

Kielce, 2.02.2024

Dr hab. Michał Arabski  
Zakład Biologii Medycznej  
Wydział Nauk Ścisłych i Przyrodniczych  
Uniwersytet Jan Kochanowskiego w Kielcach

OCENA OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO I DOROBKU NAUKOWEGO DR SYLWI  
MICHLEWSKIEJ UBIEGAJĄCEJ SIĘ O NADANIE STOPNIA DOKTORA  
HABILITOWANEGO W DZIEDZINIE NAUK ŚCISŁYCH I PRZYRODNICZYCH  
W DYSCYPLINIE NAUK BIOLOGICZNYCH

Niniejsza recenzja została przygotowana w oparciu o następujące materiały:

- autoreferat zawierający życiorys, opis osiągnięcia naukowego i omówienie prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego, pozostałe osiągnięcia naukowe, informacje o aktywności naukowej, osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych i popularyzujących naukę;
- wykaz osiągnięć naukowych z analizą bibliometryczną;
- kopie prac stanowiących szczególne osiągnięcie naukowe wraz z oświadczeniami współautorów;
- wybrane prace z dorobku naukowego.

**Dorobek naukowy Habilitantki**

Pani dr S. Michlewska jest absolwentką kierunku biologia w zakresie biologii doświadczalnej Uniwersytetu Łódzkiego, gdzie 21.01.2020 uzyskała stopień doktora w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki biologiczne, specjalność biofizyka medyczna. Stopień ten został Jej nadany na podstawie rozprawy doktorskiej *Przeciwnowotworowe właściwość dendrymerów zawierających ruten*. Habilitantka jest zatrudniona na Uniwersytecie Łódzkim od 2001 roku, obecnie na stanowisku adiunkta badawczego w Pracowni Obrazowania Mikroskopowego i Specjalistycznych Technik Biologicznych.

*Dane bibliometryczne (według WoS)*

liczba publikacji: 69

liczba cytowań (bez autocytowań): 444

indeks Hirscha wg. *Web of Science* wynosi: 13

Habilitantka jest sumarycznie współautorem 66 (IF co najmniej 309,966) publikacji naukowych w prestiżowych czasopismach z listy JCR, z czego przed doktoratem 13 prac (IF 51,931). W okresie po uzyskaniu stopnia doktora tj. 2020 roku znacząco zwiększyła swój dorobek publikacyjny nie tylko pod kątem ilościowy lecz również prestiżu czasopism, co świadczy o bardzo intensywnej aktywności naukowej, szerokim zakresie współpracy naukowej i skuteczności publikacyjnej biorąc pod uwagę krótki, bo ok. 3 letni okres jej działalności. W okresie po uzyskaniu stopnia doktora Habilitantka jest współautorem 53 publikacji z listy JCR tzn. 47 wykazanych we wniosku + 6 według bazy WoS za lata 2023/2024. Ponadto, Habilitantka jest współautorem 39 doniesień konferencyjnych, głównie o zasięgu międzynarodowym, w tym 19 po uzyskaniu stopnia doktora.

Istotnym aspektem oceny aktywności naukowej Habilitantki jest jej aktywny udział w pracach zespołów badawczych realizujących projekty naukowe (7) finansowane zarówno w ramach środków krajowych (NAWA, NCN, MNiSW), jak również zagranicznych (HORIZON 2020), obejmując cały okres Jej działalności naukowej. W projektach tych Habilitantka pełniła funkcję kierownika (2), głównego wykonawcy (1) lub wykonawcy (4). W okresie po uzyskaniu stopnia doktora pełniła funkcję głównego wykonawcy w Polsko-Słowacki bilateralnym projekcie finansowany przez Narodową Agencję Wymiany Akademicki. Obecnie jest w trakcie realizacji trzech projektów tj. Miniatura NCN, gdzie pełni funkcję kierownika, NCN BEETHOVEN LIFE-I *Nowe polimerowe nanocząstki do przenoszenia kwasów nukleinowych w leczeniu chorób płuc - synteza, analiza toksykologiczna i ocena biologiczno-terapeutyczna* pełniąc funkcję wykonawcy oraz kierownika zadania badawczego *Metalodendrimery zawierające atomy miedzi, jako potencjalne nanonośniki terapeutycznego siRNA w leczeniu nowotworu wątroby* w ramach Programu Inicjatywa Doskonałości – Uczelnia Badawcza (IDUB). Na podkreślenie zasługuje udział Habilitantki przed uzyskaniem stopnia doktora w dwóch projektach europejskich HORIZON 2020 tj. VACTRAIN oraz NANOGENE realizowanych w ramach szerokiej współpracy międzynarodowej z ośrodkami naukowymi we Francji, Rosji, Białorusi, Hiszpanii, Szwecji, Ukrainy oraz Łotwy.

