



UNIwersytet
Warszawski

Wydział Chemii



Prof. dr hab. Agata Michalska-Maksymiuk

Tel. 22 5526331

E-mail: agatam@chem.uw.edu.pl

Warszawa, 8 lipca 2019 r.

Ocena rozprawy habilitacyjnej oraz dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego doktor Ewy Nazaruk

Informacje ogólne

Pani dr Ewa Nazaruk jest obecnie zatrudniona na Wydziale Chemii Uniwersytetu Warszawskiego na stanowisku adiunkta (od 2011 r.). Studia na Wydziale Chemii Uniwersytetu Warszawskiego ukończyła w 2003 r., a stopień doktora nauk chemicznych z wyróżnieniem uzyskała w 2009 r. na podstawie rozprawy doktorskiej „Wykorzystanie ciekłokrystalicznych faz lipidowych do unieruchamiania enzymów redoks na elektrodach”, wykonanej na Wydziale Chemii UW pod kierunkiem Prof. dr hab. Renaty Bilewicz. Po uzyskaniu stopnia doktora Pani dr Nazaruk kontynuowała pracę badawczą, która dotyczyła zagadnień opisanych w rozprawie habilitacyjnej, czyli wykorzystania faz ciekłokrystalicznych do immobilizacji i dostarczania leków, ale także wykorzystania ich do immobilizacji enzymów oraz wykorzystania enzymów i nanomateriałów w bioogniwach. W mojej opinii, czas jaki upłynął od uzyskania stopnia doktora do złożenia rozprawy habilitacyjnej, wynoszący 10 lat, był nieco zbyt długi.

Dorobek naukowy Habilitantki jest bardzo bogaty, obejmuje łącznie 24 wieloautorskie oryginalne publikacje naukowe, w tym 17 prace opublikowanych po uzyskaniu stopnia naukowego doktora, zamieszczonych w dobrych i bardzo dobrych czasopismach z listy filadelfijskiej. Sumaryczna wartość IF prac Habilitantki według listy JCR (zgodnie z rokiem opublikowania) wynosi 83,541, a liczba cytowań według bazy Web of Science wynosi 485, co stanowi średnio ponad 20 cytowań na pracę, i jest w moim przekonaniu świetnym wynikiem. Wartość indeksu Hirscha Habilitanta wynosi 14, co również jest bardzo dobrym

wynikiem na tym etapie rozwoju naukowego. Dr Nazaruk systematycznie i aktywnie uczestniczy w zagranicznych i krajowych konferencjach naukowych. Była kierownikiem dwóch zakończonych i rozliczonych grantów własnych (NCN Sonata, MNISW Iuventus Plus), obecnie kieruje własnym grantem NCN Opus. Ponadto była głównym wykonawcą w pięciu innych projektach naukowych, pozyskiwała środki na prowadzenie badań w zagranicznych ośrodkach naukowych. Dr Nazaruk była również laureatką nagród za działalność naukową w tym prestiżowej na Wydziale Chemii UW im A. Grabowskiego w 2016 roku. W ramach działalności naukowej współpracuje zarówno z ośrodkami zagranicznymi (Wielka Brytania, Szwajcaria, Czechy) jak i polskimi.

Zamieszczone dane charakteryzujące osiągnięcia naukowe Pani doktor Nazaruk są znakomite biorąc pod uwagę obecny etap rozwoju naukowego Habilitanta, pozwalają wstępnie stwierdzić, że Pani dr Ewa Nazaruk jest mimo młodego wieku dojrzałym badaczem o ugruntowanej pozycji naukowej, a Jej prace są rozpoznawalne i cieszą się zainteresowaniem w innych ośrodkach naukowych. W świetle przedstawionych dokumentów dr Nazaruk nie odbyła klasycznego długoterminowego stażu podoktorskiego, jednak odbyła kilka krótkoterminowych staży w zagranicznych ośrodkach, w grupach badawczych zajmujących się tematyką pokrewną zainteresowaniom badawczym Habilitantki.

