

Gdańsk, dn. 02.04.2024 r.

Recenzja w postępowaniu habilitacyjnym
dotycząca osiągnięcia naukowego oraz dorobku naukowo-badawczego
i organizacyjnego
doktor nauk chemicznych Marty Woźniak-Budych

Recenzję przygotowano w odpowiedzi na Uchwałę nr 7/2024 Kapituły Kolegium Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu z dnia 30 stycznia 2024 r.

Przedmiotem postępowania jest wniosek dr n. chem. Marty Woźniak-Budych o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki farmaceutyczne z dnia 26 września 2023 r. na podstawie osiągnięcia naukowego pt. *„Nanocząstki metaliczne jako nośniki substancji aktywnych w systemach dostarczania leków do zastosowań biomedycznych”*

Przebieg pracy zawodowej

Pani dr inż. Marta Woźniak-Budych jest absolwentką Wydziału Technologii Chemicznej Politechniki Poznańskiej, który ukończyła w 2010 roku. W tym samym roku podjęła pracę na stanowisku asystenta naukowego w macierzystej Uczelni, gdzie w roku 2015 obroniła pracę doktorską pt. *„Separacja kwasów dikarboksylowych technikami membranowymi (NF i EDBM)”*. Promotorem rozprawy była prof. dr hab. inż. Krystyna Prochaska. Od 2015 roku Habilitantka jest zatrudniona w Centrum NanoBioMedycznym Uniwersytetu Medycznego im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, pracując początkowo na stanowisku specjalisty naukowo-technicznego, a od 2019 roku na stanowisku adiunkta badawczego.

W latach 2011-2014 dr inż. Marta Woźniak-Budych podnosiła swoje kompetencje zawodowe uczestnicząc w krajowych szkoleniach doszkalcających. W roku 2015 odbyła staż w Department of Engineering and Architecture University of Trieste, Włochy, w ramach projektu *„Rozwój kształcenia w zakresie nanotechnologii na Politechnice Poznańskiej w oparciu o współpracę z Centrum*



NanoBioMedycznym UAM i Università degli Studi di Trieste” finansowanego ze środków Narodowego Centrum Badań i Rozwoju. W roku 2023 uczestniczyła w szkoleniu w Eurecat-Technology Center of Catalonia, Hiszpania, w ramach projektu „*Erasmus Plus, Mobilność Kadry Akademickiej jako element strategii rozwoju kadry pracowniczej*”.

Od roku 2022 Kandydatka współpracuje z Przedsiębiorstwem Produkcyjno-Handlowo-Usługowym ALIMA-BIS Sp. z o.o. w zakresie naukowych konsultacji, usprawnień technologicznych i przygotowywania ekspertyz dotyczących membranowych technik oczyszczania, wykorzystywanych w różnych gałęziach przemysłu.

Ocena ogólnego dorobku naukowego

Zgodnie z analizą bibliometryczną, dokonaną przez Bibliotekę Główną Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, całkowity dorobek naukowy dr inż. Marty Woźniak-Budych obejmuje 30 publikacji pełnotekstowych, w tym 18 prac oryginalnych, 5 prac poglądowych i 7 rozdziałów w podręcznikach. Większość prac została opublikowana w impaktowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Ponadto w dorobku Habilitantki znajdujemy 27 streszczeń komunikatów ustnych i plakatowych, przedstawionych w trakcie krajowych lub międzynarodowych zjazdów naukowych.

W ujęciu parametrycznym skumulowany współczynnik oddziaływania (IF) dla opublikowanych prac wynosi 149,389, a łączna liczba punktów MEiN 1996. Wg bazy *Web of Science* z dnia 26.09.2023 r. liczba cytowań publikacji z udziałem Habilitantki kształtuje się na poziomie 361 (350 bez autocytowań), a indeks Hirscha wynosi 11.

Z przekazanej do zaopiniowania dokumentacji wynika, iż Habilitantka była kierownikiem jednego projektu badawczego finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki (*Miniatura*) i wykonawcą dwóch projektów Narodowego Centrum Badań i Rozwoju oraz jednego projektu Narodowego Centrum Nauki, jak również zadania badawczego współfinansowanego przez Unię Europejską ze środków Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego w ramach Projektu Innowacyjna Gospodarka. Od 2019 roku jest wykonawcą grantu Narodowego Centrum Nauki, a od 2022 roku grantu Narodowego Centrum Badań i Rozwoju. Dr inż. Marta Woźniak-Budych jest także współautorem 3 patentów krajowych.



