

Prof. dr hab. Anna Herman-Antosiewicz
Katedra Biologii i Genetyki Medycznej
Wydział Biologii Uniwersytetu Gdańskiego
ul. W. Stwosza 59
80-308 Gdańsk
tel: 58 523 6034

Gdańsk, 18 sierpnia 2022 r.

Recenzja osiągnięcia naukowego oraz pozostałego dorobku

**Pani dr Aleksandry Zielińskiej w związku z postępowaniem w sprawie nadania stopnia
doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu,
w dyscyplinie nauki medyczne**

Wykształcenie i praca zawodowa Kandydatki

Pani dr Aleksandra Zielińska jest absolwentką Wydziału Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, gdzie w 2013 r. obroniła pracę magisterską pt. *Hyaluronic acid as a facial filler for men – rheology study and skin efficiency estimation in in vivo test*. Stopień doktora nauk chemicznych uzyskała 21.12.2018 r. na podstawie pracy pt. *Synteza i charakterystyka stałych nanocząstek oraz nanostrukturalnych nośników lipidowych przeznaczonych do celów kosmetycznych i farmaceutycznych*, która została wyróżniona i którą wykonała pod opieką pani prof. dr hab. Izabeli Nowak.

Pani dr Zielińska od 2020 r. pracuje na etacie adiunkta w Zakładzie Funkcji Kwasów Nukleinowych w Instytucie Genetyki Człowieka Polskiej Akademii Nauk w Poznaniu.

Ocena osiągnięcia naukowego

Podstawą do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego przez panią dr Aleksandrę Zielińską jest osiągnięcie naukowe pt. *Nanocząstki lipidowe jako skuteczne nośniki substancji aktywnych w leczeniu chorób nowotworowych*, na które składa się sześć prac (w tym jedna przeglądowa) opublikowanych w przeciągu ostatnich 4 lat. Są to:

1. **Aleksandra Zielińska**, Carlos Martins-Gomes, Nuno R. Ferreira, Amélia M. Silva, Izabela Nowak, Eliana B. Souto. *Anti-inflammatory and anti-cancer activity of citral: Optimization of citral-loaded solid lipid nanoparticles (SLN) using experimental factorial design and LUMiSizer*. *International Journal of Pharmaceutics* 2018, 553:428-440 [IF 4,213; Pkt. Min. 100];
2. Irina Pereira, **Aleksandra Zielińska**, Nuno R. Ferreira, Amélia M. Silva, Eliana B. Souto. *Optimization of linalool-loaded solid lipid nanoparticles using experimental factorial design and long-term stability studies with a new centrifugal sedimentation method*. *International Journal of Pharmaceutics* 2018, 549: 261-270 [IF 4,213; Pkt. Min. 100];

3. **Aleksandra Zielińska**, Nuno R. Ferreira, Alessandra Durazzo, Massimo Lucarini, Nicola Cicero, Soukaina E. Mamouni, Amélia M. Silva, Izabela Nowak, Antonello Santini, Eliana B. Souto. *Development and Optimization of Alpha-Pinene-Loaded Solid Lipid Nanoparticles (SLN) Using Experimental Factorial Design and Dispersion Analysis. Molecules* 2019, 24: 1-17 [IF 3,267; Pkt. Min. 140];
4. **Aleksandra Zielińska**, Nuno R. Ferreira, Agnieszka Feliczak-Guzik, Izabela Nowak, Eliana B. Souto. *Loading, release kinetics and stability assessment of monoterpenes - loaded solid lipid nanoparticles (SLN). Pharmaceutical Development and Technology* 2020, 25: 832-844 [IF 3,133; Pkt. Min. 40];
5. Eliana B. Souto, **Aleksandra Zielińska**, Selma B. Souto, Alessandra Durazzo, Massimo Lucarini, Antonello Santini, Amélia M. Silva, Atanas G. Atanasov, Conrado Marques, Luciana N. Andrade, Patricia Severino. *(+)-Limonene 1,2-Epoxy-Loaded SLNs: Evaluation of Drug Release, Antioxidant Activity, and Cytotoxicity in an HaCaT Cell Line. International Journal of Molecular Sciences* 2020, 21: 1-11 [IF 5,923; Pkt. Min. 140];
6. **Aleksandra Zielińska**, Marlena Szalata, Adam Gorczyński, Jacek Karczewski, Piotr Eder, Patrícia Severino, José M. Cabeda, Eliana B. Souto, Ryszard Słomski. *Cancer Nanopharmaceuticals: Physicochemical Characterization and In Vitro/In Vivo Applications. Cancers* 2021, 13: 1-38 [IF 6,639; Pkt. Min. 140].