Habilitantka swoją dotychczasową działalność naukową realizowała w ramach szerokiej współpracy naukowej ze specjalistami reprezentującymi przede wszystkim zagraniczne ośrodki naukowe. Odbyła 5 staży naukowych, w tym 2 po uzyskaniu stopnia doktora, tj. Uniwersytet Komeńskiego w

Bratysławie (14+15 dni), Latvian Biomedical Research and Study Centre w Rydze (14 dni), Białoruska Akademia Nauk w Mińsku (30 dni), Rīga Stradiņš University w Rydze (14 dni). Prowadziła badania w ramach międzynarodowej i krajowej współpracy naukowej udokumentowanej wspólnymi projektami, publikacjami naukowymi i/lub aktywnym udziałem w konferencjach naukowych. Działalność ta związana jest m in. z Jej głównym osiągnięciem naukowym i prowadzona była we współpracy z Universidad de Alcalá w Hiszpanii, Comenius University of Bratislava w Słowacji, University in Ústí nad Labem w Czechach, University of Athens w Grecji, National Academy of Sciences of Belarus, Euromed Research Center w Maroku oraz University of Leipzig w Niemczech. Ponadto współpracuje naukowo z krajowymi ośrodkami naukowymi tj. Uniwersytetem Medycznym w Łodzi oraz Politechniką Łódzką.

### **Ocena głównego osiągnięcia naukowego**

Na główne osiągnięcie naukowe Habilitantki pt. *Karbokrzemowe metalodendrymery z rutenem i miedzią jako nośniki leków i proapoptotycznego siRNA do komórek nowotworowych* składa się cykl spójnych tematycznie 6 prac o sumarycznym IF wynoszącym 35,875 opublikowanych w prestiżowych czasopismach znajdujących się w bazie JCR (*Biomolecules*, *Dalton Transactions*, *International Journal of Pharmaceutics.*, *Colloids and Surface B*, *Pharmaceutics*, *International Journal of Molecular Sciences*) w latach 2019-2023. Należy podkreślić, że prace te były cytowane aż 45 razy (według bazy *Web of Science*) biorąc pod uwagę krótki okres czasowy od opublikowania wyników badań. Na podstawie analizy SciVal według bazy SCOPUS wartość współczynnika FWCI (znormalizowany wskaźnik cytowań) dla tematyki badawczej związanej z dendrymerami oraz systemami transportu leków tj. związanych m in. z głównym osiągnięciem naukowym Habilitantki wynosi powyżej 1, co wskazuje że prace były cytowane częściej w tej tematyce niż można by oczekiwać na podstawie średniej światowej. Prace m in. opublikowane w *Pharmaceutics* oraz *Biomolecules* wchodzące w skład cyklu publikacji stanowiących główne osiągnięcie naukowe Habilitantki składają się na powyższą analizę.

