



AKADEMIA GÓRNICZO-HUTNICZA
IM. STANISŁAWA STASZICA W KRAKOWIE

Wydział Inżynierii Materiałowej i Ceramiki
KATEDRA BIOMATERIAŁÓW I KOMPOZYTÓW

Prof. dr hab. inż. Elżbieta PAMUŁA

Kraków, 2 sierpnia 2021

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr. inż. MARCINA WEKWEJTA
pt. *"Modyfikacja cementu kostnego w celu uzyskania długotrwałej
ochrony antybakteryjnej"*

zrealizowanej pod kierunkiem

Promotora prof. dr. hab. inż. Andrzeja Zielińskiego
i Promotor pomocniczej dr n. med. Anny Michno

Recenzja została opracowana na podstawie uchwały
Rady Dyscypliny Inżynierii Materiałowej na Politechnice Gdańskiej
oraz zlecenia Przewodniczącej Rady Dyscypliny IM
Pani prof. dr hab. inż. Marii Gazdy z dnia 2 czerwca 2021

Na świecie wykonuje się coraz więcej implantacji endoprotez stawu biodrowego i stawu kolanowego. Tego typu protezy stanowią przykład doskonale dopracowanych wyrobów medycznych pod względem ich właściwości mechanicznych i fizykochemicznych. Średni oczekiwany czas stosowania takich protez u pacjentów to już nie kilka, ale kilkanaście – a nawet ponad 20-25 lat. Niestety ich stosowanie wiąże się z ryzykiem pojawienia się infekcji w obrębie otaczających tkanek, a dotyczy to ponad 10% takich operacji. Jeśli na odpowiednio wczesnym etapie nie uda się zwalczyć infekcji, może doprowadzić to do rozprzestrzeniania się jej po całym organizmie i rozwoju sepsy, co już wiąże się z zagrożeniem życia pacjenta. Leczenie takich powikłań wymaga indywidualnego podejścia i przeprowadzenia operacji rewizyjnych, w których stosuje się tymczasowe implanty uwalniające antybiotyki, np. w postaci koralików z cementów akrylowych lub wszczepów w formie tzw. „spacerów”.



WIMiC

Akademia Górniczo-Hutnicza | Wydział Inżynierii Materiałowej i Ceramiki
Katedra Biomateriałów i Kompozytów
al. A. Mickiewicza 30, 30-059 Kraków, tel. +48 12 617 44 48, fax. +48 12 617 33 71
e-mail: epamula@agh.edu.pl, www.ceramika.agh.edu.pl
Regon: 000001577, NIP: 675 000 19 23

Pan mgr inż. Marcin Wekwejt w swojej pracy doktorskiej podjął się modyfikacji cementów kostnych w celu nadania im nowych, korzystniejszych właściwości biologicznych. W szczególności skupił się na zapewnieniu cementom właściwości antybakteryjnych. Ma to istotne znaczenie w kontekście przeciwdziałania zakażeniom i/lub leczenia zakażeń związanych z operacjami chirurgicznymi mającymi na celu implantację takich wyrobów medycznych jak endoprotezy stawu biodrowego czy kolanowego. Dlatego uważam, że wybór tematyki pracy doktorskiej jest jak najbardziej trafny, aktualny i w pełni uzasadniony.

Dysertacja doktorska pana mgr. inż. Marcina Wekwejta to cykl jednotematyczny siedmiu artykułów opublikowanych w recenzowanych czasopismach, z których trzy to prace przeglądowe a kolejne cztery to oryginalne prace badawcze opublikowane w czasopismach umieszczonych na liście *Journal Citation Report*. Tematem przewodnim tych prac są badania doktoranta nad otrzymywaniem i oceną właściwości wielofunkcyjnych cementów akrylowych, które wykazywałyby zdolność przeciwdziałania tzw. infekcjom okołointplantacyjnym. Cykl prac został trafnie zatytułowany "Modyfikacja cementu kostnego w celu uzyskania długotrwałej ochrony antybakteryjnej".

