

Prof. dr hab. Patrycja Dynarowicz-Łątka

Kraków, 20.06.2019

Wydział Chemii UJ

E-mail: dynarowi@chemia.uj.edu.pl



UNIwersytet
JAGIELLOŃSKI
W KRAKOWIE

Ocena dorobku naukowego, dydaktycznego i
organizacyjnego oraz osiągnięcia habilitacyjnego

dr Ewy Nazaruk,

adiunkta z Wydziału Chemii Uniwersytetu

Warszawskiego

*pt. „Liotropowe lipidowe fazy ciekłokrystaliczne jako
układy do podawania i kontrolowanego uwalniania leków”*

Wydział Chemii

Charakterystyka ogólna

Pani dr Ewa Nazaruk związała się z Wydziałem Chemii Uniwersytetu Warszawskiego, gdzie ukończyła studia magisterskie (w roku 2003) i doktoranckie z wyróżnieniem, a następnie obroniła w roku 2009 r pracę doktorską pod opieką Pani Profesor Renaty Bilewicz, gdzie obecnie pracuje w Pracowni Teorii i Zastosowań Elektrod Zakładu Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, począwszy od 2010 r – na etacie asystenta, a następnie na stanowisku adiunkta (od 2011 r).

Działalność i dorobek naukowy

Zainteresowania naukowe Habilitantki od początku działalności naukowo-badawczej koncentrują się zasadniczo na badaniach ciekłokrystalicznych układów lipidowych. Zafascynowanie Kandydatki tymi systemami jest w pełni zrozumiałe, biorąc pod uwagę ich bardzo interesujące właściwości o szerokich możliwościach aplikacyjnych, w szczególności jako matryce do inkorporacji rozmaitych obcych cząsteczek.

ul. Gronostajowa 2

30-387 Kraków

tel. +48 12 686 26 00

fax +48 12 686 27 50

sekretar@chemia.uj.edu.pl

www.chemia.uj.edu.pl

Lipidy, takie jak między innymi monoacyloglicerole (np. monooleina, monolinoleina itp), w obecności wody w określonej proporcji tworzą biozgodne fazy ciekłokrystaliczne, które wykazują bogaty polimorfizm. W szczególności dwie fazy zasługują na szczególną uwagę w aspekcie ich zastosowań, a mianowicie faza kubiczna i heksagonalna, które ze względu na szereg zalet (m.in. nietoksyczność, biokompatybilność, biodegradowalność, optyczną transparentność, stabilność termodynamiczną w obecności wody, dużą lepkość, zazwyczaj żelową strukturę, wysokie uporządkowanie, charakter amfifilowy) doskonale nadają się zarówno do modyfikacji powierzchni elektrod, jak i umożliwiają usieciowanie w swojej strukturze innych cząsteczek, np. katalizatorów/biokatalizatorów, a także biologicznie aktywnych substancji (białek, leków, witamin) o rozmaitej polarności (hydrofilowych, hydrofobowych, amfifilowych).

Pierwsze publikacje p. Nazaruk, z zakresu zastosowania ciekłokrystalicznych faz lipidowych w elektrochemii, ukazały się w 2007 roku w trakcie realizacji pracy doktorskiej i dotyczyły konstrukcji elektrod modyfikowanych diamentową fazą kubiczną z immobilizowanymi enzymami do zastosowaniach w sensoryce oraz ogniwach paliwowych. Kandydatka zaprojektowała układy do biokatalitycznej redukcji tlenu oraz utleniania glukozy, wykorzystane następnie w konstrukcji ogniw paliwowych, stosując bioelektrody zawierające immobilizowane w fazie ciekłokrystalicznej natywne enzymy (oksydaza glukozy; lakaza) i usprawniając pracę bioelektrod poprzez dobór odpowiednich mediatorów oraz "dekorowanie" powierzchni zarówno bioanody, jak i biokatody nanorurkami węglowymi. Z tej tematyki dr Nazaruk opublikowała, w latach 2007 – 2018, 13 prac eksperymentalnych; wszystkie zostały ogłoszone w czasopismach z *Listy filadelfijskiej* o wysokim współczynniku oddziaływania, IF, w przeważającej większości powyżej 4. Prace te wzbudziły zainteresowanie naukowe, co dowodzi ich znaczenia – jak na prace eksperymentalne - cytowalność.

Pani dr Ewa Nazaruk brała również udział w badaniach enzymów, struktury warstewek powierzchniowych Langmuira oraz mechanizmu przeniesienia ładunku w fazach kolumnowych i z tej tematyki ukazały się kolejne 3 publikacje z współautorstwem Kandydatki.

Kolejne prace (8) dotyczą spójnej tematyki związanej z otrzymywaniem, charakterystyką i wykorzystaniem lipidowych faz ciekłokrystalicznych jako nośników

leków. Prace te zostały włączone do osiągnięcia habilitacyjnego, które zostały omówione poniżej.