Publikacje te, jak widać, są wieloautorskie, a Habilitantka jest pierwszym (w 4 pracach, przy czym w pracy przeglądowej jest też autorem korespondującym) lub drugim autorem (2 prace). Pozycja na liście autorów oraz deklaracje pani dr Zielińskiej świadczą o Jej decydującej roli w powstaniu tych prac, niemniej jednak w dokumentacji nie znalazłam oświadczeń współautorów, które by to potwierdziły.

Tematyka tych prac dotyczy syntezy i charakterystyki nanocząstek lipidowych do zastosowania jako nośniki substancji biologicznie aktywnych. Jest to bardzo aktualne zagadnienie, o czym świadczy m.in. wysoka cytowalność tych jakże świeżych prac (były cytowane 149 razy w momencie składania dokumentacji). Opublikowanie wyników badań w dobrych czasopismach naukowych (łącznie IF=27,388) oznacza, że przeszły one z sukcesem krytyczną ocenę ekspertów, co poniekąd zwalnia mnie z tego obowiązku. Pokróćce jednak nakreślę ich zakres i moje uwagi.

Zastosowanie niektórych aktywnych związków w terapii chorób jest ograniczone ze względu na ich cechy fizykochemiczne oraz dostępność biologiczną. Powiązanie takich związków z odpowiednimi nanocząstkami może poprawić te parametry oraz dodatkowo dać możliwość regulacji dostarczania i uwalniania leku oraz ograniczyć ich systemową toksyczność. Praca przeglądowa (nr 6), oprócz obecnego stanu wiedzy o rodzajach nanocząstek i ich zastosowania w terapiach antynowotworowych, obszernie opisuje m.in. metody analityczne stosowane do badania cech fizykochemicznych nanocząstek, co doskonale wprowadza w tematykę pozostałych publikacji. Prace eksperymentalne pani dr Zielińskiej miały na celu optymalizację metody otrzymywania nanocząstek lipidowych inkorporowanych aktywnymi biologicznie monoterpenami oraz analizę ich właściwości, głównie fizykochemicznych. Habilitantka dokonała wyboru odpowiednich lipidów, składu dyspersji i dopracowała metody otrzymania stałych nanocząsteczek lipidowych (SLN) zawierających cytral (prace 1 i 4), linalol (praca 2), alfa-pinen (prace 3 i 4), geraniol lub limonen (praca 4) oraz 1,2-epoksyd (+)-limonenu (praca 5). Następnie ustaliła także ich cechy jak: wielkość, wskaźnik polidispersyjności, potencjał zeta i dla wybranych frakcji lub pustych SLN - stabilność w różnych

punktach czasowych i w zależności od temperatury przechowywania, ewentualnie określała wydajność enkapsulacji, szybkość uwalniania monoterpenu i in. cechy. Wykorzystała w tym celu szereg metod fizykochemicznych i zaawansowane urządzenia oraz wykonała odpowiednie analizy statystyczne. Uzyskała interesujące i ważne dane, które wskazują jakie typy nanocząstek ze związkiem aktywnym mogą mieć najkorzystniejsze parametry do zastosowania w układach biologicznych, zoptymalizowała ich syntezę.

To, czego według mnie brakuje w tych pracach, to odpowiednie testy biologiczne. Tylko w dwóch publikacjach wykonano badania na liniach komórkowych. W pracy nr 1 testowano wpływ czystego związku (cytralu) na produkcję NO przez makrofagi linii RAW 264.7 i na żywotność keranocytów linii HaCaT oraz komórek nowotworu skóry linii A431. Niestety, nie porównano, jak działa z precyzją otrzymany i scharakteryzowany w tej pracy cytral w lipidowych nanocząstkach. W publikacji nr 5 uzyskano SLN z epoksydem limonenu. Jest to monoterpene o działaniu antynowotworowym, ale jego aktywność testowano na keranocytach HaCaT. Komórki te nie są transformowane nowotworowo, jak błędnie napisano w abstrakcie tej pracy, a jedynie unieśmiertelnione. Nanocząstki okazały się być w miarę bezpieczne dla tych komórek, ale szkoda że nie sprawdzono ich działania na komórki nowotworowe oraz nie porównano z aktywnością czystego związku. Szkoda również, że nie zweryfikowano, czy SLN z epoksydem limonenu wykazywały właściwości antyoksydacyjne w komórkach, a jedynie w testach pozakomórkowych.

