. Alloys Compds (2023) 93410, 167900;

PAT 4. A. Paściak, Ł. Marciniak, A. Bednarkiewicz, „Układ pomiarowy oraz sposób do wyznaczenia sprawności konwersji światła z zakresu VIS i NIR na ciepło w nanomateriałach koloidalnych, Patent nr P-437330, Biuletyn Urzędu Patentowego nr 38/2022, Dział G Fizyka.

Publikacje te (**P1-P3**) są wieloautorskie z liczbą autorów odpowiednio 5, 17 i 7 oraz patent (**PAT 4**) 3 współautorów. W ocenianych materiałach Doktorantka załączyła precyzyjne oświadczenia współautorów o ich udziale w stworzeniu ocenianych prac, tj. trzech publikacji i patentu. Nie mam wątpliwości, że wkład Doktorantki jest dominujący. Należy podkreślić, że

mgr Agnieszka Paściak jest pierwszą współautorką wszystkich trzech prac oraz patentu, co jest przekonującym argumentem o Jej wiodącej roli, w odniesieniu zarówno do zdefiniowania problematyki badawczej i wykonania zadań badawczych, jak też w stworzeniu tych publikacji. Załączony patent stanowi integralną część rozprawy oraz znacząco wzmacnia i uzupełnia materiały przedstawione do oceny niniejszej rozprawy doktorskiej.

Rozprawa doktorska mgr Agnieszki Paściak jest zwięzłym i dobrze przemyślanym komentarzem do wymienionych wcześniej trzech publikacji oraz patentu, całość stanowi 71 stron plus pliki załączone pdf 3 publikacji i patentu. Autorka na początku tego opracowania przedstawiła cel pracy i zamieściła kolejno: listę swoich osiągnięć naukowych, streszczenia rozprawy w języku polskim i angielskim. Dalsza część komentarza dysertacji składa się z wprowadzenia, w którym Doktorantka bardzo zwięźle - na 19 stronach - przedstawia tematykę i obiekty swoich badań. Charakteryzuje hipertermię, terapię fototermiczną, grupy (nano)materiałów do terapii fototermicznej oraz ocenę efektywności konwersji fototermicznej, uwzględniającej stosowane w badaniach (literatura) modele, układy pomiarowe i efektywność konwersji fototermicznej wybranych nanomateriałów. W dalszej części komentarza - doświadczalnej - prezentuje stosowane metody badań właściwości: strukturalnych i morfologicznych, optycznych oraz fototermicznych, układy pomiarowe, ich kalibrację oraz stosowane procedury pomiarowe. Dalszą część komentarza stanowią wyniki oraz dyskusja, gdzie Doktorantka przedstawia najważniejsze wyniki badań z zestawu swoich publikacji oraz załącza pliki pdf 3 artykułów naukowych i patentu, będących podstawą Jej rozprawy, wnioski końcowe oraz cytowaną literaturę, składającą się ze 156 pozycji. Zarówno część wstępna (teoretyczna) niniejszej pracy jak również komentarze do trzech artykułów naukowych i patentu stanowią dobre i wystarczająco informujące czytelnika wprowadzenie do tematyki badań prowadzonych. Interesująca jest dyskusja uzyskanych wyników i ich profesjonalna konfrontacja z licznymi publikacjami innych autorów. Całość stanowi wystarczający i dobrze wyważony komentarz do opublikowanych prac. Trzeba zaznaczyć, że prace te przed ich ogłoszeniem zostały poddane bardzo skrupulatnym wnikliwym recenzjom. Publikacje te oraz całość pracy doktorskiej czyta się z wielkim zainteresowaniem. Mam jednak pewne drobne zastrzeżenia do przedłożonego komentarza, o czym jeszcze wspomnę.

Zakres prac badawczych Doktorantki skupiał się na kilku celach. Dotyczyły one zaprojektowania i skonstruowania (PAT. 4) nowego systemu pomiarowego i zaproponowania metodologii oceny funkcjonalnych nanocząstek koloidalnych pod kątem ich użycia w terapii fototermicznej. System ten umożliwił Doktorantce przeprowadzenie pomiarów i dokonanie oceny różnych klas nanomateriałów, zsyntetyzowanych przez innych badaczy, układów przekształcających światło na ciepło oraz wyselekcjonowanie układów o największym potencjale aplikacyjnym. Kolejne cele dotyczyły określenia efektywności konwersji światła na ciepło (η_Q), oceny wydajności nanoogrzewania różnych grup nanomateriałów oraz zbadania właściwości i opracowania rankingu nanogrzejników należących do różnych grup materiałów.

Wysoko oceniam wartościowy materiał doświadczalny zgromadzony podczas realizacji zadań badawczych oraz dojrzałą dyskusję uzyskanych wyników. Doktorantka uzyskała sporo innowacyjnych wyników, poszerzających stan wiedzy o nanomateriałach konwertujących światło na ciepło oraz o mechanizmach i efektywności fototermicznej w nich zachodzących. Do najważniejszych osiągnięć ocenianej pracy doktorskiej należy zaliczyć:

1. Opracowanie nowego systemu pomiarowego i metodologii oceny nanocząstek koloidalnych do terapii fototermicznej. Stworzony system pomiarowy pozwalał zastosować do badań znacząco zmniejszone (~100 krotnie) objętości próbek i skrócić czas rejestracji (do 10 razy) oraz wyeliminować rozbieżność wyników. Umożliwiło to w konsekwencji, co jest sprawą kluczową, wiarygodnie porównać uzyskiwane wyniki wydajności konwersji fototermicznej w różnych materiałach.
2. Dokonanie oceny dużej liczby (17) nanogrzejników należących do pięciu różnych klas nanomateriałów (plazmonowe, PL; półprzewodnikowe, SC; węglowe; tlenki metali (żelaza) MO; oraz nanokryształy domieszkowane jonami Ln) przekształcające światło na ciepło, oraz wyselekcjonowanie tych o największym potencjale aplikacyjnym (SC: czarne porowate nanokryształy krzemu, BPSi, oraz PL na bazie CuS). Wcześniejsze prace, uwzględniające dość ograniczoną liczbę badań na nielicznych nanomateriałach nie umożliwiały przygotowania takiego rankingu, pożądanego i wręcz koniecznego w kontekście uszeregowania nanogrzejników przydatnych do zastosowania w terapii fototermicznej.

