



# GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

KATEDRA I ZAKŁAD CHEMII ORGANICZNEJ

PROF. DR HAB. JAROSŁAW SŁAWIŃSKI

Al. Gen. J. Hallera 107  
80-416 Gdańsk

tel. 58 349 10 98

fax 58 349 12 77

e-mail:

jaroslaw.slawinski@gumed.edu.pl

## OCENA

dorobku naukowo-badawczego, dydaktyczno-organizacyjnego i rozprawy habilitacyjnej **dr n. farm. Elżbiety Stolarczyk** głównego specjalisty Zakładu Analityki Instytutu Chemii Przemysłowej - Sieć Badawcza Łukasiewicz w Warszawie, pt. „*Synteza, charakterystyka oraz badanie oddziaływań substancji farmaceutycznych z dwuwymiarową i trójwymiarową powierzchnią złota do zastosowań biomedycznych*”

Dr n. farm. Elżbieta Stolarczyk ukończyła studia wyższe na Wydziale Chemii Uniwersytetu Warszawskiego w 2000 roku gdzie uzyskała dyplom magistra chemii na podstawie pracy magisterskiej pt. „*Zastosowanie kolumn porfiryńowych do chromatografii anionów*” zrealizowanej pod kierunkiem prof. dr hab. Krystyny Pyrzyńskiej.

We wrześniu 2000 roku została zatrudniona początkowo na stanowisku specjalisty, a następnie od stycznia 2001 r. asystenta w Zakładzie Kontroli Jakości i Analityki Badawczej w Instytucie Farmaceutycznym w Warszawie. Kontynuując zatrudnienie na stanowisku asystenta w Instytucie Farmaceutycznym w Warszawie w okresie 2007 - 2009 pracowała w Pracowni Chromatografii Gazowej, Zakład Analityki Badawczej, Laboratorium Badań Strukturalnych Wydziału Chemii UW.

Po uzyskaniu w grudniu 2009 roku stopnia doktora nauk farmaceutycznych na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „*Opracowanie metod oznaczania profilu zanieczyszczeń substancji farmaceutycznych latanoprost i kwetiapina z zastosowaniem chromatografii i spektrometrii mas*” wykonanej pod kierunkiem prof. dr. hab. Andrzeja Kutnera, kontynuowała pracę na stanowisku adiunkta w Pracowni Chromatografii Gazowej, Zakładu Analityki Badawczej, a od maja 2020 roku podjęła pracę w Zakładzie Analityki Instytutu Chemii Przemysłowej - Sieć Badawcza Łukasiewicz w Warszawie na stanowisku głównego specjalisty, na którym pracuje do chwili obecnej.

### **Ocena dorobku naukowo-badawczego**

Działalność naukowa dr Elżbiety Stolarczyk obejmuje okres od roku 2002 do chwili obecnej. W Jej dotychczasowym dorobku naukowym znajdują się łącznie 34 prace w tym 28 prac posiadających *Impact Factor*, a sumaryczny współczynnik oddziaływania IF = 59,605 (co odpowiada 1476 punktom MEiN) natomiast wskaźniki naukometryczne, tj. liczba cytowań wynosi 88, a indeks Hirscha = 6 wg bazy *Scopus* z grudnia 2021 r.

Wynikiem działalności naukowej przed doktoratem były 4 oryginalne pełnotekstowe prace naukowe w tym 2 posiadające IF, pierwsza z nich ukazała się w roku 2002, a kolejna w 2009 roku, 4 prace poglądowe w tym dwie ze współczynnikiem oddziaływania IF, jak również jedna praca popularno-naukowa. Sumaryczny współczynnik oddziaływania IF działalności naukowej przed

doktoratem wynosił 2,131 (72 punkty MEiN). Dorobek naukowy dr Elżbiety Stolarczyk uzupełnia również współautorski udział w dwóch patentach z 2007 roku oraz udział w jednej zagranicznej i dziewięciu krajowych konferencjach naukowych (2000 – 2008).

