

Warszawa, dn. 5 sierpnia 2026 r.

Prof. dr hab. Piotr Bednarczyk
Katedra Fizyki i Biofizyki
Instytut Biologii/SGGW
ul. Nowoursynowska 159, bud. 34, pok. 74
02-776 Warszawa

RECENZJA

rozprawy doktorskiej Pana mgr Serafina Aleksandra
Zawadzkiego

pt. „Charakterystyka i ocena potencjału dendrymerów
karbokrzemowych jako nośników siRNA przez modelową
barierę krew–mózg”

wykonanej pod kierunkiem dr hab. Katarzyny Miłowskiej, prof.
UŁ, Wydział Biologii i Ochrony Środowiska, Uniwersytet Łódzki.

Choroby neurodegeneracyjne, a w szczególności choroba Alzheimera, stanowią jedno z największych wyzwań współczesnej medycyny i farmacji. Pomimo intensywnych badań nad nowymi metodami leczenia, skuteczność dostępnych terapii pozostaje ograniczona, głównie z uwagi na złożoną patogenezę tych schorzeń oraz trudności w efektywnym dostarczaniu substancji terapeutycznych do ośrodkowego układu nerwowego. Kluczową przeszkodę stanowi bariera krew–mózg, która znacząco ogranicza możliwość osiągnięcia odpowiednich stężeń leków w tkance nerwowej. Z tego względu poszukiwanie nowych strategii transportu cząsteczek terapeutycznych przez bariery biologiczne należy obecnie do najważniejszych kierunków badań w obszarze nanomedycyny oraz nowoczesnych systemów dostarczania leków.

Szczególne nadzieje wiążą się z terapiami wykorzystującymi mechanizm interferencji RNA. Zastosowanie siRNA umożliwia selektywne wyciszenie ekspresji genów odgrywających istotną rolę w patogenezie chorób neurodegeneracyjnych, w tym genu APOE4, którego obecność wiąże się np. ze zwiększonym ryzykiem rozwoju choroby Alzheimera. Praktyczne wykorzystanie tej strategii terapeutycznej wymaga jednak

Szkoła Główna
Gospodarstwa
Wiejskiego w Warszawie

Instytut Biologii
Katedra Fizyki i Biofizyki

ul. Nowoursynowska 159
02-776 Warszawa
+48 22 59 386 20

piotr_bednarczyk@
sggw.edu.pl
kfb@sggw.edu.pl
www.sggw.edu.pl
www.kf.sggw.pl

opracowania odpowiednich nośników chroniących oligonukleotydy przed degradacją, ograniczających jego szybki klirens oraz zapewniających skuteczne dostarczenie do komórek docelowych przy zachowaniu wysokiego profilu bezpieczeństwa biologicznego.

Recenzowana rozprawa doktorska podejmuje właśnie tę problematykę. Koncentruje się na ocenie potencjału PEGyloowanych dendrymerów karbokrzemowych jako nośników terapeutycznego siRNA. Głównym celem badań była kompleksowa charakterystyka właściwości fizykochemicznych, biofizycznych, biokompatybilności oraz funkcjonalności nanosystemu dendrymer-siRNA w modelach o narastającej złożoności biologicznej, z uwzględnieniem jego potencjalnego zastosowania w terapii chorób neurodegeneracyjnych ośrodkowego układu nerwowego. Dla realizacji tego celu przeprowadzono wieloetapowe badania obejmujące charakterystykę dendrymerów i ich kompleksów z siRNA, ocenę oddziaływań z komponentami krwi oraz hemokompatybilności, analizę wpływu nanosystemu na komórki jednostki neuronaczyniowej i model bariery krew-mózg, a także badania biodystrybucji i skuteczności terapeutycznej w modelu zwierzęcym.

Przyjęta hipoteza badawcza zakładała, że stabilny kompleks PEGylowanego dendrymeru karbokrzemowego z terapeutycznym siRNA umożliwi efektywne dostarczanie oligonukleotydu do komórek przy zachowaniu hemokompatybilności i biokompatybilności, wydłuży jego ekspozycję układową oraz przełoży się na poprawę wybranych parametrów neurobehawioralnych *in vivo*. Tak sformułowany problem badawczy jest aktualny, dobrze uzasadniony z naukowego i aplikacyjnego punktu widzenia oraz wpisuje się w dynamicznie rozwijający się nurt badań nad nanonośnikami kwasów nukleinowych przeznaczonymi do leczenia chorób ośrodkowego układu nerwowego.