Na powyższe osiągnięcie autora składają się: dwa artykuły przeglądowe opublikowane w *European Journal of Medical Technologies* i jeden w czasopiśmie *Inżynier i Fizyk Medyczny*. Artykuły opisujące oryginalne prace badawcze zostały wydane w bardzo prestiżowych czasopismach: *Polymer Testing* (IF = 3,275, MEiN = 100), *Nanomaterials* (IF = 4,324, MEiN = 70), *Materials Science and Engineering C* (IF = 5,880, MEiN = 140) i *Biomaterials Science* (IF = 6,183, MEiN = 140). Wszystkie artykuły zostały wydane w latach 2017-2021; we wszystkich pracach doktorant jest pierwszym autorem i autorem korespondencyjnym. Zgodnie z oświadczeniami współautorów powyższych prac, udział doktoranta kształtował się na poziomie od 53% do 65% (w przypadku prac

oryginalnych doświadczalnych, w których opisane zostały m.in. wyniki badań na komórkach *in vitro* i badań mikrobiologicznych) do 70% (w przypadku prac przeglądowych). Udział doktoranta w powyższych siedmiu pracach był więc dominujący.

Oprócz załączonych siedmiu artykułów, (z których sześć zostało zredagowanych w języku angielskim a jeden przeglądowy w języku polskim), oświadczeń wszystkich współautorów i opisu dorobku naukowego i organizacyjnego doktoranta, streszczeń w języku polskim i angielskim, dysertacja zawiera wprowadzenie w języku polskim (24 strony), stanowiące niejako przewodnik po badaniach prowadzonych w ramach pracy doktorskiej. Autor przedstawił w nim tezę, cel naukowy i zakres pracy, a także omówił najważniejsze wyniki z przedłożonych publikacji oraz zaprezentował wnioski końcowe.

Wprowadzenie zostało bardzo dobrze zredagowane i świadczy o umiejętności syntetycznego zestawienia wyników uzyskanych przez doktoranta. Autor nie ustrzegł się kilku drobnych błędów i nieścisłości językowych, które z obowiązku recenzentki przytaczam. W wielu miejscach w tekście autor pisze „technologia wytwarzania cementu”, jednak, już sam wyraz „technologia” oznacza sposób wytwarzania lub opracowanie metod produkcji wyrobów lub przetwórstwa surowców. Dlatego w przyszłości sugerowałabym używanie terminu „technologia cementów kostnych”, „metoda wytwarzania cementu”, itd. Druga uwaga dotyczy używania właściwej formy zapisu nazw polimerów zgodnie z rekomendowaną przez IUPAC nomenklaturą, np. poli(metakrylan metylu) (a nie „polimetakrylan metylu”, str. 14., str. 15.). Trzecia uwaga dotyczy zdania ze str. 17., w którym autor pisze o „deformacji cementu pod wpływem przyłożonego naprężenia” a powinno być „obciążenia”. Podobnie na str. 18., powinno być napisane „odporność cementu na obciążenia” a nie „odkształcenia”, bo to my – badacze, eksperymentatorzy – przykładamy do próbki obciążenie, w próbce pojawiają się naprężenia i próbka ulega odkształceniom. Ostatnia moja uwaga dotyczy nazwy związku –

fosforanu wapnia ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) – autor używa niepoprawnej nazwy „trójfosforan wapnia” (str. 24, 26, 28).

Chciałabym jednak zwrócić uwagę, że przytoczone powyżej uwagi nie obniżają mojej bardzo dobrej opinii o tej części dysertacji, a podałam je, aby w przyszłości autor unikał ich w swoich kolejnych pracach.

W pierwszym artykule przeglądowym „*Requirements, modifications and methods of mechanical testing of bone cement – literature review*” (*European Journal of Medical Technologies* 2017;3:1-10) został przedstawiony aktualny stan wiedzy na temat wymagań stawianych cementom kostnym, ich właściwościom, podejmowanym modyfikacjom właściwości fizycznych, mechanicznych i biologicznych. Ponadto opisane zostały różne rodzaje testów, jakim poddawane są cementy kostne.

W drugim artykule przeglądowym „*Badania bioaktywności modyfikowanego cementu kostnego – przegląd literaturowy*” (*Inżynier i Fizyk Medyczny* 2017;4:261-269) autor skupił się na zagadnieniach bioaktywności cementu kostnego a szczególnie na ocenie właściwości biologicznych takich jak cytotoksyczność, czy badanie właściwości antybakteryjnych.