Spośród 6 publikacji składających się na cykl, Habilitantka jest pierwszym autorem i/lub autorem korespondencyjnym w 4 z nich. W pracach tych Jej udział jest dominujący zarówno pod kątem udziału procentowego jak i merytorycznego i związany jest zarówno ze współudziałem w opracowaniu koncepcji prac, przeprowadzeniem części doświadczalnej oraz opisem i publikacją wyników badań. Wkład Habilitantki w realizację osiągnięcia naukowego wyrażony udziałem w publikację wyników badań jest bardzo szeroki. W 2 pracach tj. opublikowanych w *Pharmaceutics* oraz *International Journal of Molecular Sciences* udział procentowy Habilitantki wynosi odpowiednio 23% i 25% i

związany był z opracowaniem koncepcji i części badawczej pracy, udziału w części doświadczalnej pracy oraz przygotowaniu wyników do publikacji. Prace te były efektem współpracy w ramach pełnionych funkcji Habilitantki jako promotora pomocniczego rozprawy doktorskiej dr Marcina Hołoty oraz opiekuna naukowego nad Natalią Sanz del Olmo z Alaka University w Hiszpanii.

Główne osiągnięcie naukowe dotyczy zastosowania terapeutycznego karbokrzemowych dendrymerów zawierających jony rutenu i miedzi w dwóch obszarach. Pierwszy z nich koncentruje się na nanocząstkach jako czynnikach terapeutycznych bezpośrednio oddziałujących na komórki nowotorowe jako wybiórcze wobec nich związki cytotoksyczne. Drugi obszar badań dotyczy zastosowania powyższych metalodendrymerów jako nośników czynników terapeutycznych, w tym siRNA jako element potencjalnej terapii opartej na wyciszaniu ekspresji genu na poziomie translacji.

Pierwsza z publikacji składających się na cykl (*Michlewska S i wsp., Biomolecules 2019 9(9), 411*) jest kontynuacją prac przeprowadzonych w ramach rozprawy doktorskiej Habilitantki i dotyczy analizy cytotoxyczości i biokompatybilności wybiórczego wobec komórek nowotworowych nowego karbokrzemowego dendrymeru CRD13 zawierającego ruten i znakowany FITC. Efektem badań jest wykazanie zachowania wybiórczego efektu cytotoksycznego znakowanego dendrymeru wobec komórek nowotworowych z charakterystyką transportu wewnątrzkomórkowego, dzięki obecności sondy fluorescencyjnej. Przedstawiony model badawczy stanowi interesujące podejście badawcze w kontekście badania cytotoxyczości metalodendrymerów, pozwalający na ocenę zarówno ich działania jak również śledzenie migracji w obrębie komórki i wnioskowania dotyczącego mechanizmów działania.

W drugiej publikacji składającej się na cykl (*Michlewska S I wsp., Dalton Trans. 2021 50(27):9500-9511*), Habilitantka przedstawiła nanosystem oparty na dendrytycznym szkielecie mogący modulować rozpuszczalność, biokompatybilność oraz biodostępność leków tj. metalodendrymerów z rutenem i aminopirydynowymi grupami funkcyjnymi skompleksowane z doksorubicyną, metotreksatem lub 5-fluorouracylem. Układ ten analizowano wobec ludzkiej białaczki limfoblastycznej (L1210) i ostrej białaczki promielocytowej (HL-60), wykazując, iż dendrymery z rutenem, zwłaszcza w połączeniu z doksorubicyną i metotreksatem obniżają żywotność komórek nowotworowych linii L1210 i HL-60. Powyższe wyniki analiz stały się podstawą do badań *in vivo* na modelu mysim mającym na celu ocenę metalodendrymeru CRD13, jako nośnika leków przeciwnowotworowych.