Po doktoracie dorobek naukowy Habilitantki powiększył się istotnie, wymienić tu należy 21 pełnotekstowych prac oryginalnych oraz 3 prace poglądowe w czasopismach posiadających Impact Factor, jednej pracy poglądowej posiadającej jedynie punktację MEiN jak również współautorstwo patentu polskiego z 2018 roku. Ogólny dorobek naukowy dr Elżbiety Stolarczyk uzupełnia współautorstwo 5 międzynarodowych oraz 15 krajowych doniesień konferencyjnych w okresie 2010 - 2021, z których 6 komunikatów opatrzonych było pierwszym autorstwem Kandydatki.

Działalność naukowa dr Elżbiety Stolarczyk została wielokrotnie wyróżniona w tym trzykrotnie na Międzynarodowej Warszawskiej Wystawie Wynalazków IWIS dwoma srebrnymi i złotym medalem (2007 i 2016) oraz srebrnym medalem na 55 Światowej Wystawie Wynalazków, Badań Naukowych i Nowych Technologii w Brukseli (2006). Habilitantka była laureatką XII edycji Konkursu „Polski Produkt Przyszłości” (2008), otrzymała Dyplom Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego (2008) oraz została wyróżniona I nagrodą na X Multidyscyplinarnej Konferencji Nauki o Leku w 2016 r.

Bezpośrednio po ukończeniu studiów została zatrudniona w Instytucie Farmaceutycznym w Warszawie (wrzesień 2000 r.) na stanowisku specjalisty inżynierjno-technicznego gdzie zajmowała się zagadnieniami analizy jakościowej i ilościowej substancji farmaceutycznych z wykorzystaniem chromatografii gazowej z różnymi metodami detekcji w tym GC-FID, GC-FID (HS) i GC-MS, a opracowane tam metody analityczne i ich walidacja stały się przedmiotem publikacji **A2** z 2007 r. Doskonaląc swoje umiejętności analityczne w badaniu profilu zanieczyszczeń w substancjach farmaceutycznych wykorzystywała chromatografię cieczową wyposażoną w różne układy detekcji, w tym tandemową spektrometrię mas, wynikiem tych prac była kolejna praca poglądowa **A3**. Współuczestniczyła w powstaniu specjalistycznego Laboratorium Badań Strukturalnych Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego i równocześnie w ramach zatrudnienia w Instytucie Farmaceutycznym zajmowała się opracowaniem nowych strategii w badaniu substancji czynnych (API), produktów leczniczych i ich zanieczyszczeń **A7 – A9**.

Po uzyskaniu stopnia doktora nauk farmaceutycznych w grudniu 2009 roku aktywność zawodowa i naukowa Habilitantki związana była głównie z bezpośrednim udziałem w pracach badawczych w ramach realizacji 28 projektów naukowych, w tym 15 krajowych, 3 międzynarodowych, 7 umów z sektorem gospodarczym - firmami farmaceutycznymi oraz 3 wdrożeniach technologicznych, w których zajmowała się rozwiązywaniem skomplikowanych problemów analitycznych pełniąc funkcję referenta analitycznego i wykonawcy prac analitycznych w zakresie opracowania i walidacji metod GC, GC-HS, GC-MS, LC-MS/MS. Dorobkiem naukowym Habilitantki z tego okresu jest szereg publikacji m.in. **B1-B6**, **B8-B9**, **B12-B14** i **B18**, w których dr Elżbieta Stolarczyk była autorem korespondencyjnym (7 prac) lub współautorem.

Zainteresowania naukowe dr Elżbiety Stolarczyk dotyczące nowoczesnego systemu dostarczania leków przeciwnowotworowych z wykorzystaniem nanocząstek złota znalazły wyraz i zaowocowały pracami **B7**, **B11**, **B15** i **B19** z okresu 2015-2021, których kontynuację stanowią prace **H1-H6** będące przedmiotem osiągnięcia habilitacyjnego.

W podsumowaniu uważam, że ten obszerny i wartościowy merytorycznie, współautorski dorobek naukowo-badawczy dr Elżbiety Stolarczyk (z lat 2002-2021) powiązany, lecz nie wchodzący bezpośrednio w obszar osiągnięcia naukowego – rozprawy habilitacyjnej pokazuje umiejętność samodzielnego i zespołowego prowadzenia badań naukowych również z zespołami spoza macierzystej jednostki.