Poniższa recenzja zawiera ocenę merytoryczną całości pracy doktorskiej, z uwzględnieniem zgodności celu i tematu z osiągnięciami końcowymi, metod badawczych, uzyskanych wyników oraz ich analizy, a także doboru literatury.

Podstawę rozprawy doktorskiej stanowi cykl pięciu oryginalnych publikacji naukowych, opublikowanych w latach 2024–2026 w renomowanych czasopismach z zakresu nanomedycyny, biomateriałów oraz badań interdyscyplinarnych. W chwili recenzji, wszystkie prace ukazały się w czasopismach o międzynarodowym zasięgu, indeksowanych w bazie Journal Citation Reports, tj. Scientific Reports oraz ACS Applied Materials & Interfaces:

1. Zawadzki S., Martín-Serrano Á., Okła E., Kędzierska M., Garcia-Gallego S., López P.O., de la Mata F.J., Michlewska S., Makowski T., Ionov M., Pędziwiatr-Werbicka E., Bryszewska M., Miłowska K., Synthesis and biophysical evaluation of carbosilane dendrimers as therapeutic siRNA carriers. Sci. Rep. 2024, 14, 1615.
<https://doi.org/10.1038/s41598-024-51238-w>. Punkty MNiSW: 140 i IF: 3.9

2. Zawadzki S., Okła E., Michlewska S., Makowski T., Buczkowski A., O. López P., de la Mata F.J., Ionov M., Bryszewska M., Miłowska K., Structural and conformational rearrangements of human serum albumin, transferrin, and blood plasma induced by carbosilane dendrimer therapeutic delivery system. *Sci. Rep.* 2025, 15, 39650. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-23355-7>. Punkty MNiSW: **140** i IF: **3.9**
3. Zawadzki S., Suty S., Okła E., Ortega López P., de la Mata F.J., Waczulikova I., Ionov M., Bryszewska M., Miłowska K. Hemocompatibility of Carbosilane Dendrimers as a Therapeutic siRNA Delivery System across Blood–Brain Barrier. *ACS Appl. Mater. Interfaces* 2026, 18, 11671–11686. <https://doi.org/10.1021/acsami.5c12952>. Punkty MNiSW: **200** i IF: **8.2**
4. Zawadzki S., Okła E., Ortega López P., de la Mata F.J., Ionov M., Kreišmane M., Skrastiņa D., Jansons J., Bryszewska M., Miłowska K. Multilevel Assessment of a Carbosilane Dendrimer–siRNA Nanoplatfrom: Cellular Compatibility, Blood–Brain Barrier Model Integrity, and Murine Model Biodistribution. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2026 Jul 22. <https://doi.org/10.1021/acsami.6c06027>. Punkty MNiSW: **200** i IF: **8.2**
5. Zawadzki S., Okła E., Michlewska S., Bednarek R., Ortega López P., de la Mata F.J., Jansons J., Skrastiņa D., Kreišmane M., Pilipenko V., Jansone B., Ionov M., Bryszewska M., Miłowska K. Tiered Evaluation of Carbosilane Dendrimer–siRNA Nanoplatfrom from Single–Cell Biocompatibility to Blood–Brain Barrier Model Dynamics and Murine Alzheimer Model Behavior Assessment. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2026, 18, 37573–37587. <https://doi.org/10.1021/acsami.6c06099>. Punkty MNiSW: **200** i IF: **8.2**

Łączna wartość bibliometryczna cyklu jest wysoka i wynosi 880 punktów MNiSW, a sumaryczny współczynnik wpływu (Impact Factor) publikacji wynosi 32,4.

Na podkreślenie zasługuje fakt, że doktorant jest pierwszym autorem wszystkich publikacji wchodzących w skład rozprawy, co wskazuje na jego wiodącą rolę zarówno w planowaniu badań i ich realizacji, jak i w opracowaniu uzyskanych wyników. Analiza kolejnych publikacji pokazuje ponadto logiczną i konsekwentną realizację programu badawczego – od projektowania i charakterystyki fizykochemicznej nanosystemu, poprzez ocenę jego oddziaływań z komponentami krwi oraz biokompatybilności, aż po badania funkcjonalne obejmujące modele bariery krew–mózg oraz model zwierzęcy choroby Alzheimera.

