



Politechnika Łódzka

Instytut Technologii Polimerów i Barwników

Łódź, 5 kwietnia 2024

prof. dr hab. inż. Joanna Pietrasik
Politechnika Łódzka
Wydział Chemiczny
Instytut Technologii Polimerów i Barwników

**OCENA DOROBKU NAUKOWEGO ORAZ ORGANIZACYJNO-
DYDAKTYCZNEGO DR INŻ. MARTY WOŹNIAK-BUDYCH I JEJ
OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO ZATYTUOWANEGO
NANOCZĄSTKI METALICZNE JAKO NOŚNIKI SUBSTANCJI
AKTYWNYCH W SYSTEMACH DOSTARCZANIA LEKÓW DO
ZASTOSOWAŃ BIOMEDYCZNYCH**

Ocena sporządzona w odpowiedzi na pismo Kanclerza Kolegium Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, prof. dr hab. Judyty Cieleckiej-Piontek, z dnia 30 stycznia 2024 roku, które dotyczy powołania mnie do pełnienia funkcji Recenzenta w Komisji w postępowaniu habilitacyjnym dr n. chem. Marty Woźniak-Budych, adiunkta badawczego w Centrum NanoBioMedycznym Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu.

Ocena została sporządzona na podstawie przesłanych materiałów przygotowanych przez Kandydatkę.

1. Podstawowe dane o Kandydatce:

Pani dr inż. Marta Woźniak-Budych jest absolwentką Politechniki Poznańskiej, gdzie kolejno w 2009 roku uzyskała tytuł inżyniera realizując pracę pt. Wyznaczanie stałych szybkości reakcji na przykładzie reakcji zegarowej, promotor: dr hab. inż. Mariusz Bogacki, a następnie tytuł magistra w 2010, tytuł pracy: Synteza i właściwości bis-amoniowych cieczy jonowych z podstawnikiem benzylovym, promotor: dr Andrzej Skrzypczak oraz tytuł doktora nauk chemicznych w zakresie technologii chemicznej. Tytuł rozprawy doktorskiej to: Separacja kwasów dikarboksylowych technikami membranowymi (NF i EDBM), promotorem pracy była prof. dr hab. inż. Krystyna Prochaska.

Pani dr inż. Marta Woźniak-Budych jest od 2015 roku zatrudniona w Centrum NanoBioMedycznym, Uniwersytetu im. A. Mickiewicza w Poznaniu, początkowo na stanowisku specjalisty naukowo technicznego, a od 2019 roku jako adiunkt badawczy.



ul. Stefanowskiego 16, 90-537 Łódź, budynek A8
tel. +48 42 631-32-10, e-mail: polbarw@info.p.lodz.pl, www.polimbarw.p.lodz.pl
Adres do korespondencji:
ul. Zeromskiego 116, 90-924 Łódź



Wcześniej, w latach 2010-2014 była zatrudniona w Politechnice Poznańskiej na Wydziale Technologii Chemicznej na stanowisku asystenta naukowego.

W trakcie swojej dotychczasowej kariery naukowej Pani dr inż. Marta Woźniak-Budych odbyła dwa krótkie wyjazdy do ośrodków zagranicznych. W roku 2015 odbyła dwumiesięczny staż w Department of Engineering and Architecture University of Trieste we Włoszech. Wyjazd został zrealizowany 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 marcu 2023 roku przebywała w Eurecat - Technology Centre of Catalonia w Hiszpanii. Wyjazd został zrealizowany w ramach projektu Erasmus Plus, Mobilność Kadry Akademickiej jako element strategii rozwoju kadry pracowniczej.

Całkowity dorobek Kandydatki obejmuje na dzień 16.05.2024 roku 21 publikacji, wg. Bazy Web of Science (24, wg. Scopus, 28 wg. Google Scholar), liczba cytowań wynosi 348 (338 – bez autocytowań), wartość indeksu Hirscha $h\text{-index}=11$. Spośród wymienionych prac pięć zostało wskazanych jako prace związane z badaniami prowadzonymi w ramach pracy doktorskiej. Dokumentacja w postępowaniu habilitacyjnym wyszczególnia siedem prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego.

Powyższe dane bibliometryczne spełniają wymagania stawiane młodym naukowcom na tym etapie kariery naukowej. Na uwagę zasługuje również udział Kandydatki w konferencjach zarówno krajowych jak i międzynarodowych na których prezentowała wyniki swoich prac badawczych zarówno w formie komunikatów, jak i posterów.