Ocena rozprawy habilitacyjnej

Na rozprawę habilitacyjną składa się monotematyczny cykl 8 publikacji (oznaczonych H1 – H8) zamieszczonych w renomowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym, poprzedzony komentarzem (autoreferatem). Najwięcej prac (trzy) zostało opublikowanych w *Langmuir*, dwie w *Journal of Electroanalytical Chemistry*, po jednej w *Journal of Colloid and Interface Science*, *ChemPlusChem*, i *Electrochimica Acta*. Prace te ukazywały się systematycznie w okresie od 2012 do 2019 roku (czyli w ciągu 7 lat). Wszystkie prace są wieloautorskie, jednak w załączonych oświadczeniach współautorzy w sposób jednoznaczny podkreślili istotny udział Habilitantki. W sześciu pracach Pani dr Nazaruk jest pierwszym autorem, w dwóch jest autorem korespondującym. W pozostałych sześciu publikacjach współautorem i autorem korespondującym jest Pani prof. Renata Bilewicz (w jednej także prof. Landau). Dwie z publikacji składających się na rozprawę (H4 i H8) powstały bez udziału Pani prof. Renaty Bilewicz, współautorem jednej z nich (H8) jest wprawdzie Pan prof. Jan Bieranat, jednak w załączonym oświadczeniu Pan Profesor wyraźnie zadeklarował, że Jego udział polegał na syntezie związku wykorzystywanego w badaniach. W mojej opinii

opublikowane samodzielne prace, w prestiżowych czasopismach, *Electrochimica Acta* w 2019 roku i *Journal of Electroanalytical Chemistry* w 2018 roku dobitnie świadczą o znacznej samodzielności naukowej Pani Nazaruk w ostatnich latach. Udział Pani prof. Renaty Bilewicz, która była opiekunem naukowym i promotorem rozprawy doktorskiej Habilitantki, we wcześniejszych publikacjach składających się na rozprawę, jest moim zdaniem dowodem na rozwój naukowy Habilitantki, który dokonał się stopniowo od uzyskania stopnia doktora. Połączenie tematyki badawczej promotora i własnych oryginalnych koncepcji naukowych i osiągnięć Habilitantki, twórcze rozwijanie idei i rozszerzanie warsztatu naukowego dało bardzo dobre rezultaty naukowe, na co zwracam uwagę w dalszej części mojej oceny. Współautorami publikacji składających się na rozprawę są także inni badacze wywodzący się z różnych ośrodków, którzy w załączonych oświadczeniach jasno podkreślili wiodący udział Habilitantki w powstawaniu odpowiednich publikacji. Podkreślić należy, że współdziałanie tych osób było niezbędnym warunkiem przygotowania prawdziwie interdyscyplinarnych publikacji, łączących w sobie badania z różnych dziedzin chemii ale także biologii.

Sumaryczna wartość IF prac wchodzących w skład rozprawy habilitacyjnej wynosi 30,246, a łączna liczba cytowań wynosi 60, moim zdaniem są to bardzo dobre wyniki szczególnie jeśli wziąć pod uwagę, że 6 z prac składających się na rozprawę zostało opublikowanych relatywnie niedawno, w latach 2015 – 2019, świadczy to dobitnie o wysokim poziomie prowadzonych badań i sporym oddźwięku rezultatów tych badań w środowisku naukowym.

Tematyka podjęta w rozprawie, a dotycząca wykorzystania układów ciekłokrystalicznych jako potencjalnych nośników leków jest aktualna, nowoczesna i niezwykle ważna nie tylko z poznawczego, ale też praktycznego punktu widzenia. Prowadzenie badań w tym obszarze wymagało zbadania oddziaływania tego typu matryc z modelowymi lekami, modyfikacji matryc, badania wpływu modyfikacji czy zamykania leków na ich strukturę, badania uwalniania leków, badania oddziaływania proponowanych struktur z komórkami. Pani doktor Nazaruk z powodzeniem wywiązała się z tych trudnych zadań badawczych wymagających skoordynowania wysiłków badawczych i doświadczenia różnych zespołów. Badania składające się na rozprawę habilitacyjną są doskonałym przykładem interdyscyplinarnego podejścia wykorzystującego różne techniki do problemów badawczych z pogranicza chemii, biologii i medycyny.