3. Określenie, niebadanego wcześniej, dla grupy nanokryształów domieszkowanych jonami lantanowców (Dy^{3+} , Sm^{3+} , Tm^{3+} , Nd^{3+} , Yb^{3+}), wpływu doboru jonu domieszki, wysokiego poziomu domieszkowania oraz rodzaju matrycy (fluorkowe, tlenkowe, wanadanowe, perowskitowe) na wydajność fototermiczną. Badania dowiodły, że najwyższą sprawność konwersji fototermicznej wewnętrznej (iHCE) i zewnętrznej (eHCE) wykazuje domieszkowanie Nd^{3+} , oraz $NdVO_4$ jest najbardziej obiecującą matrycą dla zastosowań biomedycznych. Mimo, że wyznaczona wartość iHCE dla $NdVO_4$ jest dość niska (19%), to matryca ta wykazuje znaczną wartość eHCE (0,08 L/g·cm dla 806 nm) i jest ~14 razy wyższa niż dla $NaNdF_4$ dla tej samej długości fali.

Dla pełnego scharakteryzowania sylwetki Doktorantki należy zauważyć, że w swoim dorobku naukowym wykazuje 5 komunikatów naukowych, w tym jeden ustny, które prezentowała podczas międzynarodowych konferencji (4) lub szkoły naukowej. Warto też wskazać Jej udział w realizowaniu, jako wykonawca, dwóch projektów badawczych.

Obowiązkiem recenzenta jest nie tylko podkreślenie osiągnięć i zalet ocenianej rozprawy, ale również wskazanie ewentualnych uchybień oraz wskazanie elementów wymagających komentarza. Przechodząc do drugiej roli recenzenta stwierdzam, że nie mam uwag krytycznych w odniesieniu do rozprawy mgr Agnieszki Paściak. Dostrzegam brak spisu stosowanych skrótów dla badanych procesów i zjawisk oraz użytych materiałów. Uważam, że wprowadzenie takiego spisu ułatwiłoby czytelnikowi lekturę tej rozprawy.

Mam natomiast nieliczne komentarze o charakterze dyskusyjnym, odnoszące się do wykonanych badań. Moje uwagi i pytania odnoszą się do:

1. Jaka jest toksyczność (cytotoksyczność) badanych różnych klas nanomateriałów? Czy nanogrzałki charakteryzujące się najwyższą efektywnością konwersji światła na ciepło w opracowanym rankingu, w oparciu o dane literaturowe, mogą zapewnić odpowiedni poziom bezpieczeństwa w przypadku ich użycia w terapii fototermicznej in vivo?
2. Jaką motywacją kierowała się Doktorantka przy wyborze do badań stosowanych wysoko domieszkowanych jonów lantanowców (Nd^{3+} , Tm^{3+} i Yb^{3+} współdomieszki Sm^{3+} i Dy^{3+}) i materiałów matrycowych (fluorki, tlenki, wanadan i perowskit) celem

dokonania wyboru najlepszych kandydatów tej grupy nanogrzątek do terapii fototermicznej?

3. Opracowana procedura tworzenia kropeł koloidalnych roztworów nanocząstek w oparciu zbudowany system pomiarowy, wymagająca jedynie niewielkiej ilości próbki oraz znacząco obniżająca czasochłonność pomiaru, jest zależna od wielu czynników. Jakie są możliwości utrzymania stabilnej kropli po jej uformowaniu, celem dokładnego określenia jej rozmiaru? Jak wielkość kropeł różnych typów nanogrzejników nieplazmonowych (nanocząstki domieszkowane Ln, kropki kwantowe i nanomateriały węgla) wpływa na błąd pomiaru? Jaka jest powtarzalność wyników pomiarów?
4. Proszę o komentarz w sprawie roli i wpływu preferowanego kształtu (morfologii) plazmonowych nanogrzejników na efektywność ich konwersji fototermicznej. Czy badania i obserwacje Doktorantki prowadzą do jakich ogólniejszych wniosków?

Wykonane w ramach dysertacji doktorskiej mgr Agnieszki Paściak prace badawcze wpływają na poszerzanie wiedzy o mechanizmach i nanomateriałach oraz efektywności fototermicznej konwersji nanomateriałów przyczyniając się do lepszego zrozumienia zachodzących zjawisk oraz do określenia dalszych kierunków projektowania materiałów do zastosowań biomedycznych a także w aplikacjach technologicznych.

Reasumując, stwierdzam, że recenzowaną rozprawę doktorską mgr Agnieszki Paściak oceniam jako bardzo dobrą. Charakteryzuje się nowatorską tematyką badań, prezentuje wysoki naukowy poziom i jest poparta sygnalizowaną wcześniej dojrzałą i merytoryczną dyskusją uzyskanych wyników. Uprzejmie informuję Wysoką Radę Naukową Instytutu Niskich Temperatur i Badań Strukturalnych PAN we Wrocławiu, że spełnia ona wszystkie wymogi stawiane rozprawom doktorskim (określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2020 poz. 85 z późn. zm.) i wnoszę o dopuszczenie mgr Agnieszki Paściak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