Zważywszy, że w żadnej z oryginalnych publikacji nie testowano właściwości cytotoksycznych uzyskanych nanocząstek względem komórek nowotworowych (nie wspominając o doświadczeniach *in vivo*), uważam, że tytuł osiągnięcia jest zupełnie nietrafiony, ponieważ prezentowane prace w żadnym stopniu **nie pokazują**, że uzyskane nanocząstki lipidowe są skutecznymi nośnikami potencjalnych leków w chorobach nowotworowych. Prezentowane wyniki są oryginalne i stanowią znaczny wkład w rozwój nauki, ale co do określenia dyscypliny – mam tu też zastrzeżenia. Moim zdaniem, nie jest to dyscyplina nauki medyczne.

Podsumowując, uważam, że osiągnięcie naukowe pani dr Zielińskiej spełnia wymagania określone w art. 219 ust. 1 pkt 2b oraz w art. 219 ust. 2 Ustawy z dn. 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, tzn. stanowi cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach naukowych, ale cykl ten jest niepoprawnie zatytułowany i stanowi znaczny wkład w rozwój nauki, ale niekoniecznie dyscypliny określonej we wniosku Habilitantki.

Ocena działalności naukowej

Dorobek publikacyjny pani dr Zielińskiej poza pracami składającymi się na osiągnięcie naukowe to 38 publikacji w czasopismach z listy JCR (łącznie IF=167,995), na które składają się 24 prace przeglądowe i 14 prac eksperymentalnych. Oprócz tego Habilitantka jest współautorką aż 14 rozdziałów w monografiach, w większości poświęconych różnym aspektom nanotechnologii (3 były opublikowane przed uzyskaniem stopnia doktora, a reszta jest bardzo świeża, bo z lat 2020-21, z czego 6 było w procesie publikowania w momencie składania dokumentacji). W 5 z nich pani dr Zielińska jest pierwszą autorką.

Jeśli chodzi o publikacje, to o ile przed doktoratem pani dr Zielińska była współautorką 1 pracy eksperymentalnej (w *Intrenational Journal of Cosmetic Science*) i 1 przeglądowej w czasopiśmie z IF (*Lipids in Health and Disease*), to po doktoracie opublikowała 12 prac oryginalnych i 23 prace przeglądowe w czasopismach z IF od 1,205 (*Medicina* z 2020 r.) do 10,435 (*Journal of Nanobiotechnology* z 2021 r.). W 7 z tych prac Habilitantka jest pierwszą autorką.

Parametry bibliometryczne całego dorobku publikacyjnego Habilitantki według bazy Web of Science w momencie przygotowania dokumentacji to łączny IF = 195,383; liczba punktów MNiSW=4490; liczba cytowani – 718 i indeks Hirscha = 16. Dorobek publikacyjny uzupełnia ponadto około 40 doniesień konferencyjnych, z czego 4 były nagrodzone na konferencjach międzynarodowych.

Dane te świadczą o wysokim poziomie aktywności naukowej. Co więcej, jest ona realizowana w więcej niż jednej instytucji. Pani dr Zielińska efektywnie współpracuje z wieloma badaczami z Polski i zagranicy (Portugalii, Włoch, Brazylii, USA, UK, Austrii czy Bułgarii). Na uwagę zasługuje długotrwała i udokumentowana licznymi publikacjami współpraca naukowa z prof. E. B. Souto z University of Coimbra i University of Minho w Bradze w Portugalii (z tych uczelni Habilitantka ma afiliację od 2016 r.).

Przed obroną doktoratu pani dr Zielińska odbyła 4 kilkumiesięczne praktyki doktoranckie na Wydziale Farmacji Freie Universität Berlin (Niemcy), w Erlangen Catalysis Resource Center, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (Niemcy) oraz na Wydziale Farmacji w Coimbrze (Portugalia), a w 2022 r. wyjechała w celach badawczych na 1 miesiąc do Harvard Medical School (USA) w ramach stypendium START z FNP. Ma na swoim koncie również kilka krótszych pobytów na realizację zadań badawczych w Portugalii lub szkoleniowych we Włoszech, Kanadzie i Niemczech.