Na obraz kariery zawodowej Habilitantki składają się także doświadczenia zdobyte w trakcie staży zagranicznych w ośrodkach naukowych we Włoszech i Hiszpanii oraz szeroko zakrojona współpraca krajowa i międzynarodowa.

Ocena dorobku naukowego uzyskanego przed habilitacją

W okresie do uzyskania stopnia doktora nauk chemicznych dorobek naukowy dr inż. Marty Woźniak-Budych obejmuje 6 oryginalnych publikacji o łącznym współczynniku IF wynoszącym 40,0 (630 punktów MNiSW). Prace te koncentrowały się na separacji kwasów dikarboksylowych z brzeczek pofermentacyjnych z zastosowaniem elektrodializy i nanofiltracji, a ich podsumowanie stanowi praca doktorska.

Dorobek naukowy przed doktoratem uzupełniają 4 rozdziały w monografiach naukowych oraz 7 referatów i 7 komunikatów plakatowych, prezentowanych na konferencjach krajowych i międzynarodowych.

Zgodnie z przedstawionym w dokumentacji postępowania habilitacyjnego wykazem osiągnięć naukowych, po uzyskaniu stopnia doktora Habilitantka rozwijała zainteresowania w zakresie m.in. biomedycznego zastosowania nanocząstek i biomateriałów. W tym okresie opublikowała 19 prac pełnotekstowych (w tym 7 prac zgłoszonych do osiągnięcia naukowego) oraz 3 rozdziały w książkach. Zdecydowana większość prac ukazała się na łamach wysoce notowanych czasopism z listy JCR, takich jak: *European Polymer Journal*, *Materials Science and Engineering C*, *Molecules*, *Applied Surface Science*, *Polymer*, *Science and Technology of Advanced Materials* oraz *Coordination Chemistry Reviews* i *Bioactive Materials* o znakomitej wartości współczynnika oddziaływania powyżej 18. Łączny IF dla tych publikacji wynosi 109,389 (w tym 48,632 dla prac stanowiących osiągnięcie naukowe). Oznacza to, iż w okresie po uzyskaniu stopnia doktora Habilitantka znacząco podwyższyła swój dorobek naukowy. Ponadto jest współautorką 12 doniesień konferencyjnych krajowych i międzynarodowych, zaprezentowanych również za granicą, tj. w USA.

Prace badawcze Habilitantki były realizowane w ramach projektów finansowanych przez NCBiR (2) i NCN (2) oraz Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego (1), w których pełniła funkcję kierownika (1) lub wykonawcy (4). Jednocześnie dr inż. Marta Woźniak-Budych ma sprecyzowane przyszłe plany badawcze związane z kontynuowaniem prac dotyczących biomedycznego zastosowania nanocząstek metalicznych, jak również ich wykorzystania do modyfikacji materiałów polimerowych. Świadczy to o dojrzałości naukowej i samodzielności Habilitantki.



Ocena dorobku naukowego stanowiącego podstawę postępowania habilitacyjnego

Osiągnięcie naukowe Habilitantki pt. „*Nanocząstki metaliczne jako nośniki substancji aktywnych w systemach dostarczania leków do zastosowań biomedycznych*” zostało omówione w Autoreferacie, w formie komentarza do cyklu 7 powiązanych tematycznie prac (**H1-H7**), opublikowanych w latach 2016-2021 w czasopismach o wysokiej randze naukowej, takich jak: *Materials Chemistry and Physics* (**H1**, IF = 2,084), *Journal of Materials Science: Materials in Medicines* (**H2**, IF = 2,488), *ACS Biomaterials Science and Engineering* (**H3**, IF = 4,432), *Applied Surface Science* (**H4**, IF = 4,439), *Polymer* (**H5**, IF = 4,231), *Journal of Molecular Liquids* (**H6**, IF = 6,165), *Coordination Chemistry Review* (**H7**, IF = 24,833). Łączny IF dla włączonych do habilitacji prac wynosi 48,632, a liczba punktów MEiN 640. Sześć publikacji ma charakter oryginalnych prac doświadczalnych, a jedna jest pracą przeglądową w tematyce habilitacji. W czterech pracach Kandydatka jest pierwszym i do korespondencji autorem (**H1-H3**, **H6**), w dwóch – drugim (**H4-H5**), a w jednej – trzecim autorem (**H7**). W przedstawionej do oceny dokumentacji Habilitantka zamieściła oświadczenia współautorów oraz opisała swój udział w pracach wchodzących w zakres osiągnięcia naukowego. Zgodnie z załączonymi deklaracjami należy uznać, iż rola dr inż. Marty Woźniak-Budych w sformułowaniu problemu badawczego, doborze metodyki badawczej, realizacji części eksperymentalnej, interpretacji wyników i przygotowaniu prac do druku, a także poprawie manuskryptów w odpowiedzi na recenzje w większości przypadków była kluczowa (publikacje **H1-H3**, **H6**). Przedstawione oświadczenia potwierdzają także znaczący wkład autorski dr inż. Marty Woźniak-Budych w realizację prac **H4-H5** i **H7**.