W trzecim artykule przeglądowym „*The problem of infections associated with implants – an overview*” (*European Journal of Medical Technologies* 2018;4:9-26) doktorant podjął próbę zdefiniowania najważniejszych czynników wpływających na zasiedlanie implantów drobnoustrojami chorobotwórczymi, co prowadzi do rozwoju infekcji i tak poważnych stanów chorobowych, które wymagają operacji rewizyjnych. Doktorant określił, że za infekcje tego typu odpowiedzialne są zwykle gronkowce złociste i skórne, a największym problemem jest ich antybiotykooporność. W artykule zacytowano 49 pozycji literaturowych, z których większość ukazała się w okresie 10 ostatnich lat. Świadczy to o tym, że doktorant przestudiował najnowszą literaturę z tego tematu, co pozwoliło mu na postawienie właściwej tezy i zdefiniowanie celu swojej pracy.

W czwartym artykule – będącym pierwszą z oryginalnych prac badawczych – „*Biomechanical testing of bioactive bone cements – a comparison of the impact of modifiers: antibiotics and nanomaterials*” (*Polymer Testing*, 2018;70:234-243) zostały opisane sposoby modyfikacji cementu akrylowego za pomocą nanocząstek srebra oraz dwóch bioszkieł o różnej wielkości cząstek. Scharakteryzowano mikrostrukturę cementów, czas wiązania, właściwości mechaniczne (testy trójpunktowego zginania i ściskania, badania twardości) oraz przeprowadzono testy mikrobiologiczne. Badania wykazały, że dodatek nanocząstek srebra nie pogarsza właściwości mechanicznych cementu. Wyniki zostały przedstawione w sposób czytelny i właściwie przedyskutowane.

W piątym artykule „*Antibacterial activity and cytocompatibility of bone cement enriched with antibiotic, nanosilver, and nanocopper for bone regeneration*” (*Nanomaterials* 2019;9:1114) przedstawiono wyniki badań cementów zawierających gentamycynę, nanocząstki srebra i miedzi. Badania wykazały, że obecność stosowanych nanocząstek metali nadaje cementom lepsze właściwości antybakteryjne niż dodatek gentamycyny, nie powodując jednocześnie negatywnego wpływu na żywotność komórek macierzystych wyizolowanych z miazgi zębowej. W pracy badano też cementy w kontakcie z elementami morfotycznymi krwi: erytrocytami i trombocytami. Bardzo proszę – już w czasie obrony pracy doktorskiej – na skomentowanie dlaczego przeprowadzono badania hemozgodności cementów, skoro norma ISO 10993-1 dla biomateriałów kontaktujących się z kością takich badań nie przewiduje?

W szóstym artykule „*Influence of several biodegradable components added to pure and nanosilver-doped PMMA bone cements on its biological and mechanical properties*” (*Materials Science and Engineering C* 2020;117:111286) autor przedstawił zupełnie nowe podejście w kontekście projektowania składu, mikrostruktury i właściwości cementów opisanych w poprzednim artykule, mianowicie wprowadził dodatki, które będą ulegały

degradacji lub rozpuszczeniu. Były to celuloza, chitozan, magnez, polidioksanon i fosforan wapnia. Badania wykazały, że najkorzystniejsze właściwości antybakteryjne ma cement wzbogacony w nanocząstki srebra oraz w dodatek celulozy lub polidioksanonu w ilości 5% wag. Czy autor mógłby odpowiedzieć na pytanie, czy za właściwości antybakteryjne opracowanych przez niego cementów odpowiada uwalnianie nanocząstek srebra czy jonów srebra?

W siódmym, ostatnim artykule cyklu publikacji „*Nanosilver-loaded PMMA bone cement doped with different bioactive glasses – evaluation of cytocompatibility, antibacterial activity, and mechanical properties*” (*Biomaterials Science* 2021;9:3112-3126) przedstawione zostały wyniki badań cementów z nanocząstkami srebra, które zostały dodatkowo wzbogacone w mikrocząstki bioszkieł. Badania wykazały korzystny wpływ bioszkieła w ilości 5% na temperaturę polimeryzacji i właściwości antybakteryjne cementów. Wykazano ponadto, że na właściwości mechaniczne wpływa równomierne rozłożenie cząstek bioszkieła w matrycy.

Za największe osiągnięcie pracy uważam, że poprzez odpowiednie dobranie składu i zaprojektowanie mikrostruktury cementów kostnych można sterować uwalnianiem z nich leków i związków biologicznie aktywnych. Pozwala to z jednej strony na otrzymanie cementów o dobrych parametrach mechanicznych, z których uwalniają się niewielkie ilości leków i związków biologicznie aktywnych – takie cementy można byłoby rutynowo stosować w operacjach ortopedycznych. Z drugiej strony można uzyskiwać też cementy przeznaczone do leczenia zainfekowanych tkanek, które wymagają lokalnego podania dużych dawek leków i wytwarzać z nich ulegające degradacji tzw. spacery.