Pani dr Zielińska była głównym wykonawcą w 3 międzynarodowych projektach badawczych kierowanych przez badaczy z Portugalii, Brazylii lub Włoch, a poświęconych produkcji bioaktywnych nanodruków lub nanocząsteczek lipidowych jako nośników leków: *PAIRED: Magnetically and photochemically activated bioactive nanowires for remotely controlled drug delivery* w latach 2016-2020, *Developing and application of lipid nanoparticles for chemically challenging compounds* i *Design and application of medical compounds-enriched lipid nanoparticles* w latach 2018-2020. W latach 2020-21 kierowała grantem Miniatura z Narodowego Centrum Nauki (*Na drodze do poprawy wyników leczenia nieswoistych zapaleń jelit: synteza doustnie podawanych nanocząstek lipidowych inkorporowanych inhibitorem TNF- α*) oraz projektem finansowanym przez Instytut Genetyki Człowieka PAN (*Nanocząsteczki lipidowe jako innowacyjne nośniki ekstraktu z konopii (Cannabis sativa L.) i kannabidiolu (CBD)*).

Kompetencje pani dr Zielińska są rozpoznawane przez międzynarodowe środowisko naukowe. Była gościnnym edytorem w czasopiśmie *Toxics* (2020-21), od 2021 r. jest członkiem redakcji czasopisma *Frontiers in Pharmacology*, recenzowała manuskrypty prac naukowych w m.in. *Molecules*, *Materials*, *Nanomaterials*, *International Journal of Molecular Sciences*, *Nutrients*, *Pharmaceuticals*, *Frontiers in Pharmacology*, *Journal of Food and Nutrition*. Była członkiem projektu SKILLS FNP (2014-15) i ambasadorem wydawnictwa Bentham Science (2019-2020).

Habilitationka posiada doświadczenie we współpracy z sektorem gospodarczym. Brała udział w analizach produktów kosmetycznych dla firm OCEANIC SA i BIOENOLA Sp. z o.o. Przez 9 miesięcy pracowała jako specjalista ds. procesów Technologicznych w Europejskim Centrum Ekologicznym KREVOX w Warszawie/Piasecznie (2019-20) oraz odbyła 2-miesięczny staż w Ośrodku Badań Klinicznych przy Szpitalu Specjalistycznym im. L. Rydygiera w Krakowie (2019 r.).

Całość dowodzi, że pani dr Zielińska aktywnie działa na polu nauki oraz wykazuje wystarczającą aktywność w zakresie eksperckim i współpracy z otoczeniem społecznym i gospodarczym.

Działalność dydaktyczna i organizacyjna

Pani dr Zielińska, jako pracownik PAN, nie ma obowiązku dydaktycznego. Jedynie będąc na studiach doktoranckich, prowadziła zajęcia ze studentami (przedmiot - Preparaty do pielęgnacji skóry) i sprawowała opiekę nad dyplomantami (5 magistrantów Wydziału Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu i 2 studentów w Uniwersytecie w Coimbrze). Również w tym czasie Habilitationka angażowała się w popularyzację nauki. W latach 2013-2017 organizowała imprezy w ramach Poznańskiego Festiwalu Nauki i Sztuki lub Nocy Biologów oraz zajęcia dla uczniów lub nauczycieli szkół licealnych. Opublikowała też wówczas 15 prac popularnonaukowych w takich czasopismach jak *Świat Przemysłu Kosmetycznego*, *Kosmetologia Estetyczna*, *Chemicz*, *Polish Journal of Cosmetology*.

Habilitationka ma na swoim koncie współorganizację konferencji naukowych: BaltSilica w 2014 r. oraz COST Action (*Reducible oxide chemistry, structure and functions*) w 2015 r. w Poznaniu, a w 2020 r. była członkiem komitetu organizacyjnego konferencji farmaceutycznej w Atlancie (USA). Od 2014 r. jest członkiem Polskiego Towarzystwa Chemicznego.

Podsumowując, działalność organizacyjną, dydaktyczną i popularyzatorską pani dr Zielińskiej oceniam pozytywnie, choć jest wyraźnie mniej intensywna po uzyskaniu stopnia doktora.

Wniosek końcowy

Pomimo moich zastrzeżeń co do wyboru dyscypliny naukowej i biorąc pod uwagę całokształt dorobku pani dr Aleksandry Zielińskiej, uważam, że spełnia Ona wymogi stawiane do stopnia naukowego doktora habilitowanego określone w Ustawie z dn. 20 lipca 2018 roku, Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r., poz. 1668 z późn. zm.).

Anne Herman-Ambrosiewicz