

Kraków, 24 marca 2023 r.

Prof. dr hab. inż. Zbigniew Adamczyk  
Instytut Katalizy i Fizykochemii Powierzchni im. Jerzego Habera, PAN  
ul. Niezapominajek 8  
30-239 Kraków

## OCENA

Osiągnięcia naukowego:

*Nanocząstki magnetyczne funkconalizowane polisacharydami - synteza, charakterystyka i aplikacje biomedyczne*

oraz dorobku naukowego dr Marty Ziegler-Borowskiej

### 1. Analiza formalna osiągnięcia

Osiągnięcie naukowe dr Marty Ziegler-Borowskiej jest oparte jest na dziewięciu oryginalnych artykułach (oznaczonych jako H1-H9) w czasopismach międzynarodowych z dziedziny nauk ścisłych i przyrodniczych. Publikacje te ukazały się w latach 2014-2020 w *Applied Surface Science* (dwie prace, wskaźnik cytowania  $IF_{2014} = 2,7$  oraz  $IF_{2020} = 6,7$ ); *Materials Letters* ( $IF_{2014} = 2,5$ , jedna praca); *Catalysts* ( $IF_{2017} = 3,5$ ), *International Journal of Biological Macromolecules* ( $IF_{2019} = 5,2$ ), *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* (dwie prace,  $IF_{2015} = 1,8$ ,  $IF_{2016} = 2,0$ ) oraz dwie prace w czasopiśmie *Molecules* (MDPI),  $IF_{2020} = 4,4$ . Należy zauważyć, że wskaźniki cytowania tych czasopisma są obecnie znacznie większe np. dla *Applied Surface Science*,  $IF_{2022}$  wynosi 7,392. Całkowita liczba cytowań tych publikacji wynosi 183, przy czym najlepiej cytowana była praca H3 (61), H4 (40) oraz H5 (30).

Są to z wyjątkiem jednej H6, prace zbiorowe, w sumie pojawia się w nich dziewiętnaścioro współautorów. Warto podkreślić jednak, że w siedmiu z tych prac habilitantka była autorem korespondencyjnym, a w ośmiu pierwszym autorem.

Według oświadczenia habilitantki, jej rola we wszystkich pracach H1-H9 polegała na zaplanowaniu i opracowaniu koncepcji badań, przeprowadzeniu syntezy nanocząstek i powłok polimerowych, przeprowadzeniu eksperymentów, analizie wyników oraz przygotowaniu publikacji do druku. Oświadczenia pozostałych autorów potwierdzają, że koncepcja badań w pracach będących podstawą osiągnięcia była w głównej mierze określona przez dr M. Ziegler-Borowską.

## **2. Analiza merytoryczna osiągnięcia**

Habilitantka formułuje cel badań opisanych w publikacjach stanowiących podstawę osiągnięcia jako syntezę nowych, funkcjonalnych cząstek magnetycznych pokrywanych polisacharydami oraz innymi materiałami polimerowymi. Drugim celem było opracowanie nowej metody aminowania polisacharydów używanych do pokrywania cząstek co umożliwiłoby zwiększenie ich efektywności immobilizacji białek (enzymów). Realizując te cele prowadzi syntezę nowych materiałów, dokonuje ich charakterystyki fizykochemicznej oraz określa ich aktywność w procesach wiązania ligandów białkowych i małowcząsteczkowych. W szczególności prowadzi we współpracy następujące prace badawcze:

1. syntezę w reakcji współstrącania cząstek magnetytu, pokrywanych cząsteczkami deacetylowanego chitozanu stabilizowanego przy użyciu czynników sieciujących, takich jak: aldehyd glutarowy, epichlorohydryna, kwas kwadratowy, wyznaczenie aktywności lipazy immobilizowanej na tych cząstkach w reakcji hydrolizy,
2. syntezę nowego makrojonu: poli(bromku[*N*-benzylo-2-(metakryloksy)-*N,N*-dimetyloetanoamoniowego]), o właściwościach amfifilowych zastosowanego do efektywnej stabilizacji, wespół z polisacharydami, cząstek magnetycznych,
3. rozwija metody syntezy cząsteczek chitozanu zawierającego kontrolowaną ilość grup aminowych w jednostce glukozaminowej oraz aminowanej skrobi, określa efektywność stabilizacji cząstek magnetycznych przez te makroiony,

4. opracowuje metody wytwarzania cząstek magnetycznych pokrywanych naturalnym polifruktanem-lewanem z immobilizowaną warstewką ftalocyjaniny cynkowej, jako potencjalnego leku do zastosowań w terapii fotodynamicznej,
5. opracowuje metody immobilizacji albuminy osocza krwi (HSA) na powierzchni cząstek magnetycznych, analizuje teoretycznie i określa efektywności wiązania ketoprofenu przez te cząstki w warunkach normalnych oraz w obecności czynników utleniających.