2. Ocena osiągnięcia naukowego:

Osiągnięcie naukowe pt. *Nanocząstki metaliczne jako nośniki substancji aktywnych w systemach dostarczania leków do zastosowań biomedycznych*, przedstawione przez dr inż. Martę Woźniak-Budych stanowi cykl siedmiu publikacji naukowych, których sumaryczny współczynnik oddziaływania IF (impact factor) wynosi 52; co w przeliczeniu na jedną pracę daje średnią wartość $IF = 7,429$. Z całą pewnością jest to bardzo wysoki współczynnik, który świadczy o dużym znaczeniu poznawczym prac ujętych w cyklu habilitacyjnym. Wybrane prace opublikowane w latach 2016-2021 są pracami wieloautorskimi. W czterech z nich Pani dr inż. Marta Woźniak-Budych jest pierwszym autorem (H1, H2, H3, H6), w dwóch drugim (H4, H5), w jednej trzecim (H7). W czterech pracach pełniła rolę autora korespondencyjnego (H1, H2, H3, H6). Dla wszystkich prac zostały przedstawione oświadczenia współautorów, w których szczegółowo opisano ich rolę w tworzeniu wskazanych publikacji. Dodatkowo Pani dr inż. Marta Woźniak-Budych opisała wkład własny we wskazanych pracach. Przedstawiony opis umożliwia wysnuć wniosek, iż udział dr inż. Marty Woźniak-Budych w pracach stanowiących osiągnięcie naukowe był istotnie wiodący i znaczący.

Podjęta tematyka dotyczy niezwykle aktualnych zagadnień szeroko omawianych w literaturze przedmiotu w zakresie opracowywania nowatorskich systemów

dostarczania leków. Mają one bowiem nie tylko wdrażać innowacyjne produkty lecznicze oraz metody leczenia, uwzględniając możliwość terapii celowanych, ale powinny również dopasowywać się do indywidualnych potrzeb poszczególnych pacjentów. Na uwagę zasługuje także interdyscyplinarny charakter prowadzonych przez dr inż. Martę Woźniak-Budych badań. Opisane zagadnienia mieszczą się w zakresie chemii, fizyki, biologii, inżynierii biomedycznej oraz farmacji. Jest to niezwykle ciekawe podejście, niemniej jednak wymaga określonej wiedzy z tych dziedzin, co nie jest oczywiste, mając na uwadze stopień zaawansowania oraz kompleksowość niektórych zagadnień.

W ramach przedstawionego osiągnięcia dr inż. Marta Woźniak-Budych opracowała metodykę syntezy i modyfikacji nanocząstek metalicznych, określiła wpływ funkcjonalizacji nanocząstek metalicznych na ich oddziaływania z komórkami nowotworowymi oraz oceniła ich stabilność w płynach fizjologicznych. W badaniach wykorzystwała kilka typów nanocząstek, a mianowicie nanocząstki metaliczne miedzi (Cu), tlenku miedzi(I) (Cu_2O), struktury typu rdzeń-otoczka (Cu-Au) i nanocząstki złota (Au). W konsekwencji wyselekcjonowała najbardziej skuteczną w terapii przeciwnowotworowej postać nanocząstek miedzi, jak również wskazała efektywny sposób ich podania (na podstawie badań *in vitro*). Ponadto, dr inż. Marta Woźniak-Budych zbadała również efektywność syntezowanych cząstek w antybiotykoterapii wykazując ich właściwości bakteriostatyczne i biobójcze odpowiednio po modyfikacji nanocząstek antybiotykiem. W celu modyfikacji powierzchni nanocząstek wykorzystywała również polimery hydrofilowe i hydrofobowe, co pozwala na przestrzenną organizację nanocząstek w konsekwencji procesu samoorganizowania się kopolimerów. Uzyskane wyniki przypisała do trzech zasadniczych zagadnień badawczych.

Pierwsze odnosi się do nanocząstek metalicznych typu rdzeń-otoczka stosowanych jako system dostarczania leków w chemioterapii, [H1]. Rdzeń stanowiły nanocząstki miedzi, natomiast otoczkę stanowiła porowata warstwa złota. Doksorubicyna (DOX), typowy antybiotyk stosowany w terapiach antynowotworowych, adsorbowana była zarówno na powierzchni, jak i w porach otrzymanych nanocząstek. Dr inż. Marta Woźniak-Budych badała odpowiednio proces adsorpcji DOX, jak i proces jej uwalniania. Odniosła się również do biokompatybilności takich układów względem fibroblastów, jak również stabilności struktur porowatych w warunkach fizjologicznych. Na podstawie przeprowadzonych badań dr inż. Marta Woźniak-Budych stwierdziła, iż porowate struktury zawierające w swoim składzie odpowiednio miedź i złoto mogą stanowić efektywny system dostarczania doksorubicyny w terapii nowotworu jajnika. Jako najbardziej efektywną drogę podania wybrała iniekcję dożylną.