W części wstępnej, w oparciu o zebrane piśmiennictwo, Habilitantka wskazuje na potencjał aplikacyjny nanomateriałów w systemach kontrolowanego dostarczania leków, stosowanych zarówno w terapii, jak i w diagnostyce wielu chorób. Krótko charakteryzuje właściwości fizykochemiczne i aktywność biologiczną nanocząstek metalicznych w aspekcie zastosowań biomedycznych. Wskazuje na możliwość modyfikacji właściwości nanomateriałów poprzez dobór odpowiedniej strategii otrzymywania nanocząstek, optymalizację warunków syntezy oraz odpowiednią funkcjonalizację.

Po krótkim wprowadzeniu dr inż. Marta Woźniak-Budych przedstawiła główny cel prac badawczych jakim było opracowanie skutecznej metody funkcjonalizacji wybranych cząstek metalicznych w celu zwiększenia efektywności i biodostępności zaadsorbowanych substancji leczniczych.



Tak więc, w publikacji oznaczonej w Autoreferacie symbolem **H1** Habilitanka przedstawiła wyniki badań nad opracowaniem nanocząstek typu rdzeń-otoczka, zbudowanych z miedzi (rdzeń) i porowatej warstwy złota (otoczka), jako systemu dostarczenia leków w chemioterapii. Efektem tych badań było otrzymanie stabilnego systemu dostarczania doksorubicyny, który zapewniał kontrolowane uwalnianie leku przez zmianę pH i temperatury. Wyniki badań biologicznych *in vitro* wykazały, iż nanostruktury z doksorubicyną odznaczają się silniejszym działaniem cytotoksycznym wobec linii komórkowej HeLa raka szyjki macicy w porównaniu z wolną doksorubicyną. W tym kontekście interesujące są obserwacje dotyczące uwalniania leku w środowisku kwaśnym, charakteryzującym mikrośrodowisko komórek nowotworowych guzów litych, co może zwiększyć selektywność działania leku wobec komórek rakowych.

Ważnym osiągnięciem badań prowadzonych przez dr inż. Martę Woźniak-Budych było otrzymanie nanocząstek miedzi, stanowiących system dostarczania antybiotyków, przy udziale ekstraktu mięty pieprzowej jako reduktora i stabilizatora (publikacja **H2**). Wobec narastającego problemu antybiotykooporności podjęcie tego tematu jest w pełni uzasadnione. Uzyskany system z zaadsorbowaną rifampicyną w badaniach mikrobiologicznych cechował się silniejszym działaniem hamującym wzrost bakterii, szczególnie Gram-dodatnich w porównaniu z samą rifampicyną, co może pozwolić na obniżenia dawki antybiotyku wymaganej dla uzyskania efektu terapeutycznego i zapobiec niepożądanym działaniom ubocznym oraz rozwojowi lekooporności bakterii podczas leczenia. Na podstawie przeprowadzonych badań z użyciem bakterii *S. aureus* zaproponowano dwuetapowy mechanizm działania otrzymanego systemu. Ponadto Habilitanka wykazała, iż zastosowanie przyjaznego dla środowiska ekstraktu mięty pieprzowej wpływa korzystnie na biokompatybilność otrzymanych nanostruktur.

Publikacje oznaczone w Autoreferacie symbolami **H3-H6** dotyczą zastosowania różnych strategii modyfikacji nanocząstek metalicznych w celu poprawy ich stabilności i biokompatybilności. Efektem tej części prac było opisanie nanocząstek tlenku miedzi(I) stabilizowanych za pomocą surfaktantu amfoterycznego z grupy sulfobetain, tj. *N*-heksadecylo-*N,N*-dimetylo-3-amonio-1-propanosulfonianu (publikacja **H3**). Wyniki tych badań pozwoliły Habilitance na wyciągnięcie wniosku, iż obecność i zawartość sulfobetainy jako stabilizatora znacząco wpływa na stabilność nanocząstek w roztworach wodnych – najmniej stabilne okazały się nanocząstki otrzymane przy najniższym stężeniu surfaktantu. Przeprowadzono rzetelną analizę wpływu wyselekcjonowanych przez Habilitankę nanocząstek na prawidłowe fibroblasty ludzkie (MSU-1:1) i komórki raka szyjki macicy (HeLa). Istotnym elementem tych badań było określenie bezpiecznego zakresu stężeń dla nanocząstek

tlenku miedzi(I), przy którym nie obserwuje się zahamowania proliferacji i zmniejszenia populacji zdrowych komórek. Interesujące jest także wykazanie właściwości fluorescencyjnych otrzymanych nanostruktur w kontekście potencjalnego zastosowania w bioobrazowaniu.