Przeprowadzone przez habilitantkę obszerne prace doświadczalne umożliwiły uzyskanie wyników mających znaczenie poznawcze, stanowiących oryginalny wkład do fizykochemii układów biokoloidalnych oraz procesów immobilizacji ligandów. Główne osiągnięcia naukowe będące efektem tych badań są następujące: opracowanie efektywnych metod oraz synteza nowych materiałów hybrydowych na bazie magnetytu przy użyciu metody współstrącania w obecności makrojonów; ilościowa charakterystyka fizykochemiczna syntezowanych materiałów; opracowanie efektywnej metody oraz synteza poli(bromku[*N*-benzylo-2-(metakryloksy)-*N,N*-dimetyloetanoamoniowego]), o właściwościach amfifilowych, wykazanie, że ten makrojon zapewnia efektywną dyspersję cząstek magnetycznych; rozwinięcie metody syntezy cząsteczek chitozanu zawierającego kontrolowaną ilość grup aminowych w jednostce glukozaminowej; opracowanie nowej metody aminowania aldehydowego polisacharydu przez ucieranie w mózdzierzu i zastosowanie jej do modyfikacji powłoki cząstek magnetytu; określenie mechanizmu wiązania ketaprofenu przez cząstki magnetyczne z kowalencyjnie immobilizowaną albuminą w warunkach utleniających (stresu oksydacyjnego); synteza cząstek magnetycznych stabilizowanych lewanem z immobilizowaną warstewką ftalocyjaniny cynkowej, jako potencjalnego leku do zastosowań w terapii fotodynamicznej.

Reasumując ocenę osiągnięcia naukowego można stwierdzić, że w przeprowadzonych obszernych pracach badawczych, habilitantka wykazała się adekwatnym warsztatem naukowym, znajomością licznych technik pomiarowych, oryginalnością koncepcji naukowych, umiejętnością współpracy, inwencją i wytrwałością. Uzyskane przez nią wyniki weszły do obiegu nauki, przyczyniając się do



osiągnięcia znaczącego postępu w dziedzinie badań nad syntezą i aplikacjami biomedycznymi nowych materiałów o właściwościach magnetycznych.

Analizując jednak szczegółowo osiągnięcie naukowe dr M. Ziegler-Borowskiej można i kilka uwag krytycznych. Jednoetapowa synteza cząstek o tak skomplikowanej strukturze, polegającej na mieszanii wielu składników, szczególnie makrojonów, aczkolwiek wygodna i ekonomicznie uzasadniona, nie jest zbyt dobrze kontrolowana. Zazwyczaj prowadzi do powstawania agregatów cząstek, co widać na zdjęciach TEM i SEM przedstawionych w publikacjach H1-H2 oraz H6, H9. W związku z tym, proces dyspergowania uzyskanych osadów jest utrudniony i niepowtarzalny, zależąc w przypadku suspensji wodnych od wielu czynników, takich jak pH, siła jonowa i skład elektrolitu, obecność substancji powierzchniowo aktywnych, itp. Powoduje to, że charakterystyka fizykochemiczna otrzymywanych suspensji, obejmująca stężenie cząstek, ich wielkość (średnicę hydrodynamiczną), stabilność w różnych warunkach, ruchliwość elektroforetyczną i potencjał zeta jest utrudniona. Brak takich danych uniemożliwia interpretację ilościową przeprowadzonych pomiarów, np. określenie stopnia pokrycia albuminy (HSA, praca H8) lub lipazy (prace H1-H2). Bardziej efektywna i powtarzalna byłaby procedura wieloetapowa, polegająca na syntezie najpierw samych cząstek stabilizowanych ładunkiem elektrycznym, a następnie na kontrolowanym pokrywaniu ich powierzchni naprzemiennie warstwą lub warstewkami makrojonów (w powszechnie stosowanym procesie layer by layer (LbL)).