Dr E. Nazaruk legitymuje się całkowitym dorobkiem naukowym (w okresie od 2007 do 2019 r.) obejmującym 24 publikacje; wszystkie prace są oryginalne, zostały opublikowane w czasopiśmie o wysokim standardzie międzynarodowym z *Listy Filadelfijskiej*; w tym 7 prac (o średnim IF~3,1) zostały opublikowane przed doktoratem, w latach 2007-2009. Po doktoracie, Kandydatka powiększyła swój dorobek i opublikowała kolejnych 17 prac, z czego część dotyczy wyników zrealizowanych jeszcze w ramach pracy doktorskiej. Wszystkie publikacje dr Ewy Nazaruk są współautorskie, a wśród nich w 14 pracach Kandydatka jest pierwszym autorem. Sumaryczny IF wszystkich prac wynosi 83,541; co daje bardzo dobry wynik: średni IF 3,48/pracę. Ostatnio ukazała się kolejna publikacja z udziałem Habilitantki (2019 r.), już nie objęta autoreferatem.

Dr Ewa Nazaruk bardzo aktywnie uczestniczyła w rozpowszechnianiu wyników swoich badań ze swoim udziałem na krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych – w latach 2006-2018 uczestniczyła w badaniach, których wyniki zostały zaprezentowane aż na 44 konferencjach.

Z powyższej analizy widać, że dorobek publikacyjny p. dr Nazaruk jest znaczący i wartościowy, co potwierdza całkowita liczba cytowań obcych, wynosząca na dzień dzisiejszy ponad 500, indeks $h=14$ oraz fakt, że uzyskała 3 nagrody przyznane przez Władze Uniwersytetu Warszawskiego za szczególne osiągnięcia w działalności naukowej, a także finansowanie na badania własne z Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (Iuventus Plus, 2011) i dwukrotnie z Narodowego Centrum Nauki (Sonata, 2014 r.; Opus, 2018 r.), gdzie pełniła funkcję kierownika. Ponadto uczestniczyła, jako główny wykonawca, w realizacji 5 innych projektów badawczych. Tematyka wszystkich projektów, w których brała udział Habilitantka (zarówno jako kierownik, jak i wykonawca) związana jest z badaniami liotropowych faz ciekłokrystalicznych w zastosowaniach biomedycznych, w bioenergetyce i biosensoryce. Trzykrotnie uzyskała też finansowanie na prowadzenie badań neutronowych za granicą, co - łącznie z przyznanym finansowaniem na prowadzenie badań w Kraju – niewątpliwie potwierdza wysokie, zarówno krajowe, jak i międzynarodowe uznanie wysokiej jakości prowadzonych przez dr Nazaruk badań naukowych.

Osiągnięcie habilitacyjne

Podsumowaniem badań prowadzonych przez p. Nazaruk po doktoracie jest osiągnięcie habilitacyjne zatytułowane „*Liotropowe lipidowe fazy ciekłokrystaliczne jako układy do podawania i kontrolowanego uwalniania leków*”, na które składa się 8 prac oryginalnych, opublikowanych w latach 2012-2019 w czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Wszystkie prace objęte osiągnięciem habilitacyjnym są współautorskie; w sześciu z nich Habilitantka jest pierwszym autorem, co wskazuje na wiodącą rolę dr Nazaruk w przygotowywaniu i prowadzeniu prac. Zresztą załączone oświadczenia wszystkich współautorów nie pozostawiają wątpliwości co do wiodącej roli Habilitantki w ich powstawaniu. Spośród cyklu 8 prac stanowiących podstawę osiągnięcia habilitacyjnego, w dwóch Kandydatka jest autorem korespondencyjnym. Wszystkie publikacje objęte osiągnięciem habilitacyjnym (o sumarycznym IF ponad 30; średni IF ~3,8/pracę) zostały ogłoszone w wysokiej klasy czasopismach o obiegu międzynarodowym (Langmuir, Journal of Colloid and Interface Science, Journal of Electroanalytical Chemistry, Electrochimica Acta, ChemPlusChem). Cytowalność tych prac waha się od kilku do kilkunastu, z wyjątkiem najbardziej cytowanej pracy [H1] z 2014 r, do której odnoszono się aż 43 razy.

Nadrzędnym celem badawczym prac prowadzonych przez dr E. Nazaruk po doktoracie było wykorzystanie liotropowych faz ciekłokrystalicznych – oprócz wcześniej stosowanej kubicznej, również heksagonalnej - oraz nanocząsteczek powstałych z tych faz (kubosomów, heksosomów) – jako matryc do inkorporacji bioaktywnych substancji. Choć większość prac dotyczy antynowotworowego leku – doksorubicyny, Habilitantka z powodzeniem wykorzystwała liotropowe fazy lipidowe do usieciowania również innych substancji fizjologicznie aktywnych, takich jak enzymy czy też pochodne witamin.