Autoreferat rozpoczyna się od omówienia pracy (H2), choć w moim przekonaniu praca oznaczona jako (H2) jest uzupełnieniem i rozszerzeniem pracy (H1).

Praca (H1) poświęcona jest rozważaniu wpływu lipidów budulcowych na właściwości faz kubicznych, na ich strukturę, czułość na zmiany pH i możliwości zamykania/ uwalniania doksorubicyny – modelowego leku przeciwnowotworowego. W pracy tej Autorka wykorzystwała szerokie spektrum metod badawczych od małokątowego rozpraszania promieniowania rentgenowskiego, poprzez badania elektrochemiczne i wyznaczenie parametrów dyfuzji, oraz powiązaniu ich z wielkością kanału wodnego fazy kubicznej. Biorąc pod uwagę protonowanie doksorubicyny badania kinetyki uwalniania leku prowadzono w różnych wartościach pH, odpowiednio dobierając czułość pH fazy kubicznej, aby kontrolować uwalnianie doksorubicyny.

Badania przedstawione w pracy (H2) są rozszerzeniem poprzedniej publikacji, poza badaniami elektrochemicznymi i strukturalnymi do spektrum stosowanych metod badawczych włączono także modelowanie. Uzyskane wyniki dotyczące transportu leku i jego uwalniania potwierdziły dane uzyskane metodami elektrochemicznymi. W moim przekonaniu - dyskusji/ opisowi wyników w autoreferacie brakuje podania wartości pK_a doksorubicyny, co ułatwiłoby ocenę możliwości wpływania przez wartość pH na ładunek cząsteczki leku.

W kolejnej pracy (H3) Pani dr Nazaruk opisała badania wpływu wprowadzania do badanych struktur dodatków pozwalających na zmianę ładunku kanału wodnego przez dostosowanie pH roztworu, a pośrednio wpływania w ten sposób na szybkość wymywania leku z fazy kubicznej. Wykorzystanie oddziaływań elektrostatycznych pomiędzy fazą kubiczną a doksorubicyną pozwoliło uzyskać wolniejsze wymywanie leku, nie wpływając na strukturę tej fazy.

W pracy (H4) prześledzono wpływ struktury mezofazy na szybkość uwalniania leku wykorzystując fazy kubiczne o otwartych kanałach i fazy heksagonalne o zamkniętych kanałach wodnych. Otrzymano odpowiednie fazy heksagonalne i kubiczne, potwierdzono ich strukturę i porównano parametry uwalniania doksorubicyny, uzyskując znaczne spowolnienie uwalniania leku w przypadku fazy heksagonalnej, zgodnie z przewidywaniami.

Publikacja oznaczona jako (H5) pokazuje wpływ właściwości determinowanych przez budowę cząsteczki zamykanej w mezofazie na efektywność procesu wymywania. Zadeklarowany w publikacji cel był nieco inny niż w publikacjach (H1)-(H4) – istotą pracy było relatywnie trwałe unieruchomienie związku w fazie lipidowej, aby uzyskać układ biokatalityczny. Cel ten został osiągnięty z wykorzystaniem relatywnie lipofilowych związków wbudowywanych w mezofazę.

Prace od (H6) do (H8) dotyczą badania nanocząstek faz kubicznych i heksagonalnych. W moim przekonaniu przejście od warstw faz lipidowych do zdyspergowanych układów nanostrukturalnych było bardzo dobrym pomysłem, a jednocześnie naturalnym etapem rozwoju zainteresowań badawczych Habilitantki.