## Ocena osiągnięcia naukowego

Na osiągnięcie naukowe pt. „*Synteza, charakterystyka oraz badanie oddziaływań substancji farmaceutycznych z dwuwymiarową i trójwymiarową powierzchnią złota do zastosowań biomedycznych*” składają się wyniki badań Habilitantki opisane w „*cyklu 6 publikacji powiązanych tematycznie*” **H1 – H6** z lat 2017-2021 o sumarycznym współczynniku oddziaływania IF = 26,799 (380 punktów MEiN). Dr Elżbieta Stolarczyk jest pierwszym i zarazem korespondencyjnym autorem wszystkich wymienionych prac. Deklarowany osobiście przez Habilitantkę udział w powstaniu publikacji wynosił odpowiednio od 30 do 50% dla prac **H1** i **H4** oraz 60% dla prac **H2**, **H3** i **H5** i **H6** i polegał na: „*opracowaniu koncepcji prac, kierowaniu projektem, zaplanowaniu badań, opracowaniu i wykonaniu syntez, dyskusji wyników, współredagowaniu manuskryptów, korekcie tekstu przygotowanego do druku oraz korespondencji z edytorami i recenzentami*”. Znajduje to potwierdzenie w oświadczeniach współautorów prac **H1 – H6** wskazujących jednoznacznie na wiodącą rolę dr Elżbiety Stolarczyk we wszystkich etapach powstawania i przygotowywania poszczególnych prac.

Badania dr Elżbiety Stolarczyk przedstawione w formie osiągnięcia habilitacyjnego koncentrowały się na problematyce celowanego transportu leków przeciwnowotworowych i przeciwzapalnych z wykorzystaniem nanocząstek złota jako selektywnego nośnika substancji farmaceutycznych. Badania nad syntezą i poznaniem aktywności biologicznej połączeń (koniugatów) nanocząstek złota (AuNPs) z wybranymi substancjami czynnymi (API) o właściwościach przeciwnowotworowych i/lub przeciwutleniających takich jak genisteina (GE), pemetreksed (PE), abirateron (AB), tioabirateron (TAB) oraz tiogenisteina (TGE) przedstawiła w pracach **H1-H6**. Publikacje **H3** i **H4** były finansowane ze źródeł zewnętrznych, odpowiednio grant INNOMED/I/10/NCBiR/2014, w którym Habilitantka była wykonawcą oraz grant NCN MINIATURA 1 (2017), którym kierowała.

W pracy **H1** Habilitantka podejmuje badania nad opracowaniem nowej metody syntezy i oczyszczania koniugatu nanocząstek złota z genisteiną. Tożsamość genisteiny na nanocząstkach złota potwierdza za pomocą badań elektrochemicznych, spektroskopii IR i NMR oraz ramanowskiej. Dokonuje oceny aktywności cytotoksycznej koniugatu AuNPs-GE w teście MTT wobec linii komórkowych czerniaka skóry (HTB-140) oraz raka płuc (A549) i stwierdza, że cytotoksyczność koniugatu z genisteiną jest znacząco wyższa w porównaniu z wolną genisteiną.

W dalszych badaniach Habilitantka opracowuje metody syntezy kilku nanokoniugatów złota z lekiem przeciwnowotworowym – pemetreksedem (PE) (**H2**). Dokonuje ich charakterystyki metodami elektrochemicznymi i spektroskopowymi, opracowuje metody analityczne do kontroli syntezy (UV-Vis), potwierdzania tożsamości (NMR, RS, elektrochemia, CE), czystości (CE) i charakterystyki nowego koniugatu (UV-Vis, TEM, XRPD, ELS i DLS). W swoich badaniach proponuje mechanizm tworzenia koniugatu AuNPs-PE.