Pierwsza publikacja poświęcona została syntezie oraz kompleksowej charakterystyce biofizycznej kationowych dendrymerów karbokrzemowych jako potencjalnych nośników terapeutycznego siRNA. Wyniki tych badań umożliwiły wybór najbardziej obiecującego układu do dalszych analiz i stanowiły podstawę kolejnych etapów projektu.

W drugiej pracy skoncentrowano się na oddziaływaniach wybranego nanosystemu z białkami osocza oraz na złożonym środowisku osocza ludzkiego. Badania dostarczyły cennych informacji dotyczących zmian strukturalnych i konformacyjnych głównych białek transportowych krwi oraz pozwoliły ocenić potencjalny wpływ nośnika na jego właściwości biologiczne i bezpieczeństwo stosowania.

Trzecia publikacja rozszerza zakres badań o szczegółową analizę hemokompatybilności dendrymerów karbokrzemowych jako systemu dostarczania siRNA. Oceniono wpływ nanosystemu na parametry hemoreologiczne, immunologiczne oraz procesy krzepnięcia, dostarczając kompleksowych danych niezbędnych do oceny bezpieczeństwa potencjalnych zastosowań *in vivo*.

Dwie ostatnie publikacje, opublikowane w 2026 roku w czasopiśmie ACS Applied Materials & Interfaces, stanowią zwieńczenie całego projektu badawczego. Przedstawiono w nich wielopoziomową ocenę opracowanej nanoplatfomy obejmującą badania biokompatybilności komórkowej, integralności i przepuszczalności modelu bariery krew–mózg, analizę biodystrybucji w modelu zwierzęcym oraz ocenę skuteczności terapeutycznej z wykorzystaniem parametrów neurobehawioralnych w mysim modelu choroby Alzheimer. Tak kompleksowe podejście pozwoliło prześledzić właściwości badanego nanosystemu od poziomu molekularnego i komórkowego aż po efekty obserwowane w organizmie żywym.

Cykl publikacji charakteryzuje się wysokim poziomem merytorycznym oraz spójnością koncepcyjną. Poszczególne prace nie stanowią odrębnych, niezależnych badań, lecz tworzą logicznie powiązaną sekwencję eksperymentów prowadzących do weryfikacji przyjętej hipotezy badawczej. Na szczególne uznanie zasługuje interdyscyplinarny charakter przeprowadzonych badań, łączących zagadnienia chemii materiałowej, biofizyki, biologii komórki, farmacji oraz nanomedycyny. Dzięki temu uzyskano kompleksową ocenę potencjału PEGylogowanych dendrymerów karbokrzemowych jako nośników terapeutycznego siRNA przeznaczonego do leczenia chorób neurodegeneracyjnych.

W mojej ocenie przedstawiony cykl publikacji spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim przygotowanym w formie artykułów naukowych. Publikacje cechują się wysoką jakością naukową, zostały opublikowane w uznanych czasopismach międzynarodowych i dokumentują systematyczną realizację ambitnego programu badawczego, którego wyniki mają zarówno wartość poznawczą, jak i istotny potencjał aplikacyjny w obszarze rozwoju nowoczesnych systemów dostarczania leków do ośrodkowego układu nerwowego.

Badania zostały przeprowadzone w ramach finansowania z Międzynarodowego projektu badawczego M-ERA.NET 2019-2023 „Nanoparticle transfer through endothelial barrier” UMO-2018/30/Z/NZ1/00911 finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki oraz

Komisję Europejską w ramach programu Horizon 2020 oraz Międzynarodowego projektu badawczego realizowanego w ramach programu Narodowej Agencji Wymiany Akademickiej (NAWA) wspólne projekty badawcze pomiędzy Rzeczpospolitą Polską a Republiką Słowacką pt. „Dendrymery fosforowe jako potencjalne czynniki wspomagające proces gojenia ran”, nr BPN/BSK/2021/1/00053/U/00001.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska została przygotowana w formie cyklu publikacji naukowych, zgodnie z zasadami obowiązującymi dla prac doświadczalnych w dziedzinie nauk biologicznych. Rozprawa posiada klasyczny układ, a ponadto zawiera oświadczenia współautorów określające indywidualny wkład każdego z nich w przygotowanie poszczególnych publikacji.

