

Bydgoszcz, 1.06.2022 r.

## OCENA

dorobku naukowego **dr n. farm. Elżbiety Urszuli Stolarczyk** w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie nauki farmaceutyczne

Podstawą oceny jest komplet dokumentów przekazanych przez Wydział Farmaceutyczny Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wraz z pismem przewodnim 18/RDNF/H/2022 z dnia 6 kwietnia 2022 r. podpisanym przez Przewodniczącego Rady Nauk Farmaceutycznych.

### 1. Informacje ogólne

Pani dr Elżbieta Stolarczyk uzyskała tytuł magistra chemii w 2000 r. na Wydziale Chemii Uniwersytetu warszawskiego, a w 2009 r. na Wydziale Farmaceutycznym Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego obroniła pracę doktorską pt. „Opracowanie metod oznaczania profilu zanieczyszczeń substancji farmaceutycznych latanoprost i kwetiapina z zastosowaniem chromatografii i spektrometrii mas”. W latach 2000-2020 dr Elżbieta Stolarczyk była zatrudniona w Instytucie Farmaceutycznym w Warszawie, a od maja 2020 r. pracuje w Instytucie Chemii Przemysłowej Sieci Badawczej Łukasiewicz na stanowisku głównego specjalisty w Laboratorium Chromatografii Gazowej i Laboratorium Spektrometrii Mas.

### 2. Ocena dorobku naukowego

Całkowity dorobek naukowy dr Elżbiety Stolarczyk to 33 publikacje naukowe, w tym 8 opublikowanych przed uzyskaniem stopnia doktora. Natomiast po uzyskaniu stopnia doktora ukazało się 21 prac oryginalnych, z których sześć włączono do cyklu stanowiącego znaczące osiągnięcie naukowe. Sumaryczny Impact Factor (IF) wszystkich prac, zgodnie z rokiem opublikowania, wynosi 59,605 (liczba punktów MNiE = 1476). Przeważająca część dorobku w postaci prac opublikowanych w czasopiśmie posiadających IF dr Elżbieta Stolarczyk zgromadziła po uzyskaniu stopnia doktora (IF=57,474). Wszystkie prace były cytowane 103 razy (wg bazy Scopus, 15.05.2022) co daje indeks Hirsha równy 6. Nie są to wartości wysokie, niemniej należy zauważyć, że większość cytowań - 58 (wg bazy Scopus; data dostępu: 15.05.2022) dotyczy publikacji wchodzących w skład cyklu będącego podstawą postępowania habilitacyjnego. Dorobek

Kandydatki jest także systematycznie zwiększany publikacjami w czasopismach o zasięgu międzynarodowym i wysokim współczynniku wpływu.

## 2.1 Ocena osiągnięcia naukowego stanowiącego podstawę postępowania habilitacyjnego (określonego w art. 219 ust.1 pkt 2 Ustawy z 20 lipca 2018 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym)

Przedmiotem oceny jest cykl sześciu publikacji naukowych zatytułowany „Synteza, charakterystyka oraz badanie oddziaływań substancji farmaceutycznych z dwuwymiarową i trójwymiarową powierzchnią złota do zastosowań biomedycznych” stanowiący znaczące osiągnięcie naukowe dr Elżbiety Stolarczyk. Wszystkie prace są współautorskie i we wszystkich dr Elżbieta Stolarczyk jest pierwszym autorem, a w pięciu autorem odpowiadającym za korespondencję z redakcją. Łączna wartość współczynnika wpływu IF i punktacji MNiSW tych prac wynosi odpowiednio 26,799 i 380. Wkład w każdą z prac, deklarowany przez Habilitantkę, formalnie nie budzi zastrzeżeń a wiodącą rolę dr Elżbiety Stolarczyk w opracowaniu koncepcji badań i organizacji pracy zespołu potwierdzają oświadczenia współautorów. Omówienie celu naukowego badań, otrzymanych wyników oraz ich potencjalnego zastosowania stanowi spójne opracowanie stanowiące dobry przewodnik po załączonych publikacjach. Na część przeprowadzonych badań Habilitantka uzyskała finansowanie w ramach konkursu NCN Miniatura 1 (projekt „Nanomateriały kompozytowe – synteza, charakterystyka oraz badanie oddziaływań nanocząstek złota z przyłączonym abirateronem”).

Celem badań, wskazanych jako osiągnięcie naukowe, było zaplanowanie i synteza koniugatów wybranych związków z nanocząstkami złota lub połączeń z złota a następnie ocena ich właściwości fizykochemicznych oraz właściwości biologicznych. Do realizacji założonego celu Habilitantka wybrała trzy substancje czynne, a mianowicie: (1) **pemetreksed** – lek przeciwnowotworowy o wielokierunkowym działaniu stosowany (w skojarzeniu z cisplatyną) w leczeniu nowotworów płuc; (2) **abirateron** – lek przeciwnowotworowy stosowany w leczeniu mężczyzn z przerzutowym rakiem stercza, którego działanie polega na blokowaniu enzymu CYP17; (3) **genisteinę** – izoflawon szeroko badany ze względu na liczne właściwości biologiczne w tym cytotoksyczne i przeciwnowotworowe (głównie wobec nowotworu piersi oraz raka gruczołu krokowego).