Z kolei badania nad opracowaniem syntezy i pełną charakterystyką nanocząstek złota (AuNPs) połączonych z abirateronem (AB) (**H3**) nieodwracalnym inhibitorem 17 $\alpha$ -hydroksylazy/C17,20-lazy (CYP17) kluczowego enzymu w produkcji androgenów w jądrach i nadnerczach, pozwoliły na zaproponowanie prawdopodobnej struktury, w której atom azotu fragmentu pirydyny łączy się z rdzeniem złota eksponując resztę cząsteczki na oddziaływanie ze składnikami otoczenia biologicznego. Scharakteryzowała dokładnie koniugat abirateronu z nanocząsteczkami złota obliczając jednocześnie ilość abirateronu na powierzchni nanocząstek złota z wykorzystaniem metody termogravimetrycznej TGA. Stwierdza, że ilość abirateronu wynosi 7,8-10,2% dla koniugatów AuNPs-AB otrzymanych odpowiednio w pH 3,6 i 7,4.

Kolejnym istotnym wątkiem badawczym jakim zajmowała się Habilitantka była kontynuacja badań opisanych w pracy **H3**, w których podejmuje próbę syntezy kolejnego koniugatu nanocząstek złota z abirateronem lecz wykazującego większą stabilność w porównaniu do wcześniej otrzymanego

koniugatu AuNPs-AB. Koncepcja badawcza zakładała początkową modyfikację cząsteczki abirateronu przez wprowadzenie grupy tiolowej na atomie węgla  $\alpha$  grupy octanowej umożliwiającej w konsekwencji wytworzenie wiązań kowalencyjnych z nanocząsteczkami złota (**H4**). Potwierdza tworzenie uporządkowanej i dobrze upakowanej monowarstwy tioabirateronu (TAB) na powierzchni złota. Uzyskane tam wyniki inspirują Habilitantkę do dalszych badań nad tworzeniem kolejnych zmodyfikowanych koniugatów AuNPs z tioabirateronem (TAB), które opisała w pracy **H5**.

Poczynione wcześniej w pracy **H3** obserwacje dotyczące stosunkowo najniższej siły wiązania pomiędzy składnikami koniugatu, co w praktyce eliminuje jego efektywność jako potencjalnego nośnika abirateronu do komórek nowotworowych, skłoniły Habilitantkę do zaprojektowania alternatywnego nośnika abirateronu, który powinien tworzyć wiązanie kowalencyjne z grupą hydroksylową pierścienia A abirateronu w sposób analogiczny jak w pracy **H4** przez zaangażowanie grupy 2-merkptooctanowej. W tym celu wykorzystwała znaną z piśmiennictwa metodę [Dinkel, et al.] polegającą na wymianie ligandu pomiędzy nanocząsteczkami złota z cytrynianem a tioabirateronem (TAB), praca **H5**. Scharakteryzowała nowy koniugat metodami TEM, NMR i TGA, a w badaniach biologicznych wyznaczyła bezpieczne stężenie koniugatu AuNPs-TAB (IC50) dla funkcji życiowych komórki. Stwierdziła również w badaniach na komórkach nabłonka prostaty, że nowy związek TAB jak też koniugat AuNPs-TAB są bardziej biokompatybilne niż abirateron **H5**.

W dalszych badaniach Habilitanta podejmuje badania nad wytworzeniem nowego nanokoniugatu z otrzymaną wcześniej [praca **B15**] tiolową pochodną genisteiny TGE. Dokonuje wnikliwej charakterystyki nowej monowarstwy z tiogenisteiną (SAMs-TGE) postulując prawdopodobne tworzenie quasi-trimerów TGE na powierzchni złota (**H6**). We wstępnych badaniach biologicznych stwierdza wyższą aktywność cytotoksyczną TGE wobec komórek raka prostaty DU145 w porównaniu z genisteiną (GE). Postulowana forma trimerów genisteiny po utlenieniu może zdaniem Habilitantki zwiększać odpowiedź biologiczną w porównaniu z lekiem macierzystym. Podkreślić jednak należy, że tak sformułowane przypuszczenie wymaga dalszych szczegółowych badań.