W pracy (H6) Pani dr Nazaruk prześledziła oddziaływania otrzymanych i scharakteryzowanych nanocząstek lipidowych - kubosomów z warstwami lipidowymi otrzymanymi techniką Langmuira/Blodgett na powierzchni wody. Układ ten był wykorzystywany jako model błony biologicznej. W pracy wykazano, że upakowanie warstwy lipidowej ma wpływ na jej oddziaływanie z nanocząstkami lipidowymi, a słabsze upakowanie warstwy sprzyja wbudowywaniu się kubosomów w strukturę. W kolejnej pracy (H7) Habilitantka wykorzystwała kubosomy jako pH - czuły nośnik doksorubicyny. W pracy tej wykazano, że można otrzymać nanostrukturę lipidową pozywającą na uwalnianie leku przy pH bliskim wartości występującej w komórkach nowotworowych. Uzyskane wyniki uważam za bardzo istotne dla rozwoju badań nad nośnikami leków pozwalającymi na kontrolowane ich uwalnianie i minimalizowanie toksyczności ogólnoustrojowej.

W ostatniej pracy wchodzącej w skład cyklu publikacji (H8) Pani dr Nazaruk otrzymała ciekłokrystaliczne nanocząstki zawierające pochodne kwasu foliowego tak umiejscowione w nanostrukturze, aby były ekspozowane do roztworu. Celem wprowadzenia pochodnych kwasu foliowego do nanostruktur było zwiększenie selektywności oddziaływania nośników leku z tkanką nowotworową. Otrzymano i scharakteryzowano nanocząstki, zbadano metodami elektrochemicznymi wymywanie leku z nanostruktur. Przeprowadzono również badania oddziaływania nanocząstek z komórkami nowotworowymi i wykazano, że kubosomy modyfikowane pochodnymi kwasu foliowego są w preferowany sposób akumulowane w jądrach komórkowych, w układach w których stwierdzono nadekspresję receptorów kwasu foliowego. W moim przekonaniu to bardzo ważny wynik, pokazujący iż nanostruktury lipidowe mogą być potencjalnie atrakcyjną alternatywą dla innych rozwiązań wykorzystywanych w terapii.

Badania opisane w rozprawie habilitacyjnej były obszerne i wielostronne, w moim przekonaniu godny podkreślenia jest nie tylko prawdziwie interdyscyplinarny charakter prac tworzących rozprawę, ale również jasno widoczny rozwój naukowy Habilitantki przejawiający się między innymi w poszerzaniu spektrum stosowanych technik badawczych.

Zaletą ocenianej rozprawy w moim przekonaniu jest prześledzenie możliwości wykorzystania układów ciekłokrystalicznych jako nośników leków, oraz wskazanie czynników/ metod, jakie

mogą być wykorzystane do wpływania na uwalnianie leków czy oddziaływanie nanostruktur lipidowych z komórkami.

Zaprezentowana rozprawa udowadnia, że Pani dr Nazaruk jest doświadczonym badaczem, zaangażowanym w prowadzone badania, biegle posługującym się różnymi technikami elektrochemicznymi, wykorzystującym badania strukturalne i biochemiczne.

Cykl publikacji poprzedzony jest dość zwięzłym, około 20-stronicowym komentarzem. Komentarz ten został przygotowany starannie pod względem redakcyjnym, jest dość przejrzysty. Jednak Autorka nie uniknęła pewnych niedociągnięć technicznych - oryginalnie rozpoczyna opis od pracy oznaczonej jako H2. Pewnym utrudnieniem jest również inne uporządkowanie prac w zbiorze publikacji (załącznik 5) niż w autoreferacie.

Ogólnie uważam, że od strony merytorycznej rozprawa habilitacyjna reprezentuje bardzo wysoki poziom, stanowi istotne osiągnięcie naukowe i wnosi duży wkład w rozwój badań nad nanostrukturalnymi nośnikami leków, poszerza naszą wiedzę o procesach elektrodowych z próbników redoks zamkniętych w fazach lipidowych z udziałem enzymów.

