

BÍRÁLAT

Babos György „*Biokompatibilis polimer alapú, kemoterapeutikumokat tartalmazó gyógyszerhordozó nanorészecskék*” című doktori értekezéséhez

Babos György doktorjelölt doktori értekezését a Pannon Egyetem, Mérnöki Kar, Vegyészmérnöki és Anyagtudományok Doktori Iskolájában készítette el Dr. Feczkó Tivadar, PhD, tudományos főmunkatárs témavezetése mellett. Doktori munkája során két citosztatikus hatású hatóanyagokat (doxorubicin és sorafenib) tartalmazó polimer alapú nanorészecskéket állított elő és széleskörűen karakterizált fizikai-kémiai és citotoxicitás szempontjából.

Tanulmányozta egyrészt:

- a célvegyületek (sorafenib, doxorubicin) különböző polimer hordozóba (PVA-5, PLGA és PHB) történő inkorporálhatóságát; továbbá PEG-ilált PLGA alapú nanohordozók esetében egy tumor penetrációs peptid ligand (iRGD) hatását a fizikai-kémiai paraméterekre és a tumor sejtekre, valamint a PHB hordozó esetében a két hatóanyag együttes mikrokapszulázását és hatóanyagfelszabadulási kinetikáját.

- a hatóanyagmentes (vak) és hatóanyag tartalmú nanorészecskék hatóanyag leadását bioreleváns kioldóközegekben, valamint a tumorsejtek általi felvételt, citotoxikus hatást.

A témaválasztást kifejezetten újszerűnek és aktuálisnak tartom; témavezetője a szakterület elismert kutatója, kiemelkedő publikációs háttérrel.

A dolgozat eredményeit a doktorjelölt 3 publikációban foglalta össze, melyek közül 2-ben elsőszerző (2 db D1 és 1 db Q1 besorolású nemzetközi folyóirat, összesített hatástényező: 14.284.). A doktorjelölt további 4 közlemény társszerzője, mely dicséretes. Megállapítom, hogy a Pannon Egyetem, Vegyészmérnöki és Anyagtudományok Doktori Iskola követelményeit a fokozat elnyeréséhez maradandóan teljesíti publikációinak száma és minősége alapján.

A doktori értekezés formai és szerkezeti bírálata:

A bírálatra kapott doktori értekezés, mely magyar nyelven íródott, stílusa gördülékeny, 102 számozott oldalt tartalmaz, beleértve a 38 ábrát, 13 táblázatot, melyet a 116 nemzetközi irodalomból vett hivatkozást felsorakoztató irodalomjegyzék zár, amely kellően alapos irodalomkutatást feltételez alátámasztva a doktorjelölt szakmai jártasságát. Az értekezés elején rövidítések jegyzéke is található, mely kifejezetten hasznos. Felépítését tekintve az értekezés arányosan tagolt, az ábrák és táblázatok egyértelműek, informatívak. Az 1-1 oldal magyar-angol-német nyelvű kivonatot a 20 oldalas szakirodalmat elemző módon összefoglaló „Bevezetés” követi, amely összefoglalja a témával kapcsolatos tudományos előzményeket. Itt kiemelném példának a nemzetközi irodalomból adaptált iRGD-vel funkcionizált nanorészecskék sejtfelvételének vizsgálati eredményeit, ami alátámasztja ezen tumorpenetrációs peptid alkalmazását. Az értekezés célkitűzése újszerű, nem a már ismert tudományos eredményekre támaszkodik. A „Kísérleti részben” először 3 rövidebb fejezetben a doktorjelölt összefoglalja a kutatómunka során alkalmazott előállítási és vizsgálati módszereket. Az felsorolt vizsgálati módszerek kellően specifikusak, korszerűek,

megbízhatóak és érzékenyek a célban megfogalmazott eredmények megfelelő kimutatására. Ezt követően az értekezés 31 oldalon keresztül mutatja be a doktorjelölt kutatómunkájának főbb eredményeit, melyet az „Összefoglalás” zár. Összességében az értekezés formáját tekintve megfelel a követelményeknek.

