

Dr hab. Agnieszka Kyzioł, prof. UJ  
Zakład Chemii Nieorganicznej  
Wydział Chemii  
Uniwersytet Jagielloński  
kyziol@chemia.uj.edu.pl



UNIWERSYTET  
JAGIELLOŃSKI  
W KRAKOWIE

Kraków, 24.05.2021

**RECENZJA OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO**  
*„Mikro- i nano-cząstki polilaktydowe, jako potencjalne nośniki leków w terapiach przeciwnowotworowych”*  
**ORAZ AKTYWNOŚCI NAUKOWEJ W PROCESIE  
HABILITACYJNYM DR INŻ. MARKA BRZEZIŃSKIEGO**

Wydział Chemii

### **1. Ocena osiągnięcia naukowego**

Osiągnięcie naukowe, o którym mowa w art. 219 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 r. poz. 85 z późn. zm.), Pana dr inż. Marka Brzezińskiego zostało przedstawione w formie 8, spójnych tematycznie prac H1-H8, opublikowanych w latach 2015-2019 w czasopismach z listy JCR o uśrednionym współczynniku oddziaływania na poziomie ok. 3,2 na pracę (sumaryczny IF wynosi 25,575). We wszystkich pracach, poza jedną (H5), Habilitant jest pierwszym autorem, a w 8 publikacjach jest autorem korespondencyjnym. W pracach H1, H2-H4 oraz H8 Habilitant deklaruje swój udział procentowy w ich powstawaniu na poziomie 50%. Z kolei w pracach H6 oraz H7 udział ten jest zdecydowanie bardziej wiodący ( $\geq 60\%$ ), w pracach tych Habilitant jest zarazem pierwszym autorem jak i korespondencyjnym. Na uwagę zasługuje oryginalna, samodzielna praca H2 (2017) o współczynniku IF równym 2,495 oraz dwie prace przeglądowe H7 (IF = 2,433) i H8 (IF = 2,414), które potwierdzają z jednej strony samodzielność naukową Habilitanta, jak i jego ekspercką wiedzę w tematyce dotyczącej metod otrzymywania nano- i mikrocząstek polilaktydowych oraz ich biomedycznych zastosowań. Niestety umiarkowane wartości współczynników IF prezentowanych w cyklu prac nie potwierdzają w pełni innowacyjnego i wybitnego wkładu Habilitanta w rozwój dziedziny naukowej. Z kolei, dwa ostatnie artykuły przeglądowe także nie wnoszą

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





UNIWERSYTET  
JAGIELLOŃSKI  
W KRAKOWIE

Wydział Chemii

indywidualnego wkładu badawczego habilitanta, lecz są jedynie ekspertyzą w danej dziedzinie naukowej.

Habilitant, jako główny cel badawczy osiągnięcia naukowego, deklaruje zaprojektowanie, otrzymanie i scharakteryzowanie mikro- i nano-cząstek polilaktydowych jako nośników leków w celowanych terapiach antynowotworowych. Powstałe układy kontrolowanego dostarczenia w odpowiedzi na bodziec zewnętrzny (pH) powstały poprzez utworzenie różnego rodzaju odwracalnych, supramolekularnych oddziaływań międzycząsteczkowych (wiązania wodorowe, kompleksowanie jonów metali, interakcje typu gość-gospodarz). Zatem jako osiągnięcie habilitacyjne dr inż. Marka Brzezińskiego należy rozumieć opracowanie protokołów przygotowania mikro- i nano-cząstek, ich charakterystykę fizykochemiczną oraz wskazanie możliwości ich zastosowania, jako nośników leków w terapii różnego rodzaju nowotworów. Jednak ten ostatni cel naukowy jest realizowany na bardzo pilotażowym poziomie naukowym, pokazującym jedynie potencjalne kierunki przyszłych badań nad proponowanymi układami. Niestety nie wykracza on poza wstępne badania *in vitro*, oparte zaledwie na testach przeżywalności komórkowej. Zdecydowanie brakuje dopasowania modeli farmakinetycznych (np. Korsmeyer-Peppas) do profili uwalniania enkapsulowanego leku, które pozwoliłyby zasugerować zarówno mechanizm uwalniania jak i sposób degradacji badanych układów. Niezwykle interesująca i obiecująca w tym względzie byłaby kontynuacja badań biologicznych w bardziej zaawansowanych, 3D modelach hodowli komórkowych (sferoidach, organoidach) oraz wyselekcjonowanie najlepszych układów do badań *in vivo*.