W ramach trzeciej publikacji (*Michlewska S i wsp., Int. J. Pharm. 2023;636:122784*) zoptymalizowano parametry biofizyczne powyższego nanosystemu poprzez pomiar średnicy hydrodynamicznej utworzonych kompleksów, określono ich potencjał zeta oraz przeanalizowano je z

wykorzystaniem TEM. Wyniki badań uzyskane na mysim model trzykrotnie negatywnego raka piersi z użyciem CRD13-DOX wykazały, że zastosowany nanosystem spowodował redukcję guza w stosunku do natywnej doksorubicyny, a ruten skumulował się głównie w tkance nowotworowej. Powyższe wyniki badań moim zdaniem stanowią o nowatorskim i praktycznym charakterze osiągnięcia naukowego, gdzie opracowany i szeroko przebadany nanosystem, stanowi kompleksowe podejście o potencjale terapeutycznym. Połączenie czynników bioaktywnych o zróżnicowanych mechanizmach działania może przełożyć się na ich addytywną toksyczność wobec komórek nowotworowych. Zagadnienie to w kontekście CRD13-DOX wymaga dalszych analiz, co podkreśla Habilitantka, uwzględniając niezależny efekt poszczególnych komponentów nanosystemu. Biorąc pod uwagę już wytworzoną nową wiedzę w temacie interakcji czynników cytotoksycznych opartych na przebadanym nanosystemie, mają one ważne znaczenie nie tylko poznawcze, lecz również aplikacyjne.

Rozwinięciem powyższych badań w kontekście zastosowań praktycznych jest opracowanie liposomalnej postaci nanosystemu tj. LLD, co wpłynęło na jego transfekcję (*Michlewska S i wsp., Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 227 (2023) 113371). Wzbogacenie systemu o składnik lipidowy wzmocniło jego efekt cytotoksyczny związany z obecnością metalodendrymeru wobec komórek linii MCF-7.

Kolejna część spójnych badań stanowiących główne osiągnięcie naukowe związana jest z wykorzystaniem karbokrzemowych metalodendrymerów z miedzią jako nośników leków i siRNA. Praca ta, co podkreśla Habilitantka, była efektem pełnionej funkcji tj. promotora pomocniczego pracy doktorskiej dr Marcina Hołoty i przyczyniła się do jej powstania. W pracy *Sanz i wsp., Pharmaceutics* 2020 12(8), 727 wchodzącej w skład cyklu, opracowano dendrymery z miedzią skompleksowane z terapeutycznym siRNA, scharakteryzowano właściwości biofizyczne utworzonego układu oraz w badaniach *in vitro* określono wydajność transfekcji w korelacji z efektem cytotoksycznym. Wykazano efekt ochronny wybranych dendrymerów na degradację nukleolityczną siRNA oraz cytotoksyczny wobec komórek raka piersi MCF-7. Praca ta wpisuje się w aktualną tematykę związaną z obiecującą metodą terapeutyczną, a wśród skutecznych platformy dostarczania siRNA obok lipidów/lipidoidów, koniugatów siRNA, peptydów, polimerów, czy egzosomów wymienia się obecnie dendrymery.

Kolejną publikacją (*Hołota M i wsp., Int. J. Mol. Sci.* 2023 24(4), 4076 ) wchodząca w skład cyklu dotyczy opracowania nanosystemu opartego na metalodendrymerze zawierającym miedź w układzie z doksorubicyną, metotreksatem lub 5-fluorouracylem oraz weryfikacji ich efektów cytotoksycznych, co wykazano wobec komórek nowotworowych linii MCF-7 i HepG2. Jony miedzi

pochodzące z dendrymeru wzmacniały właściwości przeciwnowotworowe całego nanosystemu zależnie od rodzaju i generacji zastosowanego dendrymeru. Badania te są konsekwentnym poszukiwaniem przez Habilitantkę nanosystemów opartych na karbokrzemowych dendrymerach jako nośników leków, co stanowi rozwinięcie tematyki związanej z rutenem, mające istotny wkład w rozwój tego zagadnienia.

Podsumowując tę część badań/osiągnięcia uważam, iż powyższe prace stanowią spójną metodycznie pracę mającą istotny wkład w rozwój nowej wiedzy w zakresie zastosowania metalodendrymerów w obszarze biomedycznym jako czynników terapeutycznych. Na wysoką wartość wyników badań prowadzonych w ramach międzynarodowej współpracy naukowej ma wpływ ich interdyscyplinarny charakter. Osiągnięcie naukowe Habilitantki ma charakter nowatorski związany z wielowątkowością i oryginalnością zastosowań nowych karbokrzemowych dendrymerów zawierających jony rutenu lub miedzi o znaczeniu biomedycznym tj. jako nośniki leków i proapoptotycznego siRNA i stanowi znaczący wkład w rozwój dyscypliny nauki biologiczne.