Ponadto, w publikacjach wchodzących w skład osiągnięcia podano mało informacji o makrojonach używanych w procesach wytwarzania cząstek, brak jest danych o ich masie molowej, stopniu dyspersji, potencjale zeta, ładunku powierzchniowym, a przede wszystkim stabilności ich roztworów w funkcji pH i siły jonowej. Autorka powinna uwzględnić bogatą literaturę na ten temat, pokazującą, że cząsteczki chitosanu przyjmują bardzo wydłużone kształty, osiągając długość ok 300 nm (dla masy molowej 160 kDa) przy sile jonowej 0.01 M. Ten fakt wpływa na procesy syntezy powodując aglomerację cząstek. Widać to na zdjęciach SEM pokazanych w publikacjach H1-H2, a także w pracy H9 gdzie na rysunku 4a rozmiar cząstek uzyskany z SEM jest rzędu 100  $\mu\text{m}$ ? Na rysunku 4b widać wyraźnie, że tak duże aglomeraty składają się z cząstek

pierwotnych o rozmiarach ok. 20 nm. W tym kontekście wyniki przedstawiona w tej pracy na rysunku 5 (uzyskane przypuszczalnie z DLS) są zaskakujące, prawdopodobnie suspensja dużych cząstek w czasie dyspergowania rozpadała się na znacznie mniejsze cząstki.

W pracy H8, gdzie badano wiązanie ketoprofenu przez albuminę naniesioną na cząstki magnetyczne, daje się odczuć brak informacji o stopniu pokrycia powierzchniowego HSA. Zamiast tego podano jakościowy parametr, tzn. pokrycie wyrażonego w mg/g, który jest niejednoznaczny gdyż nie jest znana powierzchnia właściwa cząstek. Tym samym ilościowa interpretacja izotermy przedstawionej na rysunku 9 nie jest możliwa.

Można też sformułować kilka uwag natury formalnej dotyczących stylu autoreferatu, w którym daje się wyraźnie odczuć brak korekty językowej i merytorycznej. Pojawia się w nim wiele nieprecyzyjnych określeń i zwrotów, co głównie dotyczy aspektów fizykochemicznych, szczególnie opisu właściwości magnetycznych syntezowanych materiałów. Tytuł osiągnięcia jest dosyć ogólny, gdyż w istocie wszystkie substancje mogą mieć pewne właściwości magnetyczne, fizyka rozróżnia tu substancje diamagnetyczne, paramagnetyczne, ferro- i ferrimagnetyczne. Tak więc, określenia *właściwości magnetyczne* pojawiające się w tytule, a tym bardziej *supermagnetyczne* (str. 9 autoreferatu) są nieprecyzyjne. Autorka przy opisie aplikacji tych cząstek powtarza powszechnie spotykany w literaturze, aczkolwiek nieuzasadniony z punktu fizycznego pogląd, że ich *położenie i przemieszczanie* można kontrolować przez zastosowanie zewnętrznego pola magnetycznego. Należy jednak pamiętać, że w odróżnieniu od ładunku elektrycznego, występującego jako dodatni i ujemny, w przypadku właściwości magnetycznych mamy zawsze do czynienia z dipolami (występują dwa bieguny, które są nierozdzielne). Dotyczy to szczególnie cząstek koloidalnych, których dipolowe moment magnetyczne (nazywane kolokwialnie namagnesowaniem) są bardzo małe, ze względu na ich małe rozmiary. W związku z tym w pod wpływem pola magnetycznego zmieniają co najwyżej orientację, nie mogą się przemieszczać na makroskopowe odległości. Dopiero ich agregacja, powodowana zewnętrznym polem wskutek uzyskania momentu magnetycznego, może powodować ich



bardziej znaczące przemieszczanie na odległości porównywalne z rozmiarem bieguna magnezu trwałego. Nawisem mówiąc, tworzenia agregatów tych cząstek pod wpływem zewnętrznego pola magnetycznego, przy próbie sterowania ich przemieszczeniem w organizmie, mogłoby mieć bardzo niekorzystne konsekwencje.

### 3. Ocena dorobku naukowego i dydaktycznego

Habilitantka studiowała na Wydziale Chemii UMK, broniąc w 2002 roku pracę magisterską: *Synteza  $\alpha$ -metylo-p-dihydroksyborylofenyloalaniny*.

W 2002 roku rozpoczyna studia doktoranckie na Wydziale Chemii UMK, które kończy w 2009 roku broniąc pracę doktorską: *Synteza analogów 4-dihydroksyborylofenyloalaniny* (promotor Prof. dr hab. Marek Zaidlewicz).