Odnosząc się do osiągnięcia naukowego Habilitanta w mojej opinii na uwagę zasługuje opracowanie metody „spontanicznego wytrącania” stereokompleksowych mikrosfer jako nośników leków, co opisano w pracy H6 (2019). Koncepcja naukowa i osiągnięte wyniki naukowe przedstawione w tej pracy są według mnie na najwyższym poziomie naukowym. Fakt, że Habilitant jest pierwszym i korespondencyjnym autorem tej pracy dowodzi o Jego rozwoju naukowym i pokazuje przyszłe możliwości badawcze jako samodzielnego naukowca. W pracy tej pokazano jak w stosunkowo prosty sposób można manipulować wielkością i morfologią stereokompleksowych mikrosfer poprzez modyfikacje grup końcowych PLA grupami Boc-L-

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





prolinową lub L-prolinową oraz warunkami syntezy (mieszanka tetrahydrofuran/dioksan o różnym składzie). Opanowanie takiego warsztatu syntetycznego daje olbrzymie możliwości otrzymywania układów kontrolowanego dostarczania o różnych profilach uwalniania.

Uważam, że wniosek końcowy Habilitanta dotyczący osiągnięć zaprezentowanych w pracy H4 i brzmiący: „*Po raz pierwszy zastosowano nanocząstki zbudowane z supramolekularnych PLA do przezwyciężenia oporności na leki komórek nowotworowych*” jest zdecydowanie przesadzony. Zaprezentowane przesiewowe wyniki w pracy H4 (test MTT) na liniach komórkowych w 2D jednowarstwowym układzie hodowli komórkowych absolutnie nie pozwalają, żeby wysnuć taki wniosek nie przeprowadziwszy żadnych badań nad mechanizmem oporności. Jednak na uwagę zasługuje fakt, że artykuł ten został doceniony i na jego podstawie ukazało się krótkie streszczenie pt.: „*Trojan horse nanoparticles transfer drugs into cancer cells*” zamieszczone przez edytora na stronie Materials Today News.

W autoreferacie zdecydowanie brakuje wyraźnego wskazania indywidualnego wkładu Habilitanta w nowe odkrycia naukowe zarówno w grupie badawczej, jednostce macierzystej (Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych, Polska Akademia Nauk w Łodzi) jak i na tle innych ośrodków badawczych. Habilitant stwierdza: „*Do chwili podjęcia, w naszym laboratorium, badań nad zastosowaniem supramolekularnych PLA oraz takich „wzmocnionych” stereokompleksowaniem do otrzymania systemów dostarczania leków, zagadnienie to nie było szeroko badane, jak to opisano w pracy przeglądowej z 2015 roku*”. Wszystkie oryginalne prace Habilitanta składające się na osiągnięcia habilitacyjne powstały po roku 2015. Jednak mimo to w autoreferacie Habilitant formułując wnioski często posługuje się stwierdzeniem „*po raz pierwszy zastosowano/wykorzystano...*”. Czy zatem w rzeczywistości tak było? Przegląd dostępnej literatury pokazuje, że badania nad szeroko pojętym stereokompleksowaniem PLA były prowadzone także przez innych naukowców już na początku XXI wieku (np. Biomacromolecules, 2003,4,1316-1320). Zatem czy nie jest to pewne nadużycie i czy we wszystkich przypadkach sformułowane wnioski powinny zaczynać się od takiego stwierdzenia? Zastosowanie techniki mikroprzepływów nie jest obecnie innowacyjnym podejściem syntetycznym

Wydział Chemii

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





dla tego typu układów. Potwierdza to także Habilitant pisząc: „Szeroko rozwijaną obecnie metodą otrzymywania nośników leków jest metoda mikroprzepływów”. W podsumowaniu Habilitant napisał: „Opracowano metodę otrzymywania stereokompleksowych mikrosfer o wielkości od 40 do 60  $\mu\text{m}$ , wykorzystując technikę mikroprzepływów i skonstruowane w tym celu urządzenia szklane.” Niestety w autoreferacie Habilitant nie podaje czy sam skonstruował to urządzenie, czy uczestniczył w jego powstawaniu w grupie innych naukowców. W mojej opinii sam fakt wykorzystania techniki mikroprzepływów w syntezie materiałów polimerowych jak również skonstruowanie do tego celu własnego urządzenia jest niezwykle istotnym dokonaniem Habilitanta, a nie zostało to w żaden sposób podkreślone. Same układy PLA enkapsulowane doksorubicyną są również bardzo szeroko badane na całym świecie. Zatem wyraźne wskazanie odmiennego podejścia naukowego lub choćby przedyskutowanie otrzymanych wyników na tle tych opublikowanych przez innych naukowców w autoreferacie byłoby bardzo wskazane. Przekonałoby to recenzenta i innych członków komisji, że niezbyt wysokie współczynniki oddziaływania prezentowanych w osiągnięciu habilitacyjnym prac nie świadczą niestety o odtwórczym charakterze pracy badawczej Habilitanta.

