

prof. dr hab. Wanda Małgorzata Krajewska



**Recenzja wniosku dr Aleksandry Zielińskiej
o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne**

Recenzja przygotowana została na podstawie decyzji Rady Doskonałości Naukowej z dnia 25 kwietnia 2022 roku, przekazanej pismem Dyrektora Instytutu Genetyki Człowieka PAN z dnia 13 czerwca 2022 roku, zgodnie z wymaganiami ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478). Dostarczone materiały spełniają wymogi formalne ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (art. 219 ust. 1 i 2) i pozwalają na przeprowadzenie oceny osiągnięcia naukowego zatytułowanego *Nanocząstki lipidowe jako skuteczne nośniki substancji aktywnych w leczeniu chorób nowotworowych* oraz ogólnej aktywności naukowej dr Aleksandry Zielińskiej realizowanej w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej.

Dane o karierze naukowej kandydatki

Dr Aleksandra Zielińska (ur. 1989) studia wyższe ukończyła na Uniwersytecie im. Adama Mickiewicza w Poznaniu w 2013 roku uzyskując tytuł magistra chemii. Pracę doktorską pt. *Synteza i charakterystyka stałych nanocząstek oraz nanostrukturalnych nośników lipidowych przeznaczonych do celów kosmetycznych i farmaceutycznych* przygotowała w ramach studiów doktoranckich na Wydziale Chemii UAM, których była słuchaczką w latach 2014-2018. Promotorem dysertacji doktorskiej była profesor Izabela Nowak. Praca doktorska uznana została przez recenzentów za wyróżniającą. Stopień doktora w dziedzinie nauk chemicznych w zakresie chemii nadany został dr Aleksandrze Zielińskiej uchwałą Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu z dnia 21 grudnia 2018 roku. Dr Aleksandra Zielińska spełnia tym samym przesłankę, o której mowa w art. 219 ust. 1 pkt 1 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce dotyczącą posiadania stopnia doktora.

W grudniu 2019 roku dr Aleksandra Zielińska ukończyła Studia Podyplomowe Badań Klinicznych i Biomedycznych Badań Naukowych na Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Od czerwca 2020 roku zatrudniona jest na stanowisku adiunkta w Instytucie Genetyki Człowieka PAN w Zakładzie Funkcji Kwasów Nukleinowych.

Ocena osiągnięcia naukowego

Przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe dr Aleksandry Zielińskiej zatytułowane *Nanocząstki lipidowe jako skuteczne nośniki substancji aktywnych w leczeniu chorób nowotworowych* stanowi cykl sześciu, spójnych tematycznie prac, w tym pięciu oryginalnych i jednej przeglądowej, opublikowanych w latach 2018-2021. Wszystkie prace składające się na osiągnięcie naukowe są współautorskie i zrealizowane zostały w ramach współpracy z ośrodkami zagranicznymi. Podkreślić należy jednak, że dr Aleksandra Zielińska jest pierwszym autorem czterech i drugim autorem pozostałych dwóch artykułów składających się na osiągnięcie naukowe, co jednoznacznie wskazuje na wiodący lub zasadniczy wkład Habilitantki w powstanie tych prac. Załączone oświadczenia dr Aleksandry Zielińskiej potwierdzają Jej udział zarówno w sformułowaniu koncepcji badawczej, zaplanowaniu i koordynacji realizacji badań, wykonaniu eksperymentów, analizie i opracowaniu wyników oraz przygotowaniu prac do druku. Wszystkie prace składające się na osiągnięcie naukowe opublikowane zostały w czasopiśmie z listy JCR o wysokim współczynniku oddziaływania IF od 3,133 do 6,639. Łączny, zgodnie z informacją Biblioteki Głównej Uniwersytetu im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, współczynnik IF wynosi 27,388, a liczba cytowań według WoS 149. Sumaryczna liczba punktów Ministerstwa wynosi 660 – trzy z prac ukazały się w czasopiśmie z punktacją 140, dwie z punktacją 100 i jedna z punktacją 40.

Osiągnięcie naukowe będące podstawą habilitacji dotyczy innowacyjnych, z punktu widzenia poszukiwań skutecznych strategii terapeutycznych chorób nowotworowych, badań nad wykorzystaniem nanocząstek jako nośników leków. Aktualny stan wiedzy odnośnie do nanofarmaceutyków, w tym metod oceny ich właściwości fizykochemicznych i wpływu na ich właściwości biomedyczne oraz zastosowania w diagnostyce i terapii nowotworów przedstawiony został przez Habilitantkę w pracy przeglądowej wchodzącej w skład osiągnięcia naukowego.