Podjęta przez Habilitantkę tematyka jest bardzo istotna i wpisuje się w intensywnie rozwijany i szeroki nurt badań nad zastosowaniem nanomateriałów w tym nanocząstek metali w medycynie. Wybór złota jest podyktowany jego doskonałą biokompatybilnością, wynikającą z wysokiej odporności i stabilności fizykochemicznej oraz łatwością funkcjonalizacji powierzchni biologicznie aktywnymi cząsteczkami organicznymi. Wykorzystanie nanocząstek jako nośników leków jest jedną z gałęzi tego typu badań.

Chronologicznie pierwsze dwie prace (opublikowane w 2017 r.) dotyczyły syntezy i charakterystyki połączeń pemetreksedu (praca H2 pt. *Pemetrexed conjugated with gold nanoparticles*

– *Synthesis, characterization and a study of noncovalent interactions*) oraz genisteiny (praca H1 pt. „*Synthesis and characterization of genistein conjugated with gold nanoparticles and the study of their cytotoxic properties*”) z nanocząstkami złota. Badania z udziałem pemetreksedu nie były dalej kontynuowane. Natomiast dla genisteiny otrzymano jej pochodną tiolową TGE, którą również łączono z nanocząstkami Au i badano pod względem właściwości przeciwnowotworowych (praca H6 z 2021 r., *Anti-Cancer and Electrochemical Properties of Thiogenistein—New Biologically Active Compound*). W roku 2018, dr Elżbieta Stolarczyk opublikowała dwie kolejne prace, których przedmiotem była synteza połączeń trzeciego wybranego związku – abirateronu z nanocząstkami złota (praca H3, *Design and Molecular Modeling of Abiraterone-Functionalized Gold Nanoparticles*) oraz jego pochodnej tiolowej jako monowarstwy na powierzchni elektrody złotej (publikacja H4, *Design of Therapeutic Self-Assembled Monolayers of Thiolated Abiraterone*). Kontynuacją tego wątku jest praca H5 (*The ligand exchange of citrates to thioabiraterone on gold nanoparticles for prostate cancer therapy* z 2020 r.), w której przedstawiono badania biologiczne dla koniugatów abirateronu oraz tioabirateronu z nanocząstkami Au.

Habilitantka zaplanowała i wykonała syntezę koniugatów nanocząstek złota z wybranymi związkami oraz wszechstronnie scharakteryzowała otrzymane produkty. Ponadto wykonała syntezę pochodnych tiolowych genisteiny i abirateronu. Potwierdzając właściwości otrzymanych produktów wykorzystwała szereg technik jak transmisyjna mikroskopia elektronowa (TEM) spektrometria mas ze wzbudzeniem w plazmie indukcyjnie sprzężonej (ICP-MS), rentgenowska dyfraktometria proszkowa (XRPD), magnetyczny rezonans jądrowy (NMR), spektroskopię w zakresie podczerwieni (FTIR) oraz UV-Vis, a także woltamperometrię.

Otrzymane produkty były konsekwentnie poddawane badaniom biologicznym mającym na celu wykazanie możliwości ich potencjalnego medycznego zastosowania. Dodatkowo przeprowadzone badania eksperymentalne wzbogacono obliczeniami kwantowo-chemicznymi; (i) dla pochodnej tiolowej abirateronu (w pracy H5) przedstawiono model złożony z dwóch cząsteczek tioabirateronu oraz klastra 7 atomów Au (tioabirateron<sub>2</sub>-Au<sub>7</sub>), (ii) dla pochodnej tiolowej genisteiny – monowarstwy na elektrodzie złotej [H6]. Model przedstawiono dla 26 cząsteczek TGE na warstwie Au złożonej z 87 atomów. Ponadto obliczono i zwizualizowano model pokazujący hipotetyczny produkt utleniania monowarstwy TGE.

Przedstawiony do oceny cykl badań jest spójny, koncepcyjnie dobrze uzasadniony i konsekwentnie realizowany. Główne elementy nowości naukowej tych badań, w opinii recenzenta, to otrzymanie nowych tiolowych pochodnych genisteiny i abirateronu oraz ich koniugatów z nanocząstkami złota wraz ze wszechstronną ich charakterystyką fizykochemiczną (spełniająca wymagania EMA i ICH) oraz udowodnienie we wstępnych badaniach biologicznych potencjalnej przydatności nanocząstek złota jako nośników dla wybranych substancji czynnych.

Wszystkie publikacje wskazują na bardzo dobre kwalifikacje dr Elżbiety Stolarczyk w zakresie syntezy nanomateriałów oraz stosowania różnorodnych technik instrumentalnych do ich

charakterystyki fizyko-chemicznej. Osiągnięcie naukowe Kandydatki oceniam jednoznacznie pozytywnie.