Kolejna część osiągnięcia habilitacyjnego dr inż. Marty Woźniak-Budych odnosi się do nanocząstek miedzi i jej tlenków oraz ich właściwości bakteriostatycznych. Nanocząstki otrzymywane były z udziałem naturalnych ekstraktów roślinnych (ekstrakt mięty pieprzowej), co okazało się być kluczowe dla poprawy ich biokompatybilności, a następnie używane były jako nośnik rifampicyny, półsyntetycznego antybiotyku (Rif), [H2]. Zbadano kinetykę i termodynamikę procesu adsorpcji rifampicyny na powierzchni nanocząstek miedzi. Określono również aktywność przeciwdrobnoustrojową

wytworzonego nośnika, a następnie zaproponowano mechanizm działania systemu dostarczania Rif opartego na nanocząstkach miedzi. Dr inż. Marta Woźniak-Budych zaproponowała, iż system dostarczania rifampicy oparty na nanocząstkach miedzi mógłby potencjalnie zostać zastosowany w leczeniu zakażeń bakteryjnych wywołanych bakterią gronkowca złocistego. Dzięki efektywnej adsorpcji leku na nanocząstkach możliwym jest znaczące obniżenie dawki antybiotyku niezbędnego do uzyskania efektu bakteriostatycznego i biobójczego. Ponadto taki system mógłby zostać wykorzystany do modyfikacji innych materiałów medycznych, takich jak bandaże czy opatrunki celem nadania im właściwości antibakteryjnych.

Trzecia, najbardziej obszerna część, dotyczy strategii modyfikacji nanomateriałów w celu poprawy ich stabilności i kompatybilności. Habilitantka odniosła się do tego zagadnienia w pracach H3-H6. Jedną z zaproponowanych metod polegała na wykorzystaniu w reakcji redukcji miedzi sulfobetainy, surfaktanta amfoterycznego, [H3]. W rezultacie możliwa była kontrola morfologii syntezowanych cząstek tlenku miedzi, w tym stopnia krystaliczności oraz ich rozmiarów, jak również ich stabilności w roztworach wodnych i biokompatybilności. W kolejnych etapach badań cząstki tlenku miedzi (I) dodatkowo poddane zostały modyfikacji z użyciem glutationu oraz kwasu hialuronowego, [H6]. Dr inż. Marta Woźniak-Budych określiła stabilność tak zmodyfikowanych cząstek w czterech modelowych płynach fizjologicznych oraz na podstawie badań *in vitro* na liniach komórkowych raka szyjki macicy wykazała ich skuteczność w terapii celowanej, odnosząc się również do stabilizacji i degradacji cząstek oraz ich biokompatybilności. Mając na uwadze te aspekty badań dr inż. Marta Woźniak-Budych wskazała na bezpieczną drogę wprowadzenia nanocząstek tlenku miedzi (I) do organizmu.

W kolejnym podejściu do modyfikacji powierzchni nanocząstek złota dr inż. Marta Woźniak-Budych wykorzystwała syntetyczne polimery o właściwościach zarówno hydrofilowych (poli(tlenek etylenu)), jak i hydrofobowych, (polistyren), [H4, H5], które osadzano na warstwie uporządkowanego kopolimeru blokowego o analogicznym składzie chemicznym. Zwiększone oddziaływania z poszczególną fazą podłoża umożliwiały selektywną lokalizację nanocząstek w stosunku do warstwy podłoża. Badane polimery były immobilizowane na powierzchni złota poprzez wiązanie tiolowe.

Ostatnia publikacja wchodząca w skład osiągnięcia habilitacyjnego [H7] to praca przeglądowa odnosząca się do omawianych wcześniej zagadnień.