Głównym celem badań składających się na osiągnięcie naukowe była synteza nanocząstek lipidowych inkorporowanych wybranymi monoterpenami o właściwościach przeciwzapalnych i przeciwnowotworowych, tj. alfa-pinenem, cytralem, geraniolem, limonenem i linalolem oraz opracowanie powtarzalnych metod ich otrzymywania, a także ich charakterystyki fizykochemicznej i właściwości biologicznych *in vitro*. Na podkreślenie zasługuje fakt, że nanocząstki lipidowe nie są toksyczne, co wynika z ich biodegradowalnej matrycy lipidowej do produktów naturalnie występujących w organizmie. Wstępna analiza wykazała, że ze względu na obecność w strukturze niektórych badanych monoterpenów grupy hydroksylowej możliwe jest wytworzenie jedynie nanocząstek lipidowych I generacji, zbudowanych wyłącznie z tłuszczów stałych (SLN). Zanalizowano wpływ czynników

niezależnych i zależnych na syntetyzowane SLN inkorporowane monoterpenami, tj. surfaktantu oraz stałego lipidu wybranego podczas selekcji lipidów, na wielkość cząstek, wskaźnik polidispersyjności i potencjał zeta. Określono stabilność długoterminową, efektywność enkapsulacji, kinetykę uwalniania z SLN badanych monoterpenów oraz ilość włączonej substancji aktywnej. W warunkach *in vitro* oceniano działanie przeciwzapalne i przeciwnowotworowe wybranych monoterpenów na podstawie aktywności antyoksydacyjnej i cytotoksyczności. W wyniku przeprowadzonych badań opracowano powtarzalne metody syntezy stałych nanocząstek lipidowych inkorporowanych wybranymi monoterpenami dla potrzeb biomedycznych i scharakteryzowano właściwości uzyskanych nanostruktur. Otrzymane i zoptymalizowane nanocząstki lipidowe posiadały założone przed syntezą właściwości przeciwzapalne i przeciwnowotworowe, wskazując na ich potencjalne znaczenie w medycynie.

Nanotechnologia jest niewątpliwie jednym z wyzwań XXI wieku. Szczególne miejsce zajmuje zastosowanie medyczne nanostruktur. Wykorzystanie nanomateriałów w produktach leczniczych wymaga przyjęcia właściwej strategii w procesie ich otrzymywania i oceny potencjału terapeutycznego vs toksycznego. Optymalizacja nanocząstek do podawania leków, ich właściwości fizykochemiczne oraz biologiczne stanowią podstawowy etap w badaniach nad ich wykorzystaniem w terapii różnych patologii, w tym nowotworów. Wartość poznawczą oryginalnych wyników badań przedstawionych przez dr Aleksandrę Zielińską jako osiągnięcie naukowe, opublikowanych w międzynarodowej literaturze przedmiotu, oceniam w pełni pozytywnie. Zaprezentowane wyniki są wartościowe i spełniają ustawową definicję osiągnięcia naukowego na stopień doktora habilitowanego. Przedstawione osiągnięcie naukowe może być uznane za istotny wkład Habilitantki w rozwój wiedzy w dyscyplinie nauki medyczne i wartość dodaną do poszukiwań bardziej skutecznych strategii terapeutycznych chorób nowotworowych. Dr Aleksandra Zielińska spełnia zatem przesłankę, o której mowa w art. 219 ust. 1 pkt 2b ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce dotyczącą posiadania w dorobku osiągnięcia naukowego, stanowiącego znaczny wkład w rozwój dyscypliny naukowej.