Już w czasie studiów doktoranckich podejmuje w 2006 roku pracę w Katedrze i Zakładzie Chemii Organicznej, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, UMK, na stanowisku asystenta. Od 2010 roku zostaje zatrudniona na stanowisku asystenta w Katedrze Chemii Biomedycznej i Polimerów, Wydział Chemii UMK, a od 2012 roku do tej pory na etacie adiunkta.

Po doktoracie kandydatka rozwija intensywną działalność naukową we współpracy z ośrodkami krajowymi i zagranicznymi uzyskując wiele wyników o dużym znaczeniu poznawczym oraz istotnym potencjałem aplikacyjnym. Prowadzi min. współpracę z zespołem prof. dr hab. Michała Marszałła (Katedra i Zakład Chemii Leków, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy) obejmującą zastosowanie cząstek magnetycznych w analizie farmaceutycznej, a także jako nośników biokatalizatorów. Efektem tej współpracy są liczne publikacje oraz patent PL nr 227525.

Habilitantka prowadzi również efektywną współpracę z zespołem prof. dr hab. Tomasza Goślińskiego (Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu) w dziedzinie syntezy związków fotoaktywnych. Od roku 2018 współpracuj z dr Emilią Piosik i prof. dr hab. Tomaszem Martyńskim z Wydziału Inżynierii Materiałowej i Fizyki Technicznej, Instytutu Badań Materiałowych i Inżynierii Kwantowej Politechniki Poznańskiej. Wspólne prace badawcze dotyczą

oddziaływań cząstek magnetycznych pokrywanych polisacharydami z modelowymi błonami biologicznymi.

Prowadzi też intensywną współpracę z ośrodkami zagranicznymi, min. z zespołem prof. I. van der Heydena (Department of Analytical Chemistry, Applied Chemometrics and Molecular Modelling Vrije Universiteit Brussel) prowadząc wspólne badania dotyczące stereoselektywnej estryfikację racemicznego flurbiprofenu oraz z prof. Gudmundurem G. Haraldssonem (Science Institute University of Iceland) dotyczące reakcji katalizowanych lipazą *Candida Antarctica* w formie wolnej oraz immobilizowanej na nośnikach.

Całkowity dorobek naukowy dr Marty Ziegler- Borowskiej jest znaczący zarówno w aspekcie ilościowym, jak również jakościowym. Opublikowała sumarycznie 42 prace naukowe w czasopismach z listy JCR o wysokim wskaźniku cytowania, wszystkie po uzyskaniu stopnia doktora (baza Scopus). Sumaryczna liczba cytowań tych publikacji bez autocytowań wynosi 537, a wskaźnik H dla całości dorobku naukowego wynosi 14 (baza Scopus, stan na dzień 7.10.2022). Jest współautorką czterech rozdziałów w monografiach krajowych oraz trzech zgłoszeń patentowych krajowych.

Była po doktoracie autorką lub współautorką 48 wystąpień ustnych (w tym dwa wykłady) na konferencjach naukowych oraz 83 prezentacji posterowych.

Była recenzentem 121 artykułów m.in. *Applied Surface Science*, *ACS Biomaterials*, *Carbohydrates*, (łącznie w 35 czasopismach).

Odbyła dwa krótkoterminowe staże naukowe:

- listopad 2015 - miesięczny staż naukowy w Katedrze Chemii Organicznej Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Lublinie.
- 28 lipca 2022 do 10 sierpnia 2022 - dwutygodniowy staż naukowy w Department of Pharmaceutical Chemistry and Drug Analysis, Faculty of Pharmacy in Hradec Kralove, pod kierunkiem Prof. dr hab. Petra Zimcika.

Działalność dydaktyczna i popularyzatorska dr Marty Ziegler-Borowskiej jest imponująca, wskazując na wielkie zamiłowanie i szczególne uzdolnienia habilitantki w tych istotnych obszarach aktywności naukowej.



Prowadziła szereg wykładów i zajęć praktycznych (laboratoriów) dla studentów kierunku Chemia Medyczna i Chemia Kosmetyczna. Tematyka wykładów dotyczyła bardzo zróżnicowanej gamy zagadnień, min. elementów chemii farmaceutycznej, chemii polimerów, chemii ogólnej, organicznej i analitycznej, fotochemii, a nawet chemii obliczeniowej.

