

pt. Pro-regenerative alginate-based formulations of zebularine and retinoic acid for subcutaneous delivery/Proregeneracyjne formułacje zebularyny i kwasu retinowego na bazie alginianu do podania podskórnego

Pod opieką naukową prof. dr. hab. inż. Pawła Sachadyna

Przedstawiona rozprawa doktorska dotyczy zastosowania inhibitorów epigenetycznych w procesach regeneracji tkanek i stanowi niezwykle interesujące, nowatorskie i interdyscyplinarne opracowanie naukowe. Autorka podjęła temat badawczy o ogromnym znaczeniu poznawczym i praktycznym, łączący zagadnienia biologii molekularnej, epigenetyki, farmakologii oraz biomateriałów.

Regeneracja tkanek, będąca jednym z fundamentalnych procesów biologicznych, podlega wielopoziomowej regulacji, w tym epigenetycznej. Wykorzystanie inhibitorów epigenetycznych do odblokowania ekspresji genów wyciszonych w przebiegu procesów gojenia i regeneracji jest innowacyjnym kierunkiem badań. W pracy skupiono się na dwóch substancjach czynnych: zebularynie, będącej inhibitorem metylotransferazy DNA, oraz kwasie retinowym – regulatorze transkrypcji. Takie połączenie otwiera nowe perspektywy terapeutyczne, a sama problematyka badań wpisuje się w światowe trendy poszukiwania leków i terapii wspomagających regenerację uszkodzonych tkanek.

Autorka zaproponowała i opracowała własną metodę przygotowywania formułacji leków z użyciem młyna kulkowego, w której substancje czynne osadzano w nośniku alginianowym. Przedstawione rozwiązanie cechuje się dużą oryginalnością i praktycznym potencjałem, gdyż umożliwia otrzymanie preparatów o stabilnych właściwościach fizykochemicznych. Szczególnie istotne są obserwacje mikroskopowe, które wykazały odmienny charakter formułacji: jednorodność zebularyny z alginianem oraz krystaliczne rozproszenie kwasu retinowego, co wskazuje na konieczność dalszej optymalizacji tego typu nośników.

Doświadczalny model uszkodzenia małżowiny usznej u myszy jest klasycznym i dobrze zweryfikowanym systemem badania zdolności regeneracyjnych. Zastosowanie przeżyciowej ultrasonografii pozwoliło na śledzenie procesów absorpcji nośnika i uwalniania substancji czynnych in vivo, co należy uznać za szczególnie cenny element metodyki.

Uzyskane wyniki wskazują, że zastosowane formułacje substancji epigenetycznych wpływały istotnie na proces regeneracji małżowiny usznej u myszy. Stopniowe uwalnianie zebularyny i kwasu retinowego z nośnika alginianowego mogło warunkować zaobserwowaną poprawę gojenia. Co szczególnie ważne, badania na poziomie molekularnym ujawniły

dynamiczne odpowiedzi transkrypcyjne genów kluczowych dla regeneracji i procesów naprawczych, co dostarcza dowodów na skuteczność zastosowanej terapii epigenetycznej. Interpretacja wyników jest rzetelna i właściwie powiązana z aktualnym stanem wiedzy. Autorka w sposób umiejętny wykazała wpływ epigenetycznej regulacji na aktywację mechanizmów regeneracyjnych.

Rozprawa wnosi istotny wkład do zrozumienia roli epigenetyki w procesach regeneracji tkanek. Opracowanie nośnikowych formułacji leków małocząsteczkowych i ich ocena w modelu *in vivo* stanowią znaczące osiągnięcie, które może znaleźć zastosowanie w dalszych pracach nad terapiami wspierającymi gojenie ran czy regenerację narządów. Warto podkreślić interdyscyplinarny charakter rozprawy, łączący elementy biologii, medycyny i inżynierii biomateriałów.

Autorka pracy wykazała się dużą dojrzałością naukową, kreatywnością i umiejętnością stosowania nowoczesnych metod badawczych. Samodzielne opracowanie nowej metody przygotowania formułacji lekowych oraz jej praktyczne zastosowanie świadczy o wysokim poziomie przygotowania badawczego i zdolności do prowadzenia innowacyjnych badań.