Ocena aktywności naukowej

Dorobek naukowy dr Aleksandry Zielińskiej, zgodnie z przedstawioną dokumentacją, obejmuje ogółem 51 współautorskich prac, w tym 18 artykułów oryginalnych i 25 artykułów przeglądowych, które ukazały się w międzynarodowej literaturze przedmiotu oraz 8 rozdziałów w książkach (6 kolejnych w redakcji/recenzji), z których 7 opublikowanych zostało przez wydawnictwa zagraniczne. Na uznanie zasługuje fakt, że poza jednym wszystkie artykuły, opublikowane zostały w czasopismach indeksowanych przez JCR o współczynniku

oddziaływania w zakresie: powyżej 10 (jedna praca), 5-6,6 (14 prac), 3-4,6 (19 prac), 1,2-2,7 (8 prac). W 14 z ogółem 51 prac Habilitantka jest pierwszym autorem. Ponadto dr Aleksandra Zielińska jest autorem/współautorem 15 prac poglądowych opublikowanych w czasopismach, które nie są ujęte w wykazie ministerialnym. Na podkreślenie zasługuje fakt, że po doktoracie Habilitantka opublikowała łącznie 46 prac, tj. 17 artykułów oryginalnych (w tym 5 wchodzących w skład osiągnięcia) i 24 artykuły przeglądowe (w tym 1 wchodzący w skład osiągnięcia) oraz 5 rozdziałów w wydawnictwach zwartych, z których 4 opublikowane zostały przez wydawnictwa zagraniczne. W pracach, które ukazały się po doktoracie dr Aleksandra Zielińska jest pierwszym autorem w 12 przypadkach, co potwierdza Jej istotny wkład w powstawanie publikacji współautorskich. Sumaryczny IF opublikowanych artykułów, których dr Aleksandra Zielińska jest współautorem, wynosi 161,409, a liczba punktów ministerialnych 3960. Zgodnie z informacją z Biblioteki Głównej Uniwersytetu im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, według WoS łączna liczba cytowań bez autocytowań wynosi 569, a indeks Hirscha 16. Wyniki badań z udziałem dr Aleksandry Zielińskiej prezentowane były na 40 konferencjach naukowych, w tym 34 o charakterze międzynarodowym. Trzy prezentacje miały charakter wystąpienia ustnego. Na konferencjach międzynarodowych dr Aleksandra Zielińska uzyskała 4-krotnie nagrodę za prezentację ustną/posterową.

Z przedstawionej dokumentacji i wykazu publikacji wynika, że dr Aleksandra Zielińska konsekwentnie rozwija swoją działalność naukową, która koncentruje się wokół biomedycznych właściwości nanocząstek jako nośników leków. Zastosowanie nanocząstek ogranicza toksyczność leków dla organizmu, przewyższa problem rozpuszczalności leków, zapobiega ich degradacji i wydłuża ich czas półtrwania. Opublikowane wyniki badań realizowanych przez dr Aleksandrę Zielińską dotyczą nanocząstek zawierających substancje aktywne, a w szczególności koncentrują się na charakterystyce i optymalizacji nanocząstek lipidowych w celu biomedycznego zastosowania, w tym w terapii chorób nowotworowych. Obecnie prowadzone badania dotyczą nanocząstek zawierających przeciwciała monoklonalne stosowane w terapii nieswoistych chorób zapalnych jelit, tj. wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna. Podawanie dożylnie lub podskórne przeciwciał monoklonalnych stosowanych w celu indukcji remisji tych chorób często powoduje wiele działań niepożądanych czy spadek efektywności działania. Celem badań jest opracowanie skutecznej i powtarzalnej metody włączania przeciwciał monoklonalnych w nanocząstki lipidowe, które mogłyby być podawane doustnie, a więc opornych na działanie kwasu żołądkowego.

Dr Aleksandra Zielińska była kierownikiem grantu uzyskanego w ramach konkursu NCN/Miniatura (2020-2021), a także głównym wykonawcą w trzech projektach

międzynarodowych, kierowanych przez prof. E. B. Souto, University of Coimbra, Portugalia (M-ERA-NET *PAIRED*, 2016-2020); prof. M. V. Chaud, University of Sorocaba, Brazylia (2018-2020); dr A. Durazzo, Włochy (2018-2020).

W latach 2013-2022 dr Aleksandra Zielińska odbyła liczne staże naukowe, w tym w Portugalii – Fernando Pessoa University (Porto), University of Minho (Braga), University of Coimbra; w Niemczech – Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Freie Universität Berlin; we Włoszech – Università degli Studi di Genova; w USA – Harvard Medical School, Brigham and Women's Hospital. Prowadzi badania naukowe w ramach współpracy z uczelniami/institucjami zagranicznymi w Portugalii, Włoszech, Brazylii, USA, Wielkiej Brytanii, Austrii, Bułgarii, a także w Polsce (Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu). Efektem tej współpracy są wspólne publikacje naukowe, rozdziały w książkach i prezentacje na konferencjach krajowych i międzynarodowych. Od 2016 roku dr Aleksandra Zielińska posiada afiliację w dwóch uczelniach w Portugalii, tj. w Uniwersytecie w Coimbrze oraz w Uniwersytecie Minho w Bradze. Powyższe dane jednoznacznie wskazują, że dr Aleksandra Zielińska w pełni spełnia przesłankę, o której mowa w art. 219 ust. 1 pkt 3 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, tj. wykazuje się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej.