Podsumowując należy stwierdzić, iż dr inż. Marta Woźniak-Budych w swoich badaniach zajęła się czterema typami nanostruktur na bazie metali i ich tlenków, które zaprojektowała, zsyntezowała i scharakteryzowała; nanocząstkami typu rdzeń-otoczka zbudowanych z miedzi i złota jako nośniki dokсорubicyny, nanocząstkami miedzi jako nośniki rifampicy, stabilizowanych sulfobetainą nanocząstkami tlenku miedzi(I) sfunkcjonalizowanych za pomocą kwasu hialuronowego lub glutationu, oraz nanocząstkami złota modyfikowanych za pomocą polimerów, tj. poli(tlenkiem etylenu) i polistyrenem.

Jako najważniejsze osiągnięcia Habilitantka wskazała kolejno:

1. zaprojektowanie różnych systemów dostarczania leków wykorzystujących nanocząstki miedzi i jej tlenków jako nośniki leków przeciwnowotworowych i antybiotyków;
2. szczegółową charakterystykę wytworzonych nanostuktur uwzględniając wpływ funkcjonalizacji nanocząstek na stabilność, biodostępność i selektywność, co umożliwia dotarcie nośnika do komórek docelowych;
3. zbadanie mechanizmów antybakteryjnego działania nanocząstek miedzi i wykazanie synergizmu w działaniu nanocząstek z antybiotykiem przyłączonym do ich powierzchni;
4. poznanie i określenie czynników odpowiedzialnych za toksyczność nanocząstek tlenku miedzi(I), uwzględniając produkty degradacji nanocząstek w modelowych płynach fizjologicznych;
5. poznanie i wyjaśnienie oddziaływań nanostruktur metalicznych w modelowych płynach fizjologicznych, co umożliwi przewidzenie możliwych efektów ubocznych związanych z ich zastosowaniem jako systemy dostarczania leków.

Niewątpliwie można stwierdzić, iż przedstawione osiągnięcie jest oryginalne, ma istotną wartość merytoryczną i przydatność aplikacyjną. Uzyskane wyniki badań mają charakter interdyscyplinarny i niewątpliwie przyczyniły się do rozwoju biomedycyny, nauk farmaceutycznych oraz nauk o zdrowiu i inżynierii biomedycznej.

3. Ocena pozostałych osiągnięć, w tym naukowych, dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę:

Dr inż. Marta Woźniak-Budyń prowadzi szeroką współpracę naukową zarówno z ośrodkami krajowymi, jak i co ważne z ośrodkami zagranicznymi. Efektem tej współpracy są liczne publikacje naukowe. Jest również współautorem trzech patentów krajowych.

Warto podkreślić, iż dr inż. Marta Woźniak-Budyń uczestniczyła w realizacji kilku projektów naukowych, głównie w charakterze wykonawcy, natomiast w projekcie Miniatura finansowanym przez Narodowe Centrum Nauki pełniła rolę kierownika projektu.

Na uwagę zasługuje fakt, iż Habilitantka angażuje się w organizację różnych wydarzeń naukowych, takich jak konferencje naukowe, seminaria naukowe, pokazy dla uczniów czy wydarzenia promujące naukę (Festiwal Nauki i Sztuki).

Włącza się również w realizację prac doktorskich. Była recenzentem pracy doktorskiej jak również prac złożonych do wysokopunktowanych czasopism naukowych. Pełniła funkcję edytora gościnnego w takich czasopismach jak *Pharmaceuticals*, *Separations* oraz *Current Pharmaceutical Design*. Ponadto aktywnie współpracuje z otoczeniem gospodarczym.

Jest laureatem konkursów JM Rektora za osiągnięcia naukowe, otrzymała również wyróżnienie za najlepszy poster prezentowany podczas konferencji krajowej.

4. Wniosek końcowy:

Sylwetka naukowa dr inż. Marta Woźniak-Budych oraz jej dorobek naukowy, jak również aktywność w obszarze dydaktyki i pracy organizacyjnej upoważniają mnie do pozytywnej oceny jej kandydatury. Dr Woźniak-Budych posiada udokumentowane kompetencje i doświadczenie umożliwiające samodzielne prowadzenie pracy naukowej oraz kierowanie zespołem badawczym.

Według mojej oceny, dr inż. Marta Woźniak-Budych spełnia wszelkie wymogi formalne i ustawowe stawiane Kandydatom do stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki farmaceutyczne, zawarte w art. 219 ust. 1 punkt 2 ustawy „Prawo o szkolnictwie wyższym” z dnia 20 lipca 2018 r. (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.). Wniosuję zatem do Komisji Habilitacyjnej o przeprowadzenie dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