Rozprawa doktorska przedstawiona do oceny Pani mgr inż. Pauliny Słonimskiej ma konstrukcję typową dla rozpraw doktorskich, jest napisana poprawnym językiem, obejmuje streszczenie w języku angielskim i polskim, listę zastosowanych skrótów, wstęp z założeniami i celami pracy, materiały i metody doświadczalne, wyniki z dyskusją, wnioski, możliwości zastosowania w przyszłości uzyskanych wyników, literaturę (liczącą 321 pozycji literaturowych anglojęzycznych, opublikowanych głównie w ostatnich 10 latach). Streszczenie zamieszczone w języku polskim i angielskim umożliwia szybkie zapoznanie się z problematyką i wynikami pracy. Praca liczy 143 strony, obejmuje 17 rycin i 14 tabel. Rozprawa pojawiają się nieliczne błędy interpunkcyjne i edytorskie. Te problemy edytorskie nie mają wpływu na zrozumienie i przejrzystość formy pracy.

Recenzowana rozprawa doktorska spełnia wszystkie wymagania stawiane pracom tego typu. Stanowi oryginalny, wartościowy i interdyscyplinarny wkład w rozwój wiedzy dotyczącej regeneracji tkanek oraz zastosowania epigenetyki w medycynie regeneracyjnej.

Potwierdzam, że rozprawa doktorska przygotowana przez Panią mgr inż. Paulinę Słonimską spełnia warunki określone w ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. Rozprawę oceniam jednoznacznie pozytywnie i wnioskuję o dopuszczenie Pani mgr inż. Pauliny Słonimskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz o nadanie jej stopnia naukowego doktora.

Z uwagi na powyższe zwracam się z wnioskiem do Wysokiej Rady Naukowej Dyscypliny Wydziału Chemicznego Politechniki Gdańskiej o dopuszczenie Pani mgr inż. Pauliny Słonimskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego i nadanie jej stopnia naukowego doktora.

  
prof. dr nad. n. med. Joanna Wojtkiewicz

### **Wniosek o wyróżnienie rozprawy doktorskiej Pani mgr inż. Pauliny Słonimskiej**

Przedstawiona rozprawa doktorska stanowi nowatorskie i interdyscyplinarne opracowanie, łączące zagadnienia biologii molekularnej, epigenetyki, farmakologii oraz inżynierii biomateriałów. Autorka pracy podjęła temat o ogromnym znaczeniu poznawczym i praktycznym, wpisujący się w światowe trendy badań nad terapiami wspomagającymi regenerację tkanek. Opracowanie oryginalnej metody przygotowywania formulacji lekowych z wykorzystaniem młyna kulkowego oraz nośnika alginianowego świadczy o wysokim poziomie innowacyjności i praktycznej użyteczności rozprawy.

Szczególnie cenne są obserwacje mikroskopowe i zastosowanie przeżyciowej ultrasonografii, które umożliwiły śledzenie procesów *in vivo* w modelu regeneracji. Uzyskane wyniki potwierdzają, że inhibitory epigenetyczne istotnie modulują procesy regeneracyjne, a analiza transkrypcyjna dostarczyła dowodów na aktywację mechanizmów naprawczych. Interpretacja rezultatów jest rzetelna, spójna z aktualnym stanem wiedzy i wnosi istotny wkład w rozwój medycyny regeneracyjnej.

Rozprawa posiada zarówno wysoką wartość poznawczą, jak i potencjał aplikacyjny, otwierając perspektywy dla nowych strategii terapeutycznych w gojeniu ran i regeneracji narządów. Autorka wykazała się dużą samodzielnością, kreatywnością i umiejętnością stosowania nowoczesnych metod badawczych. Całość pracy świadczy o dojrzałości naukowej i zdolności do prowadzenia innowacyjnych badań na najwyższym poziomie. Z tego względu rozprawa w pełni zasługuje na wyróżnienie.

  
prof. dr hab. n. med. Joanna Wojtkiewicz