Ocena pozostałego dorobku naukowego

Przed uzyskaniem stopnia doktora Pani Nazaruk była współautorką 7 prac zamieszczonych w renomowanych czasopismach elektrochemicznych i elektroanalitycznych, dotyczących głównie szeroko pojętej bioelektrochemii. Po uzyskaniu stopnia doktora Pani Ewa Nazaruk prowadziła szeroko zakrojone badania naukowe, również takie, których wyniki nie zostały włączone do rozprawy habilitacyjnej. Rezultaty te zostały opisane w 9 publikacjach, także w dobrych i w bardzo dobrych czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Tematyka tych prac dotyczyła również bioelektrochemii, warstw lipidowych. Sumaryczna wartość IF prac, które nie były przedmiotem wniosku habilitacyjnego, wynosi 56,295, a udział Habilitantki w powstaniu tych publikacji jest w większości przypadków wysoki. Pani Nazaruk kierowała 2 zakończonymi i rozliczonymi projektami badawczymi, obecnie kieruje własnym grantem Opus. Ponadto była wykonawcą w pięciu innych grantach, polskich i międzynarodowych; pozyskiwała środki na badania techniką analizy neutronowej prowadzone w ośrodkach zagranicznych. Pani Ewa Nazaruk bardzo aktywnie uczestniczy w konferencjach krajowych i zagranicznych, gdzie swoje osiągnięcia prezentuje głównie w postaci posterów. Tylko kilka wystąpień miało charakter prezentacji ustnych.

Ogólnie, dorobek pozahabilitacyjny oceniam jako bardzo wartościowy i obszerny, chociaż raczej zbieżny z tematyką rozprawy habilitacyjnej.

Ocena działalności dydaktycznej i organizacyjnej

Pani Ewa Nazaruk jest osobą bardzo zaangażowaną w działalność dydaktyczną na terenie macierzystej Uczelni. Prowadziła i prowadzi różnorodne zajęcia przede wszystkim laboratoria. W moim osobistym przekonaniu (jestem koordynatorem zajęć w których zaangażowana jest Pani dr Nazaruk) jest świetnym, cierpliwym, dociekliwym nauczycielem akademickim, bardzo wysoko cenie sobie współpracę z Panią dr Nazaruk na tym polu.

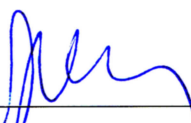
Pani Nazaruk jest też bardzo zaangażowana w prowadzenie prac dyplomowych, była kierownikiem 4 prac licencjackich, opiekunem 2 innych prac licencjackich i 6 prac magisterskich. Świadczy to w sposób jednoznaczny o Jej umiejętności kierowania pracami badawczymi młodszych współpracowników.

Wniosek końcowy

Przedłożona do oceny rozprawa habilitacyjna reprezentuje wysoki poziom nie tylko naukowy, ale i aplikacyjny, jest dojrzałym i pogłębionym opracowaniem dotyczącym wykorzystania faz ciekłokrystalicznych jako potencjalnych nośników leków, pozwalających na kontrolowane uwalnianie substancji zamkniętych w mezofazach. Praca ta wnosi duży wkład w rozwój bioelektrochemii, jako dziedziny badań podstawowych i stosowanych. W moim przekonaniu szczególnie godny podkreślenia jest aspekt interdyscyplinarny prac składających się na rozprawę habilitacyjną – dr Nazaruk nie tylko projektowała nośniki leków wykorzystując układy ciekłokrystaliczne, ale także badała ich wpływ na układy biologiczne – modelowe komórki nowotworowe. Również ogólny dorobek naukowy Habilitantki jest obszerny i wartościowy. Kandydatka prowadzi rozbudowaną i cenioną działalność dydaktyczną, efektywnie pozyskuje środki na badania, prowadzi ożywioną współpracę naukową z różnymi ośrodkami krajowymi i zagranicznymi. Dr Nazaruk jest otwartą, rzeczową, niezwykle rzetelną osobą ponadprzeciętnie zaangażowaną w różne obszary działalności naukowo-dydaktycznej.

Podsumowując, z pełnym przekonaniem uważam, że Pani dr Ewa Nazaruk jest bardzo wartościowym pracownikiem naukowo-dydaktycznym, zdolnym do samodzielnej

interdyscyplinarnej pracy badawczej, i owocnej działalności dydaktycznej. Dlatego wnoszę o dopuszczenie Pani dr Ewy Nazaruk do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.



A. Michalska-. Maksymiuk