## 2.2. Pozostała działalność naukowa

Dr Elżbieta Stolarczyk od początku swojej kariery naukowej koncentrowała się na wykorzystaniu technik separacyjnych oraz spektrometrii mas w badaniu jakości substancji farmaceutycznych, produktów leczniczych oraz analizie ich zanieczyszczeń, czego efektem był szereg publikacji (B1-B3, B6, B8-B10, B12-B14). Szczególne zainteresowanie skupiła także na zastosowaniu nanotechnologii a medycynie i przemyśle farmaceutycznych co zaowocowało publikacjami, w tym sześcioma zaproponowanymi jako osiągnięcie naukowe w postępowaniu habilitacyjnym. Dr Elżbieta Stolarczyk swoją karierę zawodową rozwijała pracując w instytucjach badawczych, stąd nie dziwi długa lista projektów naukowych, w których brała udział. Poza tym Habilitantka współpracowała przy realizacji projektów badawczych z innymi krajowymi jednostkami naukowymi, jak Katedra Farmakologii, Wydziału Farmaceutycznego UJ, różne jednostki Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego (Pracownia Teorii i Zastosowań Elektrod, Pracownia Chemii Kwantowej, Laboratorium Badań Strukturalnych), Katedra Biochemii i Chemii Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego czy Wydział Biologii UAM w Poznaniu (publikacja B18).

Brała udział w kilku projektach międzynarodowych, m. in. projekcie ORBIS (Open Research Biopharmaceutical Internship Support) - w autoreferacie brakuje jednak wskazania roli jaką Habilitantka pełniła w tym projekcie i czy sama również uczestniczyła w stażu zagranicznym.

Dorobek naukowy Habilitantki przed uzyskaniem stopnia doktora obejmował cztery prace oryginalne oraz cztery prace pogładowe, natomiast po uzyskaniu stopnia doktora dorobek dr Elżbiety Stolarczyk został powiększony o kolejnych 21 publikacji oryginalnych i cztery prace pogładowe. Oprócz publikacji naukowych w dorobku znajdują się także doniesienia konferencyjne w formie plakatów lub wystąpień ustnych. Ogółem na 9 krajowych i 7 międzynarodowych konferencjach naukowych dr Elżbieta Stolarczyk była autorką dwóch wystąpień ustnych i współautorką czterech oraz 28 posterów.

Za aktywność naukową dr Elżbieta Stolarczyk była kilkakrotnie nagradzana. Otrzymała medale na Międzynarodowej Wystawie Wynalazków, IWIS, w 2006 (srebrny), 2007 (złoty i srebrny) oraz srebrny w 2016 roku. Ten ostatni należy szczególnie docenić, ponieważ dotyczy syntezy i charakterystyki koniugatów genisteiny z nanocząstkami złota i dr Elżbieta Stolarczyk jest pierwszym autorem. Ponadto za badania włączone do ocenianego osiągnięcia Habilitantka otrzymała I nagrodę X Multidyscyplinarnej Konferencji Nauki o Leku w 2016 r.

### 3. Działalność organizacyjna, dydaktyczna i popularyzatorska

Ograniczoną działalność dydaktyczną dr Elżbiety Stolarczyk uzasadnia fakt, że pracuje ona w jednostce badawczo-rozwojowej skupionej na działalności naukowej. W ramach działalności dydaktycznej szkoliła nowych pracowników oraz opiekowała się stażystami i praktykantami w macierzystym zakładzie pracy. Docenić należy udział Habilitantki w kształceniu młodej kadry naukowej i pełnienie roli promotora pomocniczego pracy doktorskiej (doktoratu wdrożeniowego) pt. „Analiza związków azoto-organicznych w próbkach farmaceutycznych i przemysłowych ze szczególnym uwzględnieniem N-nitrozoamin”.

Dr Elżbieta Stolarczyk była recenzentką publikacji w czasopismach o zasięgu międzynarodowym jak *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analytica Chimica Acta* (nie podała jednak, ile recenzji wykonała).

W ramach działalności popularyzującej naukę należy podkreślić organizację współautorstwo kilku publikacji w czasopismach *Farmacja Polska* oraz *Przemysł Farmaceutyczny*, a także organizację warsztatów dla dzieci pt. „Piaskownica chemiczna”.

#### **Wniosek końcowy**

Przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe, oparte o publikacje tworzące spójny i logiczny cykl tematyczny, spełnia ustawowe kryteria określone w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 30.08.2018 poz. 1668, art. 219-221). Przedstawione wyniki badań mają zarówno charakter poznawczy, jak i silny aspekt praktyczny oraz wnoszą istotny wkład w rozwój dyscypliny nauki farmaceutyczne w zakresie charakterystyki nowych koniugatów substancji czynnych z nanocząstkami złota oraz poszukiwania skutecznych nośników leków. W moim przekonaniu zarówno dotychczasowy dorobek naukowy, jak i pozostała działalność dr Elżbiety Stolarczyk spełnia wymagania upoważniające ją do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego.

W związku z powyższym wnoszę do Rady Dyscypliny Nauk farmaceutycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie dr Elżbiety Stolarczyk do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego.

*dr hab. Bogumiła Kupcewicz, prof. UMK*