Fakt, iż nanocząstki tlenku miedzi(I) stabilizowane sulfobetainą mogą znaleźć potencjalne zastosowanie w terapii przeciwnowotworowej po uprzedniej funkcjonalizacji za pomocą ligandów umożliwiających ich celowane dostarczenie do komórek nowotworowych, skłonił Autorkę do ich modyfikacji za pomocą glutationu i kwasu hialuronowego oraz oceny stabilności w płynach fizjologicznych, takich jak: sok żołądkowy, sok jelitowy, ślina i osocze krwi (publikacja **H6**). Wynikiem przeprowadzonych eksperymentów było wykazanie, iż uzyskane nanocząstki są najbardziej stabilne w ślinie i osoczu krwi, przy czym nanocząstki funkcjonalizowane kwasem hialuronowym **HA-Cu₂O-SB3C16** są stabilniejsze od funkcjonalizowanych glutationem **GSH-Cu₂O-SB3C16**. W badaniach *in vitro* potwierdzono selektywne działanie cytotoksyczne otrzymanych nanostruktur wobec linii komórkowej HeLa raka szyjki macicy w odniesieniu do zdrowych ludzkich fibroblastów (MSU-1.1), a zarazem korzystniejszy profil bezpieczeństwa od nanocząstek stabilizowanych wyłącznie sulfobetainą **Cu₂O-SB3C16**. Zgodnie z oczekiwaniem, silniejszym działaniem wobec komórek HeLa cechowały się bardziej stabilne nanocząstki **HA-Cu₂O-SB3C16** w porównaniu do mniej stabilnych **GSH-Cu₂O-SB3C16**.

W publikacjach **H4** i **H5** dr Marta Woźniak-Budych przedstawiła wyniki badań nad nanocząstkami złota funkcjonalizowanymi syntetycznymi polimerami, takimi jak: poli(tlenek etylenu) (publikacja **H4**) i polistyren (publikacja **H5**). Celem tych prac - podobnie jak w przypadkach opisanych w publikacjach **H3** i **H6** – była ocena zastosowanej metody modyfikacji powierzchni nanocząstek na ich stabilność.

Prezentowany cykl prac uzupełnia praca **H7** o charakterze poglądowym, stanowiąca przegląd najnowszych metod funkcjonalizacji nanomateriałów i ich potencjał aplikacyjny. Przedstawione studium literaturowe, poruszające także aspekty badań prowadzonych przez Habilitantkę, potwierdza ważność tematu badawczego i niewątpliwie poszerza stan wiedzy w zakresie modyfikacji nanomateriałów do zastosowań biomedycznych.

Podsumowując należy podkreślić, iż podjęte przez dr inż. Martę Woźniak-Budych badania mają charakter interdyscyplinarny, a ich zakres był szeroki i wymagał zastosowania zaawansowanych technik badawczych, między innymi: skaningowej i transmisyjnej mikroskopii elektronicznej (SEM, TEM), mikroskopii sił atomowych (AFM), analizy rentgenowskiej (XRD), analizy śledzenia nanocząstek

(NTA), dynamicznego rozproszenia światła (DLS), skaningowej laserowej mikroskopii konfokalnej (CLSM) oraz badań biologicznych *in vitro*.

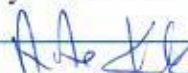
Na uwagę zasługuje trud optymalizacji warunków syntezy, otrzymanie stabilnych systemów dostarczania leków oraz wszechstronna charakterystyka wytworzonych nanostruktur. Habilitantka poszerzyła wiedzę w zakresie otrzymywania i zastosowania nanocząstek metalicznych jako nośników substancji biologicznie aktywnych, mogących odegrać istotną rolę w pracach nad systemami dostarczania leków. Stąd przedstawione wyniki prac mają nie tylko wartość poznawczą, ale także mogą znaleźć potencjalne zastosowanie aplikacyjne.