A doktori értekezéshez kapcsolódó megjegyzéseim a következők:

Az eredmények feldolgozása kifejezetten színvonalas, az értékeléshez használt matematikai egyenleteket a doktorjelölt ismertette a módszerek leírása fejezetben, az eredmények statisztikai értékelése során azonban csak az adatok átlaga és szórása került feltüntetésre, az alkalmazott statisztikai módszer viszont nem. Ettől függetlenül az eredményekről levont következtetések helytállóak, ezt alátámasztja a nemzetközi irodalomban megtalálható adatokkal való összehasonlítás. A doktorjelölt megfelelő módon kiegészítette doktori értekezését a műhelyvita során felmerült szakmai kérdések tisztázását követően a bíráló által kért információkkal.

A doktori értekezés áttekintése közben felmerült szakmai kérdéseim:

Tekintettel, hogy a doktorjelölt a műhelyvítán precízen és kielégítően válaszolt minden felmerült szakmai kérdésemre, a nyilvános vitára már csak az alábbi kérdések merültek fel bennem:

1. Az értekezésben több helyen is szignifikanciát állapít meg a doktorjelölt, azonban az alkalmazott statisztikai próba nincs feltüntetve a módszerleírások között. Kérem ismertesse, hol, milyen statisztikai módszer alapján határozta meg a szignifikanciát!
2. Mit tudna a doktorjelölt mondani a polimer nanorészecske formulációk fizikai stabilitásáról, aggregációs hajlamukról? Mennyire stabilak folyékony formában a fejlesztett nanorészecskék? Milyen stratégiát lehetne alkalmazni a fizikai stabilitás növelése érdekében?
3. Milyen gyógyszerformában lehetne terápiásan alkalmazni az értekezésben bemutatott nanorészecske formulációkat?

Összességében a doktori értekezésről alkotott véleményem:

A dolgozat témája időszerű, a választott témakör tudományos érdeklődésre, főleg gyógyszer-nanotechnológia fejlesztések területén tarthat számot, továbbá a hatékonyabb kemoterapeutikum tartalmú formulációk kutatása kiemelt társadalmi jelentőséggel is bír. A dolgozat felépítése, szerkezete arányos, az ábrák szép kivitelezésűek, esztétikusak. A dolgozatban a doktorjelölt korszerű mérés technikákat (DLS, SEM, FTIR, HPLC, sejtvonalas vizsgálatok stb.) alkalmazott a megválaszolandó kérdések tisztázásához. Az értekezés témájában megjelent közlemények színvonalasok.

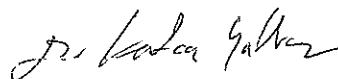
Új tudományos eredményként ismerem el, hogy a doktorjelölt elsőként mikrokapszulázott sorafenib hatóanyagot magas kapszulázási hatékonysággal és hatóanyagtartalommal metatézissel előállított, gyenge vízdékonysággal rendelkező polivinil-alkohol polimerrel, szintén elsőként állított elő sorafenib és doxorubicin tartalmú PEG-ilált PLGA nanorészecskéket, amelyeket később iRGD tumor penetrációs peptiddel

sikeresen felületkezelt, továbbá elsőként állított elő sorafenib és doxorubicin tartalmú PHB nanorészecskéket magas kapszulázási hatékonysággal.

Összességében a doktori értekezésben megfogalmazott új tudományos eredményeket, téziseket elfogadom.

Az értekezést jelen formában elfogadásra javaslom és alkalmasnak tartom nyilvános vitára, valamint a sikeres védés esetén a fokozat odaítélését támogatom.

Szeged, 2023. 10. 27.



Dr. habil. Katona Gábor Ph.D.

Egyetemi adjunktus