



Poznań, 03.02.2024 r.

dr hab. Radosław Mrówczyński, prof. UAM
Wydział Chemii UAM
ul. Uniwersytetu Poznańskiego 8
61-614 Poznań
www.antlab.amu.edu.pl

Recenzja osiągnięcia habilitacyjnego oraz ocena dorobku naukowego pani dr Sylwii Michlewskiej w związku z wnioskiem o przeprowadzenie postępowania o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dyscyplinie nauki biologiczne na podstawie osiągnięcia naukowego pt. „Karbokrzemowe metalodendrymery z rutenem i miedzią jako nośniki leków i proapoptycznego siRNA do komórek nowotworowych”

Niniejszą recenzję opieram na przekazanej dokumentacji, która wpłynęła do mnie w dniu 11.12.2023 r. drogą mailową oraz w dniu 16.01.2024 r. w formie papierowej. W skład otrzymanej dokumentacji wchodzi wniosek habilitantki do Rady Doskonałości Naukowej, autoreferat, wykaz osiągnięć wchodzących w skład cyklu habilitacyjnego wraz z kopiami publikacji oraz oświadczenia współautorów i listy referencyjne wystawione przez współpracowników pani dr Sylwii Michlewskiej.

1. Sylwetka kandydatki

Według przekazanych dokumentów w latach 2001-2010 pani dr Sylwia Michlewska pracowała na stanowisku naukowo-technicznym w Katedrze Cytologii i Cytochemii Roślin UŁ. Habilitantka ukończyła studia magisterskie na Uniwersytecie Łódzkim na Wydziale Biologii i Ochrony Środowiska w 2009 roku, a następnie kontynuowała pracę na UŁ na stanowisku specjalista-biolog w Pracowni Mikroskopii Elektronowej. Od roku 2014 aż do 2022 zatrudniona była w Pracowni Obrazowania Mikroskopowego i Specjalistycznych Technik Biologicznych. Pracując na stanowisku specjalisty, uzyskała



stopień doktora w dyscyplinie nauki biologiczne w roku 2020 za pracę doktorską zatytułowaną „Przeciwnowotworowe właściwości dendrymerów zawierających ruten” wykonaną pod opieką prof. dr hab. Maksima Ionov’a. Od roku 2022 habilitantka zatrudniona jest na stanowisku adiunkta badawczego w tej samej pracowni, w której przygotowała pracę doktorską.

Na naukowy dorobek dr. Sylwii Michlewskiej przed uzyskaniem stopnia doktora składa się 13 artykułów, które ukazały się w renomowanych czasopismach o międzynarodowym zasięgu. W większości z nich habilitantka jest jednym ze współautorów. Spośród tych 13 artykułów 4 dotyczyły jej tematyki doktorskiej. W tych publikacjach dr S. Michlewska w trzech artykułach jest pierwszym autorem, a w jednym jest jednym ze współautorów. Na tym etapie widać, że jej działalność naukowa mocno związana była z osobą promotora oraz prof. M. Bryszewskiej i prof. F.J de la Mat’y. Dorobek ten można by uznać za imponujący, choć wydaje się, że w większości związany było on z pracą habilitantki na stanowiskach naukowo-technicznym i specjalistycznym w pracowniach UŁ dzięki, którym miał przestrzeń do współpracy i nie odczuwała administracyjnej presji czasu, co do przygotowania pracy doktorskiej. Pani dr Sylwia Michlewska była także w tym okresie współautorką 20 doniesień konferencyjnych na wydarzeniach o zasięgu krajowym i międzynarodowym ale tylko w trzech jest pierwszym autorem i tylko raz wygłosiła wykład podczas konferencji. Oczywiście jak na czas ”przed doktorem” była to ogromna liczba wystąpień konferencyjnych pokazująca szeroką współpracę ówczesnej doktorantki. Niestety ten sam trend utrzymał się po uzyskaniu stopnia doktora. habilitantka był współautorką 19 doniesień konferencyjnych, ale wystąpienia ustne miała zaledwie w dwóch przypadkach i to podczas konferencji raczej o ograniczonym wpływie na środowisko naukowe, jak konferencja doktorantów czy spotkanie grupy COST.

Istotne przyspieszenie kariery naukowej habilitantki obserwuje się po uzyskaniu- przez nią stopnia doktora, o czym świadczy złożenie wniosku habilitacyjnego w zaledwie trzy lata po uzyskaniu stopnia doktora. W tej części recenzji zwracam uwagę na pewną