Ocena działalności dydaktycznej, organizacyjnej i popularyzującej naukę

Dr inż. Marta Woźniak-Budych przygotowała i prowadziła seminarium naukowe nt. syntezy i biofunkcjonalizacji nanocząstek miedzi na zaproszenie dr hab. Anny Pasternak, prof. ICHB PAN z Instytutu Chemii Bioorganicznej PAN oraz warsztaty naukowe z zakresu otrzymywania i charakteryzacji nanomateriałów dla uczestników konferencji NanoTechPoland 2017. Pełniąc funkcje opiekuna aparatury do elektroprądzenia, organizuje szkolenia dla pracowników i studentów w zakresie badań dotyczących elektroprądzenia. Wyrazem Jej aktywności dydaktycznej jest przygotowanie i prowadzenie praktyki dla studentki międzyuczelnianego kierunku Inżynierii Farmaceutycznej Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu i Politechniki Poznańskiej, a także wygłoszenie wykładu nt. nanotechnologii w biomedycynie i biotechnologii dla studentów Wydziału Biotechnologii Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu. Obecnie uczestniczy w realizacji pracy doktorskiej w ramach współpracy z dr hab. inż. Katarzyną Staszak z Politechniki Poznańskiej.

W ramach działań popularyzujących naukę Habilitantka aktywnie uczestniczyła w propagowaniu wiedzy chemicznej, organizując pokazy i warsztaty dla młodzieży szkół podstawowych.

Ważnym elementem sylwetki są Jej prace na rzecz środowiska naukowego w wymiarze międzynarodowym, których wyrazem jest czynny udział w komitetach organizacyjnych konferencji *International Symposium on Encapsulation Technology*, Tarragona, Hiszpania, 22-24 X 2018 i *12th International Conference on Engineering and Innovative Materials (ICEIM 2023)*, Osaka, Japonia, 1-3 IX 2023 jako recenzenta materiałów konferencyjnych. Pełniła funkcję gościnnego edytora w czasopismach, takich jak: *Pharmaceuticals* (MPDI), *Separations* (MPDI) i *Current Pharmaceutical Design* (BENTHAM) oraz zrecenzowała 27 manuskryptów publikacji przesłanych przez edytorów z czasopism o zasięgu międzynarodowym. Potwierdzeniem kwalifikacji naukowych dr inż. Marty



Woźniak-Budych jest powierzenie Jej funkcji recenzenta rozprawy doktorskiej pt. *Cancer Cell Encapsulation* Yaride Perez Pacheco z Wydziału Inżynierii Chemicznej, Rovira i Virgili University, Tarragona, Hiszpania. Dodatkowo, Habilitantka wykonała ekspertyzy naukowe dotyczące oczyszczania brzeczek pofermentacyjnych technikami membranowymi dla przedsiębiorstwa ALIMA-BIS. Od grudnia 2022 roku jest ekspertem w bazie NCBIr.

Dr inż. Marta Woźniak-Budych jest członkiem Rady Dyscypliny Inżynieria Materiałowa Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. Za działalność naukową była wyróżniona Nagrodą Rektora Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu (2021) oraz Rektora Uniwersytetu Ekonomicznego w Poznaniu (2018). Jest również laureatką konkursu ID-UB UAM (2022) dla najbardziej produktywnej naukowo młodej kadry badawczej. Habilitantka współpracuje z wieloma ośrodkami naukowymi, co jednoznacznie świadczy o Jej umiejętności pracy w zespole.

Wniosek końcowy

Reasumując, wzięwszy pod uwagę całokształt dorobku naukowego, w tym osiągnięcia naukowego będącego podstawą postępowania habilitacyjnego, a także dostarczone informacje o dorobku dydaktycznym, popularyzującym naukę i organizacyjnym uważam, iż dr inż. Marta Woźniak-Budych spełnia ustawowe kryteria stawiane Kandydatom ubiegającym się o stopień doktora habilitowanego.

Swoimi osiągnięciami Habilitantka potwierdziła, że jest przygotowana do samodzielnego prowadzenia prac naukowych. Wykazała, iż posiada umiejętność współpracy w interdyscyplinarnych zespołach badawczych. Wyniki badań stanowiących podstawę osiągnięcia naukowego wnoszą nowe informacje w rozwój badań nad nanomateriałami jako potencjalnymi systemami dostarczania leków.

W związku z powyższym wnoszę do Kolegium Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie dr inż. Marty Woźniak-Budych do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego i popieram wniosek Habilitantki o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

KIEROWNIK
Katedry i Zakładu Technologii
Chemicznej Środków Leczniczych

dr hab. Anita Kornicka