#### **Ocena pozostałego dorobku naukowego**

Pozostały dorobek Habilitantki dotyczy przede wszystkim tematyki i osiągnięć związanych z nowymi systemami nośnikowymi leków. Badania te dotyczą zastosowania liniowych i rozgałęzionych polimerów polietylenoiminowych modyfikowanych tyrozyną w terapii przeciwnowotworowej oraz ich oddziaływaniem z albuminą, zastosowaniem polimerów jako niewirusowych nanonośników kwasów nukleinowych, charakterystyką biofizyczną i cytotoksyczną polifenolowych dendrymerów z dołączoną resztą kwasu kawowego lub paklitakcelu. Badania te realizowane są w ramach międzynarodowej współpracy Habilitantki finansowanej w ramach projektu NCN BEETHOVEN LIFE 1 oraz w ramach MINIATURA 7, w którym Habilitantka pełni funkcję kierownika. Efektem działalności naukowej Habilitantki w tym obszarze są istotne osiągnięcia naukowe m in. efekt modyfikacji tyrozyną polimerów polietylenoiminowych obniżający ich toksyczność z zachowaniem oddziaływania z błonami komórkowymi, wykazanie iż siRNA tworzy stabilne kompleksy z liniowymi i rozgałęzionymi polimerami polietylenoiminowymi, a polimery te modyfikowane tyrozyną są zdolne do wiązania ludzkiej albuminy, co może mieć wpływ na farmakokinetykę skompleksowanych leków, wykazano właściwości przeciwutleniające polifenolowych dendrymerów z dołączonymi dwiema resztami kwasu kawowego i glikolu polietylenowego oraz zaobserwowano brak zaburzenia struktury drugorzędowej albuminy ludzkiej w obecności dendrymerów polifenolowych. Efektem powyższych prac jest 6 publikacji naukowych z listy JCR, a przedstawione osiągnięcia naukowe stanowią oryginalną i istotną wiedzę związaną z zagadnieniem transportu nośnikowego leków, w tym siRNA.

Kolejny obszar działalności naukowej Habilitantki dotyczy szeroko rozumianej immunologii i wirusologii i jest realizowany w ramach Jej współpracy z zespołami badawczymi Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. W ramach przeprowadzonych i opublikowanych w ramach 4 prac badań zaobserwowano silny efekt prozapalny ludzkiego rinowirusa HRV16 wobec śródbłonek naczyń płucnych, stwierdzono iż IL-33 nasila efekt HRV16 na aktywność zapalną śródbłonek naczyniowego, co może mieć znaczenie w immunopatologii astmy, ponadto HRV16 może zwiększać ekspresję ACE2, DPP4 i AP-N w śródbłonku naczyń płucnych, czego konsekwencją jest zwiększone ryzyko zakażenia ludzkimi koronawirusami, natomiast długoterminowa ekspozycja śródbłonek naczyniowego płuc na HRV może ograniczyć replikację wirusa. Wyniki powyższych prac zostały m in. trzykrotnie opublikowane na łamach wysokopunktowanych czasopism *Allergy* (IF=14,71), co podkreśla wysoki charakter naukowy działalności naukowej prowadzonej przez Habilitantkę. Dodatkowe osiągnięcia naukowe Habilitantki związane są ponadto z charakterystyką podłoża immunologicznego zaburzeń procesu remielinizacji w stwardnieniu rozsianym. Efektem tych badań opublikowanych w ramach 2 prac było m in. określenie roli limfocytów CD49d+CD154+ na dojrzewanie komórek prekursorowych oligodendrocytów, w tym podczas remisji stwardnienia rozsianego. W badaniach nad efektem infekcji wirusem HIV na aktywność neutrofilów obwodowych wykazano korelację zaburzeń kanonicznego szlaku aktywacji komórek NF-κB na ich dysfunkcję, co opublikowano w czasopiśmie *Front. Immunol.* 2021 15;12:682094. Powyższy szlak Habilitantka przeanalizowała również w odpowiedzi na lipopolisacharyd bakteryjny, wykazując swoisty wzór ekspresji genów oraz odpowiedzi immunologicznej, co opublikowano w czasopiśmie *Front. Immunol.* 2022 10;13:906311. Za pracę nad wpływem olejków naturalnych na barierę krew-mózg (*Front. Immunol.* 2022 22;13:932383) Habilitantka została nagrodzona w 2022 roku za najlepszą pracę międzyuczelnianą w ramach współpracy Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z Politechniką Łódzką.