Była promotorem siedemnastu prac magisterskich, dwudziestu pięciu prac licencjackich oraz promotorem pomocniczym pracy doktorskiej D. Chełminiak-Dudkiewicz: *Struktura i właściwości nowych nanocząstek magnetycznych z powłokami polimerowymi jako potencjalnych nośników w katalizie*, obronionej z wyróżnieniem w 2017 roku. Obecnie jest promotorem pomocniczym pięciu doktorantów: mgr K. Węgrzynowskiej-Drzymalskiej, mgr K. Mylkie, mgr P. Nowaka, mgr A. Smolarkiewicz-Wyczachowskiej oraz mgr P. Maćczaka (doktorat wdrożeniowy).

Prowadziła opiekę naukową nad stażystami krajowymi i zagranicznymi w ramach programu Erasmus plus oraz w ramach projektu Interdyscyplinarne Studia Doktoranckie NanoBioTech 1.05.2021-31.07.2021.

W latach 2017-2020 pełniła funkcję przewodniczącej „Rady Młodych” powołanej przez Dziekana Wydziału Chemii w celu działań na rzecz promocji Wydziału Chemii i popularyzacji nauki. Od roku 2020 jest członkiem nowego Zespołu ds. Promocji i Popularyzacji Nauki oraz Rady programowej kierunku Chemia medyczna. Brała czynny udział w organizacji „Drzwi otwartych wydziału Chemii UMK”.

Jeżeli chodzi o działalność organizacyjną habilitantki to należy wspomnieć, że w latach 2011-2018 była członkiem komitetu naukowego Kopernikańskiego Seminarium Doktoranckiego, a od 2019 roku członkiem Polskiego Towarzystwa Chemii Medycznej. Była kierownikiem projektu badawczego SONATA 8 NCN (w latach 2015-2019), głównym wykonawcą w dwóch projektach OPUS 7, 8 NCN (w latach 2014-2018 oraz 2015-2018), wykonawcą w projekcie MNiSZW Iuventus Plus (lata 2013-2015), w projekcie MON (lata 2018-2022) oraz w projekcie KBN (w latach 2001-2003).

Prowadzi efektywną współpracę z sektorem gospodarczym min. z firmą „Ekomer” zajmującą się recyklingiem tworzyw sztucznych polegającą na wdrażaniu innowacji procesowych, z firmą „Sorimex Sp. z o.o.” będącą wiodącym producentem wyrobów



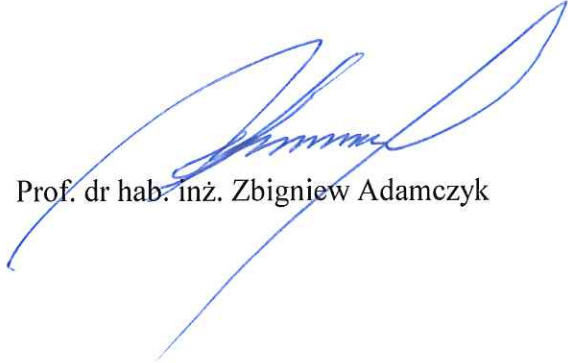
medycznych oraz z firmą FFMED sp. z o.o. z Kętrzyna produkującą wyroby medyczne i środki opatrunkowe

#### **4. Wniosek końcowy**

Podsumowując powyższą opinię można stwierdzić, że dorobek naukowy dr Marty Ziegler-Borowskiej jest znaczący zarówno w aspekcie ilościowym, jak również jakościowym. Kandydatka opublikowała sumarycznie 42 prac naukowych w czasopismach z listy JCR o wysokim wskaźniku cytowania, wszystkie po uzyskaniu stopnia doktora. Sumaryczna liczba cytowań tych publikacji (bez autocytowań) wynosi 537, a wskaźnik H dla całości dorobku naukowego wynosi 14. Uczestniczyła w licznych konferencjach naukowych, była autorka lub współautorką 48 wystąpień ustnych. Prowadzi długoletnią, efektywną współpracę z ośrodkami naukowymi w kraju i zagranicą. Może się również wykazać bardzo znaczącym dorobkiem dydaktycznym i organizacyjnym.

Wyniki badań uzyskane w pracach przedstawionych jako osiągnięcie stanowią znaczący i oryginalny wkład do dziedziny nauk chemicznych, w dyscyplinie chemia.

Uwzględniając te fakty, można stwierdzić, że dorobek naukowy, jak również osiągnięcia dydaktyczne i organizacyjne dr Marty Ziegler-Borowskiej spełniają wymogi Ustawy o Stopniach i Tytule Naukowym. W związku z tym wnioskuje o dopuszczeniu kandydatki do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych, w dyscyplinie nauki chemiczne.



Prof. dr hab. inż. Zbigniew Adamczyk