W konkluzji należy zauważyć, że przedstawione prace miały charakter badań interdyscyplinarnych, łączących w sobie zarówno badania syntetyczne, szeroko zakrojone badania analityczne jak również wstępne badania biologiczne. W wymienionych wyżej obszarach koncentrowały się na opracowaniu i optymalizacji warunków syntezy koniugatów nanocząstek złota z wybranymi substancjami leczniczymi, opracowaniu metod kontroli międzyoperacyjnej, wydajności syntezy i metodach oczyszczania, opracowaniu metod badania stabilności uzyskanych koniugatów, opracowaniu metod badania tożsamości, zaproponowaniu mechanizmu oddziaływania nowych analogów substancji czynnych na powierzchniach płaskich elektrod Au i na nanocząstkach złota i wreszcie opracowaniu koncepcji pełnej charakterystyki nowych nanokoniugatów złota do zastosowań w terapii onkologicznej.

Pewien niedosyt pozostawia jednak ograniczenie badań biologicznych jedynie do niektórych z otrzymanych nanokoniugatów złota prace **H1**, **H5** i **H6**, co pozwoliłoby recenzentowi na obiektywną ocenę poprawy aktywności koniugatów w porównaniu z wolnym API, jednak zaproponowanie szerokiego spektrum właściwie dobranych metod analitycznych i obliczeniowych w opracowaniu pełnej charakterystyki nowych koniugatów w pewnym stopniu na obecnym etapie badań usprawiedliwia brak testów biologicznych wszystkich otrzymanych nowych połączeń. Wyniki uzyskane w cyklu prac stanowiących osiągnięcie habilitacyjne dr n. farm. Elżbiety Stolarczyk zachęcają do kontynuowania badań nad nanocząsteczkami złota połączonymi z wybranymi substancjami leczniczymi lub ich analogami zarówno z punktu widzenia ich spodziewanej wyższej aktywności cytotoksycznej, jak też celowanego transportu do miejsca działania. **Przedstawione badania posiadają wymagany element nowości naukowej i wnoszą twórczy wkład w poszerzenie wiedzy w zakresie nauk farmaceutycznych** zwłaszcza w próbach formułowania nowych strategii w leczeniu nowotworów oraz w metodologię szeroko pojętego projektowania nowych nanokoniugatów złota o efektywnym działaniu przeciwnowotworowym.

Zdaniem recenzenta wskazane, chociaż nieobligatoryjne w świetle obowiązujących zaleceń ustawy byłoby odbycie stażu naukowego w ośrodku zagranicznym, bowiem obecnie jest to jednym ze szczególnie cenionych elementów w dorobku kandydata starającego się o uzyskanie stopnia doktora habilitowanego.

### ***Inne uwagi***

Materiały załączone do wniosku habilitacyjnego zostały przygotowane przez dr n. farm Elżbietę Stolarczyk w sposób przejrzysty i bardzo staranny. Poza zwyczajowo przygotowanym autoreferatem w języku polskim zawierają: a) kopie prac będących podstawą osiągnięcia habilitacyjnego, b) oświadczenie współautorów o indywidualnym wkładzie w publikacje będące podstawą habilitacji, c) wykaz opublikowanych prac naukowych lub twórczych prac zawodowych, d) informacje o udziale z zespołach badawczych realizujących projekty inne niż określone w obszarze ocenianego osiągnięcia naukowego e) informacje o osiągnięciach dydaktycznych i organizacyjnych, współpracy naukowej, uzyskanych odznaczeniach, nagrodach i popularyzacji nauki, f) analizę bibliometryczną.