Powyższa aktywność naukowa wskazuje, iż Habilitantka doskonale realizuje się w zespołach badawczych prowadzących badania w szeroko rozumianej dyscyplinie nauki biologiczne, czego efektem są wartościowe wyniki i publikacje naukowe.

Istotnym elementem podsumowującym działalność naukową Habilitantki jest otrzymanie zespołowej nagrody Rektora Uniwersytetu Łódzkiego pierwszego stopnia za cykl publikacji *Właściwości i zastosowania substancji aktywnych biologicznie*.

### **Ocena dorobku dydaktycznego, organizacyjnego i popularyzatorskiego**

Działalność dydaktyczną Habilitantki oceniam pozytywnie i składają się na nią funkcje promotora pomocniczego dwóch prac doktorskich, oraz opieka naukowa nad młodą kadrą naukową z partnerskich

ośrodków badawczych, co stanowi istotny element tej aktywności. Kluczowy element zaangażowania Habilitantki w promocję oferty kształcenia w ramach współpracy UŁ z instytucjami zewnętrznymi, rozwój kadr oraz mobilności naukowej stanowi Jej udział w trzech wyjazdach szkoleniowych w ramach programu *Erasmus+* na UTAD Uniwersytet w Portugalii, UCO Kordoba oraz Barcelonie w Hiszpanii. Na szeroką działalność popularyzatorską Habilitantki składają się warsztaty edukacyjne dla uczniów liceów w ramach działania *Uniwersytet Zawsze Otwarty* oraz programu *IKB – Instytut Kreatywnej Biologii*, specjalistyczne warsztaty *Zastosowanie mikroskopii konfokalnej w badaniach mikrobiologicznych, biotechnologicznych, mykologicznych i parazytologicznych* zorganizowane na Wydziale Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Łódzkiego, wykłady w ramach Nocy Biologów, Studenckiego Towarzystwa Naukowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi oraz w ramach VIII Ogólnopolskiej Konferencji Nauk o Życiu BIOOPEN. Na działalność organizacyjną składa się funkcja członka Komitetu Organizacyjnego wydarzenia Noc Biologów.

Habilitantka pełniła funkcję recenzenta 6 publikacji naukowych z listy JCR oraz redaktora wydania specjalnego *Pharmaceutical Applications of Dendrimers in Cancer Therapy* w czasopiśmie *Pharmaceutics*.

### **Wniosek końcowy**

Osiągnięcia Pani dr Sylwii Michlewskiej przedstawione jako podstawa do nadania stopnia doktora habilitowanego oceniam pozytywnie i w mojej ocenie spełniają wymogi ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t. j. Dz. U. z 2023 poz. 742 ze zm., dalej: p.s.w.n). Na podstawie tej opinii stawiam wniosek do Komisji Uniwersytetu Łódzkiego do spraw stopni naukowych w dyscyplinie nauki biologiczne o podjęcie uchwały o nadaniu Pani dr Sylwii Michlewskiej stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki biologiczne.

dr hab. Michał Arabski  
Uniwersytet Jana Kochańskiego  
w Kielcach

Kielce, 2.02.2024