Struktura podziału treści pracy, jak również kolejność rozdziałów, nie budzą wątpliwości. Tekst jest napisany poprawnie i starannie edytowany.

Tematyka badawcza bez wątpienia odnosi się do bieżących trendów badawczych. Zamieszczone streszczenie jest zwarte i komunikatywne, co ułatwia zapoznanie się z tematyką oraz otrzymanymi wynikami.

Tytuł rozprawy doktorskiej jest sformułowany poprawnie i w pełni odzwierciedla cel badań przeprowadzonych przez doktoranta.

Przedstawiony opis metodologii i technik wskazuje na bogaty warsztat badawczy doktoranta, co świadczy o znakomitym przygotowaniu merytorycznym i technicznym do realizacji postawionych celów rozprawy.

Przedstawiony cykl publikacji stanowi spójne i logicznie zaplanowane opracowanie naukowe, którego celem było opracowanie oraz wielopoziomowa walidacja nanosystemu opartego na PEGylovanym dendrymerze karbokrzemowym jako nośnika terapeutycznego siRNA przeznaczonego do leczenia choroby Alzheimer. Autor zastosował hierarchiczne podejście badawcze, obejmujące kolejne etapy charakterystyki fizykochemicznej, biofizycznej i biologicznej opracowanego układu – od badań *in vitro* na poziomie molekularnym i komórkowym, poprzez analizę kompatybilności z krwią oraz ocenę właściwości w modelu bariery krew–mózg, aż po weryfikację skuteczności w modelu zwierzęcym.

Na podstawie przeprowadzonych badań wyłoniono dendrymer G3Si PEG6000 jako najbardziej perspektywiczny nośnik spośród analizowanych konstrukcji. Wykazano jego zdolność do tworzenia stabilnych kompleksów z siRNA, korzystny profil biofizyczny oraz poprawę właściwości biologicznych po utworzeniu dendrypleksu. Szczególnie istotne znaczenie mają wyniki dotyczące hemokompatybilności, wskazujące na ograniczenie hemolizy i poprawę zgodności z krwią po związaniu siRNA z nośnikiem. Badania prowadzone z wykorzystaniem modeli jednostki neuro-naczyniowej wykazały skuteczne dostarczanie siRNA do komórek przy jednoczesnym ograniczeniu cytotoksyczności oraz

zachowaniu integralności bariery krew–mózg. Z kolei eksperymenty *in vivo* potwierdziły wydłużenie ekspozycji ustrojowej siRNA oraz poprawę wybranych parametrów uczenia się i pamięci przestrzennej w modelu mysim choroby Alzheimera.

Uzyskane wyniki dostarczają przekonujących dowodów, że opracowany dendrypleks G3Si PEG6000–siRNA posiada istotny potencjał jako nośnik terapeutycznych oligonukleotydów przeznaczonych do leczenia chorób neurodegeneracyjnych. Badania mają nie tylko wysoką wartość poznawczą, lecz również wyraźny wymiar aplikacyjny, ponieważ wskazują kierunek dalszego rozwoju nanonośników zdolnych do skutecznego transportu siRNA przez barierę krew–mózg. Całość przeprowadzonych badań świadczy o umiejętności samodzielnego planowania i realizacji złożonych eksperymentów oraz właściwej interpretacji uzyskanych wyników, a przedstawiony cykl publikacji stanowi wartościowy wkład w rozwój badań nad nowoczesnymi systemami dostarczania leków do ośrodkowego układu nerwowego.

Pod kątem merytorycznym, przedstawiona rozprawa doktorska zasługuje na wysoką ocenę, jednak chciałbym zwrócić uwagę na pewne ogólne pytania czy nie zaspokoja ciekawość:

Jakie są ograniczenia stosowania metod analizy oddziaływań z białkami osocza oraz w złożonym środowisku osocza?