Chciałabym podkreślić, że dysertacja doktorska pana mgr. inż. Marcina Wekwejta stanowiąca cykl jednotematyczny siedmiu opublikowanych artykułów pt. „*Modyfikacja cementu kostnego w celu uzyskania długotrwałej ochrony antybakteryjnej*” w pełni spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim w dyscyplinie inżynieria

materiałowa w myśl obowiązującej ustawy. Na wymienione niewielkie niedociągnięcia, głównie natury edytorskiej, zwróciłam uwagę z obowiązku recenzentki, aby doktorant nie powielał ich w przyszłości w kolejnych swoich pracach. Uwagi te w żaden sposób nie umniejszają mojej wysokiej oceny merytorycznej recenzowanej pracy.

Na podkreślenie zasługuje też, że oprócz jednostki macierzystej – Wydziału Inżynierii Mechanicznej Politechniki Gdańskiej, doktorant prowadził badania i/lub współpracował z Gdańskim Uniwersytetem Medycznym, Szpitalem Specjalistycznym w Kościerzynie, Wydziałem Biologii Uniwersytetu Jagiellońskiego, Uniwersytetem Mikołaja Kopernika w Toruniu, Centrum Biomateriałów w Turku w Finlandii oraz Uniwersytetem w Trenčinie na Słowacji, gdzie przebywał na krótkotrwałych stażach badawczych. Kandydat do stopnia doktora odbył szereg szkoleń, od 2017 r. jest członkiem Polskiego Stowarzyszenia Biomateriałów, jest założycielem i koordynatorem Koła Naukowego „Materiały w medycynie” na Politechnice Gdańskiej. Ma też w swoim dorobku imponujące przykłady działalności organizacyjnej obejmujące m.in. pracę w Komitecie Organizacyjnym Konferencji „Implanty”, prace w komisjach senackich, uczelnianych i wydziałowych, członkostwo w Radzie Dyscypliny Inżynieria Materiałowa.

Badania doktoranta były finansowane aż z pięciu projektów m.in. NAWA-Prom, UDUB, czy ze środków Politechniki Gdańskiej. Prace prowadzone przez doktoranta oprócz tych siedmiu stanowiących dysertację, zaowocowały dodatkowo pięcioma publikacjami z bazy JCR, oraz siedmioma w innych recenzowanych czasopismach. Poza tym doktorant jest współautorem jednego rozdziału w monografii i opracował cztery ćwiczenia laboratoryjne dla studentów. W czasie swojej dotychczasowej kariery naukowej mgr inż. Marcin Wekwejt zaprezentował aż trzynaście komunikatów na konferencjach krajowych i zagranicznych. Nie ulega żadnej

wątpliwości, że zarówno zakres prowadzonych badań i osiągnięte wymierne efekty świadczą, że pan mgr inż. Marcin Wekwejt wykazuje się ponadprzeciętną aktywnością naukową i może pochwalić się wybitnym dorobkiem i działalnością organizacyjną, jak na ten etap rozwoju naukowego. Z całą pewnością można stwierdzić, że doktorant jest już doświadczonym i bardzo wartościowym młodym badaczem.

Uważam, że recenzowana rozprawa doktorska, tak ze względu na wartości naukowe, znaczenie poznawcze oraz wysoki poziom warsztatu naukowego, spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim w myśl obowiązujących przepisów i w związku z tym wnoszę o jej przyjęcie oraz dopuszczenie pana mgr. inż. Marcina Wekwejta do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Praca pana mgr. inż. Marcina Wekwejta jest: 1) bardzo bogata metodycznie, 2) dostarcza nowych i wartościowych informacji na temat projektowania nowoczesnych wielofunkcyjnych biomateriałów na bazie cementów akrylowych o nowych pożądanych właściwościach, 3) jest cyklem siedmiu publikacji, które przeszły wnikliwy proces recenzji, z których cztery zostały opublikowane w czasopismach o wysokim współczynniku oddziaływania, a ponadto, 4) doktorant ma ponadprzeciętny dorobek naukowy i ze swobodą wykorzystuje różnorodne narzędzia badawcze z zakresu inżynierii materiałowej i biologii. Biorąc powyższe pod uwagę stwierdzam, że praca doktorska pana mgr. inż. Marcina Wekwejta w pełni zasługuje na wyróżnienie.