### ***Ocena działalność dydaktycznej, organizacyjnej i popularyzatorskiej***

W okresie od 2000 do 2020 roku dr n. farm. Elżbieta Stolarczyk była zatrudniona w Instytucie Farmaceutycznym w Warszawie - jednostką badawczo-rozwojową ukierunkowaną na działalność naukowo-badawczą i wdrożeniową stąd też działalność dydaktyczna Habilitantki była skierowana głównie na szkolenie nowych pracowników, praktykantów i stażystów w zakresie metod chromatograficznych oraz zastosowaniu spektrometrii mas w badaniach substancji czynnych i produktów leczniczych. Niemniej jednak Habilitantka w okresie 2007-2021 prowadziła działalność dydaktyczną m.in. w formie wykładu szkoleniowego w ramach V Akademii Chemii Analitycznej w Jachrance (2021). Była promotorem pomocniczym pracy doktorskiej realizowanej w ramach V edycji programu „Doktorat wdrożeniowy” na Wydziale Farmaceutycznym WUM. Współkierowała pracą dyplomową studentki Wydziału Chemii UW. Pełniła funkcje opiekuna merytorycznego stażystów i stypendystów projektu międzynarodowego „Open Research Biopharmaceutical Internship Support” (ORBIS) w Zakładzie Analitycznym, sprawowała opiekę nad praktykantami Wydziału Chemii UW. Zorganizowała również i wygłosiła cykl wykładów w ramach szkoleń wewnętrznych dla pracowników Instytutu Farmaceutycznego w latach 2005-2015. Wygłosiła również wykłady na zaproszenie Wydziału Chemii UW w 2007 r. oraz w Instytucie Farmaceutycznym w Warszawie w 2001 r.

W ramach działalności organizacyjnej uczestniczyła w Komitecie organizacyjnym Trzeciej Multidyscyplinarnej Konferencji Nauki o Leku, Piła 2002 r.

Inicjatywa i zaangażowanie Habilitantki w popularyzację nauki na rzecz środowiska lokalnego znalazła wyraz we współorganizacji warsztatów pt. „Piaskownica chemiczna” w Szkole Podstawowej nr 114 (2012, 2018) i dwóch Przedszkolach w Warszawie w latach 2009, 2015 i 2017. Należy wspomnieć również o publikacjach popularyzujących naukę w polskich czasopismach - Farmacja Polska (publikacje w latach 2008, 2009 i 2015) i Przemysł Farmaceutyczny w 2008 r. Habilitantka była recenzentem wniosku grantowego NCN w roku 2017 oraz uczestniczyła w recenzowaniu prac naukowych nadsyłanych do redakcji czasopismach naukowych posiadających Impact Factor.

Dr n. farm Elżbieta Stolarczyk jest członkiem Polskiego Towarzystwa Spektrometrii Mas.

Recenzent nie odnotował jednak aktywności Habilitantki w zakresie podnoszenia kwalifikacji zawodowych i/lub dydaktycznych poprzez udział w kursach, szkoleniach lub warsztatach dedykowanych pracownikom naukowo-badawczym.

Reasumując stwierdzam, że dr Elżbieta Stolarczyk posiada umiejętności w obszarze dydaktycznym, organizacyjnym oraz popularyzacji nauki w środowisku akademickim i lokalnym. Jest rozpoznawalnym pracownikiem naukowo-badawczym w środowisku naukowym o czym świadczy Jej

aktywność w recenzowaniu manuskryptów nadsyłanych do redakcji czasopism naukowych posiadających wskaźnik Impact Factor.

### ***Wniosek końcowy***

W podsumowaniu całokształtu przedstawionego dorobku naukowo-badawczego oraz wysokiej oceny wartości naukowej prac stanowiących podstawę osiągnięcia habilitacyjnego, a także działalności dydaktyczno-organizacyjnej i popularyzatorskiej Pani dr n. farm. Elżbiety Stolarczyk, a także uwzględniając umiejętności: planowania prac badawczych, rozwiązywania problemów naukowych, samodzielnego organizowania i prowadzenia eksperymentów zarówno w wiodącej roli lidera, jak i członka zespołu badawczego, pragnę stwierdzić, że osiągnięcie pt. *„Synteza, charakterystyka oraz badanie oddziaływań substancji farmaceutycznych z dwuwymiarową i trójwymiarową powierzchnią złota do zastosowań biomedycznych”* spełnia wymogi formalne i merytoryczne określone w art. 219 ust. 1 i 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2021 r. poz. 478) do ubiegania się o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

Na tej podstawie przedkładam Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego w Warszawie oraz Komisji Habilitacyjnej powołanej uchwałą RDNF nr 18/RDNF/H/ 2022 z dnia 6 kwietnia 2022 r. wniosek o dopuszczenie dr n. farm. Elżbiety Stolarczyk do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

Gdańsk, dnia 26 maja 2022 r.

Prof. dr hab. n. farm. Jarosław Sławiński