Jakie są częste „kłopoty” w ocenie integralności bariery krew–mózg poprzez pomiar transzródbłonkowego oporu elektrycznego (TEER)?

Czy obecnie, z tak dużym bagażem wiedzy zdobytej w toku prowadzenia badań, skusiłby się Pan na wykorzystanie lub zaplanowanie badań z wykorzystaniem innych technik i metod w celu potwierdzenia postawionych celów badawczych?

Wymienione powyżej pytania nie wpływają na wysoką ocenę wartości merytorycznej rozprawy. Pragnę podkreślić, że Pan mgr Serafin Aleksander Zawadzki znakomicie wywiązał się z postawionych zadań, wykorzystując szerokie spektrum technik i zaawansowanych metod interdyscyplinarnych. Wydaje się, że praca wypełnia lukę badawczą, a podjęta tematyka jest aktualna.

Stwierdzam z całym przekonaniem, że rozprawa doktorska Pana mgr Serafina Aleksandra Zawadzkiego pt. „Charakterystyka i ocena potencjału dendrymerów karbokrzemowych jako nośników siRNA przez modelową barierę krew–mózg” spełnia warunki określone w art. Art. 187 ust. 1–4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. 2018 poz. 1668). Zatem zwracam się do Komisji Uniwersytetu Łódzkiego ds. stopni naukowych w dyscyplinie nauki biologiczne z wnioskiem o dopuszczenie Pana mgr Serafina Aleksandra Zawadzkiego do dalszych etapów postępowania doktorskiego.

Wniosek o wyróżnienie rozprawy doktorskiej

Biorąc pod uwagę wysoki poziom merytoryczny rozprawy, jej szczególne walory poznawcze i aplikacyjne, nowatorski charakter, spójność i kompleksowość przeprowadzonych badań, interdyscyplinarny charakter zawartych doświadczeń, łączących zagadnienia chemii materiałowej, biofizyki, biologii komórki, farmacji oraz nanomedycyny, a także znakomity dorobek publikacyjny doktoranta, uważam, że rozprawa w pełni zasługuje na wyróżnienie.

Uzasadnienie

Praca podejmuje aktualny i ważny problem opracowania skutecznego systemu dostarczania terapeutycznego siRNA przez barierę krew-mózg, realizując kompleksowy program badań od charakterystyki fizykochemicznej nanonośnika, poprzez badania biofizyczne i biologiczne, aż po ocenę jego skuteczności w modelu zwierzęcym. Uzyskane wyniki stanowią cenny wkład w rozwój nanomedycyny oraz nowoczesnych metod leczenia chorób neurodegeneracyjnych. Dodatkowo rozprawę wyróżnia zastosowanie interdyscyplinarnego podejścia badawczego oraz nowoczesnych metod eksperymentalnych, które umożliwiają wielopoziomową ocenę opracowanego nanosystemu. O wysokiej jakości badań świadczy również fakt, że rozprawa oparta jest na cyklu pięciu publikacji w renomowanych międzynarodowych czasopismach. Łączna wartość bibliometryczna wynosi 880 punktów MNiSW, a sumaryczny współczynnik wpływu IF publikacji wynosi 32,4. Dodatkowo doktorant jest pierwszym autorem wszystkich prac.

Na szczególne podkreślenie zasługują spójność koncepcji badawczej, wysoka jakość uzyskanych wyników, ich potencjał wdrożeniowy oraz znaczący wkład doktoranta w realizację całego projektu. Dodatkowo doktorant wykazał się bardzo dużą aktywnością naukową, obejmującą liczne wystąpienia na prestiżowych konferencjach krajowych i międzynarodowych, udział w międzynarodowych projektach badawczych finansowanych przez NCN, Horizon 2020 i NAWA, realizację zagranicznych staży naukowych w Hiszpanii i na Słowacji oraz uzyskanie stypendiów wyjazdowych. Doktorant wykazywał się również aktywnością organizacyjną, popularyzatorską i dydaktyczną, angażując się w organizację badań, współpracę międzynarodową oraz opiekę nad studentami.

Wszystkie te cechy uzasadniają wniosek o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.

Prof. dr hab. Piotr Bednarczyk

Podpisane elektronicznie przez
Piotr Robert Bednarczyk
(Certyfikat kwalifikowany) w dniu
2026-08-07.