W ramach doskonalenia warsztatu badawczego oraz umiejętności zarządzania projektami naukowymi i zespołami badawczymi oraz komunikacji naukowej dr Aleksandra Zielińska uczestniczyła w wielu kursach i szkoleniach organizowanych przez FNP, a także NIDA Clinical Trials Network, Poznański Park Naukowo-Technologiczny UAM czy Centrum Szkoleniowe FENICE. Będąc laureatką w konkursie MNiSW *TransFormation.doc* odbyła również szkolenie w zakresie przedsiębiorczości i umiejętności miękkich w University of Alberta School of Business (Edmonton, Kanada).

Dr Aleksandra Zielińska wchodziła w skład Komitetu Organizacyjnego trzech międzynarodowych konferencji: Konferencja Farmaceutyczna, Atlanta 2020 (USA); WG3 Meeting, COST Action CM1104, Poznań 2015; BaltSilica-2014, Poznań 2014. W ramach inicjatyw popularyzujących naukę dr Aleksandra Zielińska współorganizowała/prowadziła „Labirynt Piękności” podczas Nocy Naukowców na Wydziale Chemii UAM (2012-2016) oraz warsztaty naukowe podczas Poznańskiego Festiwalu Nauki i Sztuki (2014-2017). Prowadziła również warsztaty naukowe dla nauczycieli w ramach konferencji „Nowe wyzwania dydaktyki chemii” (2014) oraz zajęcia laboratoryjne dla uczniów klas akademickich VIII Liceum Ogólnokształcącego w Poznaniu (2014).

Podsumowując, aktywność naukowa dr Aleksandry Zielińskiej, w tym po uzyskaniu stopnia doktora, jest bardzo wysoka, czego dowodem jest liczba opublikowanych prac. Wyrazem uznania dla kompetencji Habilitantki jest zaproszenie w 2020 roku jako edytora wydania specjalnego zatytułowanego *Current Research on the Cytotoxicity of Drugs to Humans and Animals* czasopisma *Toxics*, a w 2021 roku do pełnienia funkcji *review editor* w *Frontiers in Pharmacology* w sekcji *Ethnopharmacology*. W 2022 roku dr Aleksandra Zielińska została wybrana do pełnienia roli redaktora gościnnego wydania specjalnego dotyczącego najnowszych badań nad zastosowaniem nanomateriałów jako systemów dostarczania leków – *Research on Application of Nanomaterials in Drug Delivery* czasopisma *International Journal of Molecular Sciences* (wydanie współredagowane z profesorem C. Carbone z University of Catania, Włochy). Dr Aleksandra Zielińska zapraszana jest także do przygotowywania recenzji wydawniczych prac zgłaszanych do druku w międzynarodowych czasopismach. Po uzyskaniu stopnia doktora przygotowała łącznie 11 recenzji wydawniczych. Na podkreślenie zasługuje również fakt, że dr Aleksandra Zielińska została laureatką Programu START 2021 FNP dla wybitnych młodych uczonych.

Wniosek końcowy

Biorąc pod uwagę przedstawione osiągnięcie naukowe zatytułowane *Nanocząstki lipidowe jako skuteczne nośniki substancji aktywnych w leczeniu chorób nowotworowych* oraz całokształt działalności naukowo-badawczej dr Aleksandry Zielińskiej, realizowanej w ramach szeroko zakrojonej współpracy z uczelniami/ośrodkami zagranicznymi stwierdzam, że spełnione zostały kryteria stawiane kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego (ustawa z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, art. 219 ust. 1 i 2). Publikowanie wyników badań w międzynarodowych, indeksowanych czasopismach potwierdza ich wartość poznawczą, uznaną przez niezależnych recenzentów. W związku z powyższym popieram wniosek o nadanie dr Aleksandrze Zielińskiej stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.

Łódź, 4 sierpnia 2022 roku

prof. dr hab. Wanda Małgorzata Krajewska