W wniosku brakuje zdecydowanie doprecyzowania roli Habilitanta w powstaniu prac wchodzących w cykl przedstawiony do osiągnięcia habilitacyjnego, jak również powinna być doszczegółowiona rola pozostałych współautorów. Habilitant prawie we wszystkich pracach deklaruje „*Mój wkład polegał na opracowaniu koncepcji i planu publikacji.*”, natomiast nie wskazuje klarownie czego dokonał. Jego wiodąca rola w osiągnięciu naukowym nie wynika również z oświadczeń pozostałych współautorów. Wiodąca rola Habilitanta jest niejednoznaczna na przykład w przypadku pierwszej pracy H1. Habilitant oświadcza: „*Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: współtworzeniu koncepcji badań, zaplanowaniu i przeprowadzeniu syntezy polimerów, otrzymaniu mikrocząstek za pomocą metody mikroprzepływów, badaniu uwalniania modelowego leku, oraz napisaniu całości publikacji.*”, i deklaruje swój wkład procentowy jako 50%. Z oświadczeń obu współautorów wynika, że uczestniczyli oni w powstaniu publikacji w dokładnie takim samym stopniu. Udział obu współautorów

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





powinien być precyzyjnie wskazany, w szczególności jeśli chodzi o Habilitanta, a jego wiodący udział powinien być jednoznaczny. Podobnie w przypadku publikacji H3, H4 i H5 można dopatrzeć się nieścisłości w tym co deklaruje Habilitant jako swój udział w autoreferacie oraz w oświadczeniach. Deklaracje w przypadku obu tych dokumentów powinny być dokładnie takie same. Na przykład, w przypadku publikacji H4 Habilitant w autoreferacie podaje „*Publikacja została napisana i zredagowana przeze mnie...*”, natomiast w oświadczeniu deklaruje udział w przygotowaniu manuskryptu, co również czyni dwóch innych współautorów. Te nieścisłości nie ujmują Habilitantowi Jego znaczącej roli w opracowaniu koncepcji naukowej i wykonaniu części eksperymentalnej badań, jednak podważają wiarygodność Habilitanta i świadczą o niestaranności przygotowania wniosku habilitacyjnego.

Wydział Chemii

## 2. Ocena istotnej aktywności naukowej

Dr inż. Marek Brzeziński jest autorem/współautorem 28 prac naukowych publikowanych od 2012 roku, o łącznym współczynniku oddziaływania 113,82. Liczba cytowań publikacji według bazy *Web of Science* wynosi 392 (liczba autocytowań: 89), natomiast indeks Hirscha wynosi 10 (baza *Web of Science*) na dzień 15.10.2020 roku. Habilitant odbył 2-letni staż podoktorski na Uniwersytecie w Berlinie (stypendium Humboldta) oraz uczestniczył w krótszych zagranicznych wyjazdach naukowych (Belgia, Słowacja, Niemcy, Rumunia). Był kierownikiem dwóch projektów badawczych (grant fundacji Alexandra Humboldta, grant NCN SONATA 12), wykonawcą kolejnych dwóch oraz kierował trzema grantami dla młodych naukowców CBMiM. Obecnie Habilitant pełni rolę opiekuna pomocniczego w doktoracie pana Bartłomieja Kosta, co pokazuje Jego zaangażowanie dydaktyczne. Dr inż. Brzeziński jest współautorem jednego polskiego patentu Patent PL221013 (2016-04-18). Habilitant był też współautorem 37 doniesień konferencyjnych w formie wystąpień ustnych lub posterów. Od 2019 roku jest edytorem tematycznym w czasopiśmie *Molecules* (MDPI), a od 2020 roku członkiem Polskiego Towarzystwa Chemicznego. Niestety nie wykazał się jak dotąd żadną działalnością organizacyjną. Podsumowując, aktywność naukowa

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



dr inż. Marka Brzezińskiego jest na dobrym poziomie i spełnia wymagania ustawowe w postępowaniu habilitacyjnym.



UNIWERSYTET  
JAGIELLOŃSKI  
W KRAKOWIE

### 3. Wniosek końcowy

Z całym przekonaniem uważam, pomimo moich uwag krytycznych i pojawiających się w dokumentacji nieścisłości, że zarówno przedstawiony do oceny cykl publikacji dr inż. Marka Brzezińskiego, jak i całość Jego dorobku naukowego są wartościowe i stanowią istotny wkład w dziedzinę badań chemicznych. W podsumowaniu recenzji stwierdzam, że zarówno osiągnięcie naukowe przedłożone w postaci zbioru 8 prac wraz autoreferatem oraz aktywność naukowa Habilitanta spełniają kryteria ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 r. poz. 85 z późn. zm.). W związku z tym wnoszę o nadanie dr inż. Markowi Brzezińskiemu stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych, w dyscyplinie chemia.

Wydział Chemii

*Agnieszka Kyzioł*

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