W recenzji nie zamierzam omawiać szczegółowo prac wchodzących w zakres osiągnięcia habilitacyjnego, ponieważ zostały one już poddane weryfikacji przez recenzentów czasopism, w których zostały opublikowane. Chciałabym natomiast podkreślić, że prace te są spójne tematycznie, układają się w logiczną całość, a eksperymenty zostały bardzo dobrze zaplanowane i przemyślane, a ich realizacja opierała się na wykorzystaniu całej gamy nowoczesnych eksperymentalnych technik badawczych (w szczególności SAXS i metody elektrochemiczne: chronokulometria,

woltamperometria), uzupełnionych obliczeniami teoretycznymi oraz badaniami na materiale biologicznym. Najistotniejsze osiągnięcia obejmują :

- 1) udowodnienie przydatności lipidowych faz ciekłokrystalicznych: kubicznej i heksagonalnej, również w postaci nanocząstek, jako biozgodnych matryc do unieruchamiania substancji biologicznie aktywnych (w tym leków) i kontrolowanego ich uwalniania. Niewątpliwym elementem nowatorskim było zastosowanie, oprócz powszechnie znanych monoacylogliceroli, które są mało stabilne w organizmie ze względu na obecność wiązania estrowego ulegającego degradacji przez lipazy, lipidu izoprenoidowego (fitantriolu), który charakteryzuje się dużą stabilnością *in vivo*;
- 2) wykazanie, że szybkość uwalniania substancji bioaktywnych z matryc lipidowych może być precyzyjnie kontrolowana. Habilitantka przeprowadziła szczegółową analizę kinetyki uwalniania leku (doksorubicyny) w zależności od szeregu eksperymentalnych czynników i pokazała, że szybkość uwalniania leku zależy od :
 - jego lokalizacji w matrycy lipidowej, co jest zależne od pH;
 - struktury lipidu budującego daną mezofazę, co ma wpływ na rozmiar kanałów wodnych;
 - ładunku fazy lipidowej, który można modyfikować poprzez dodatek innych lipidów obdarzonych ładunkiem;
 - rodzaju mezofazy (kubiczna *versus* heksagonalna)
 - przeprowadzenie analizy wpływu w/w czynników na profil uwalniania leku z fazy, wyznaczenie współczynnika dyfuzji i stężenia leku w mezofazie
- 3) udowodnienie – za pomocą eksperymentów biologicznych - nietoksyczności fazy kubicznej i heksagonalnej, także w postaci nanocząstek;
- 4) potwierdzenie przydatności ciekłokrystalicznych nanocząstek lipidowych w terapii celowanej, z oszczędzeniem zdrowych komórek/tkanek;
- 5) wykazanie przydatności techniki monowarstw Langmuira do badania oddziaływań nanocząstek (kubosomów, heksosomów) z modelową błoną biologiczną.

Pragnę zaznaczyć, że z ogromną przyjemnością zapoznałam się z pracami Habilitantki, których tematyka wiąże się z moimi zainteresowaniami naukowymi.

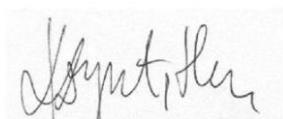
Działalność dydaktyczna i organizacyjna

Oprócz omówionego powyżej dorobku naukowego Habilitantki, należy podkreślić także inne formy działalności naukowej, w tym aktywność dydaktyczną i organizacyjną. Dr Ewa Nazaruk odbyła 5 staży zagranicznych – w Szwecji (Lund, Umea), Szwajcarii (Zurich) oraz Czechach (Ołomuniec) ściśle związanych z prowadzoną przez Habilitantkę tematyką badawczą. Niestety w autoreferacie nie znalazłam informacji czy były to staże krótko- czy też długoterminowe.

Jeśli chodzi o aktywność dydaktyczną, to prowadziła zajęcia z chemii ogólnej (laboratoria i ćwiczenia rachunkowe) dla studentów Chemii i Biologii UW oraz z chemii nieorganicznej dla studentów Inżynierii Nanostruktur UW. Była promotorem 5 prac licencjackich oraz opiekowała się 2 pracami licencjackimi i 6 magisterskimi. Z działalności organizacyjnej należy wymienić nawiązanie współpracy międzynarodowej, aktywność w zdobywaniu, a następnie prowadzeniu projektów badawczych i członkostwo w organizacjach naukowych (International Society of Electrochemistry; Bioelectrochemical Society).

Podsumowanie

Reasumując pragnę stwierdzić że dr Ewa Nazaruk spełnia wszystkie warunki stawiane kandydatom do uzyskania stopnia naukowego doktora habilitowanego określone w ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym z dnia 14 marca 2003 r. Posiada wystarczający dorobek naukowo-dydaktyczny oraz organizacyjny. Prowadzone przez Habilitantkę badania znajdują szeroki oddźwięk, a tematyka badawcza jest aktualna i gwarantuje dalszy rozwój naukowy Kandydatki. Stawiam więc wniosek o nadanie dr Ewie Nazaruk stopnia doktora habilitowanego nauk chemicznych w dyscyplinie chemia.



Prof. dr hab. Patrycja Dynarowicz-Łątka