nieściłości w dorobku naukowym umownie nazwanym „przed doktoratem” i „po doktoracie”. Dr Sylwia Michlewska otrzymała stopień doktora w 2020 roku, a w dokumentacji jako dorobek „podoktorski” podaje prace z 2019 roku. Rozumiem, że chodzi tu o artykuły, które przygotowała przy współpracy z różnymi grupami naukowymi, ale nie wchodziły w skład jej pracy doktorskiej. Pani dr S. Michlewska pisze też w autoreferacie o problemach z obroną pracy doktorskiej w związku pandemią COVID-19, stąd zapewne te przesunięcia w datach. Biorąc pod uwagę, że w latach 2019-2023 (lata pracy „po doktoracie”) habilitantka opublikowała 41 prac naukowych, jest to wynik godny pochwały i pokazujący duże zaangażowanie w prowadzone badania i współpracy naukowe. Ponadto, do tej liczby należy dodać 6 publikacji wchodzących w skład ocenianego osiągnięcia, o którym mowa będzie w dalszej części recenzji. Nie sposób nie zauważyć, że tematyka prowadzonych badań przedstawiona w dorobku spoza cyklu habilitacyjnego w dużej mierze koreluje z tą przedawnioną w cyklu habilitacyjnym, a w tych publikacjach jako główni autorzy występują prof. M. Bryszewska oraz prof. M. Ionov’a. W pozostałych publikacjach będących efektem współpracy dr Michlewskiej rolę wiodących autorów pełnią inni autorzy niż habilitantka, którzy to nadali ton prowadzonym badaniom i zaprosili do współpracy dr Michlewską. W tym miejscu muszę zauważyć, że dorobek habilitantki jest mocno niezrównoważony. To, co powinno wyróżniać przyszłego samodzielnego pracownika to umiejętność budowania tematyki badawczej i samodzielne proponowanie nowych kierunków badań, czego efektem powinny być publikacje, w których to samodzielny pracownik pełni, zgodnie z przyjętym zwyczajem, rolę autora wiodącego, czyli korespondencyjnego lub pierwszego. Niestety na 46 prac naukowych z okresu podoktorskiego zaledwie w pięciu habilitantka pełni rolę autora wiodącego. Świadczy to w mojej ocenie o nieumiejętnym rozkładaniu akcentów w budowaniu dorobku naukowego przyszłego samodzielnego pracownika nauki.

Na uwagę w dorobku dr Sylwii Michlewskiej, zarówno „przed” jak i „podoktorskim”, zasługuje udział w grantach krajowych oraz finansowanych ze środków europejskich.



Łącznie habilitantka pełniła rolę wykonawcy w 5 projektach. Choć konkurencja o granty jest ogromna, a współczynnik sukcesu jest naprawdę niski, trudno jest oczekiwać, aby każdy samodzielny pracownik nauki miał w swoim dorobku grant. Jedną z ról przyszłego doktorat habilitowanego jest budowanie zespołu naukowego. Ten w naszych warunkach prowadzenia działalności naukowej w większości budowany jest w oparciu o środki zewnętrzne, a praca z ludźmi budującymi zespół pozwala nabyć i udoskonalić kompetencje „miękkie” tak istotne na dalszych etapach kariery naukowej. Niestety grant Miniatura, ostatnio przyznany dr Sylwii Michlewskiej z Narodowego Centrum Nauki, nie pozwala na zbudowanie zespołu i naukę tych kompetencji. Pani dr Sylwia Michlewska wskazuje też, że kieruje projektem finansowanym z Projektu IDUB UŁ. Jest to istotne dla prowadzonych badań habilitantki i wskazuje na jej aktywności w poszukiwaniu funduszy, ale trudno przypisać temu projektowi rangę grantu z NCN, NCBiR czy agencji europejskiej.

Pani dr Sylwia Michlewska aktywnie uczestniczyła w badaniach w jednostkach zagranicznych na Słowacji, na Łotwie, w Hiszpanii i na Białorusi. Niestety były to wyjazdy krótkoterminowe maksymalnie 14-15 dniowe, a część z nich miał charakter szkoleniowy lub wizyty roboczej w partnerski zespołach. Szkoda, że w dorobku habilitantki nie ma długoterminowego stażu podoktorskiego, który pomógłby jej na spojrzenie na swoje badania z innej perspektyw oraz poszerzyć warsztat badawczy. Pani dr Sylwia Michlewska odnosi sukcesy w tworzeniu współpracy międzynarodowej i krajowej. Praktycznie każda jej współpraca z zagranicznymi ośrodkami naukowymi zakończyła się publikacją. Dotychczas Pani doktor publikowała prace w czasopismach o zasięgu międzynarodowym we współpracy z zespołami z Czech, Białorusi, Niemiec Grecji czy Hiszpanii ale również z zespołami z Łodzi i Wrocławia.

2. Ocena osiągnięcia naukowego

Przedstawiony cykl habilitacyjny składa się z 6 publikacji, które są spójnie tematycznie i dotyczą zastosowania dendrymerów karbokrzemowych jako nośników leków. Prace



habilitantki zostały opublikowane w czasopismach, o zasięgu międzynarodowym z listy JCR. 5 z tych prac zostały wydane w czasopismach o współczynniku wpływu (Impact Factor) wynoszącym około 6, takich jak *Biomolecules*, *International Journal of Pharmaceutics*, *Colloids Surf. B*, *Pharmaceutics* i *Int. J. Mol. Sci.* Praca numer 2 ukazały się w *Dalton Trans.* o IF= 4,569. Są to czasopisma o uznanej renomie na polu biomedycznym i nanomedycyny, a te z grupy MDPI rosną w siłę i przyciągają, coraz większą rzeszę autorów. Dyskusja o tym, czy czasopisma z MDPI należą do tzw. drapieżnych nie należy do zakresu niniejszej recenzji a przynależność czasopisma do danej grupy wydawniczej nie jest brana do oceny osiągnięcia naukowego i sylwetki habilitantki. Nadmienię jedynie, że w prezentowanym cyklu 3 z 6 publikacji ukazały się w czasopismach z wydawnictwa MDPI. Trudno nie zauważyć, że pozostała część dorobku habilitantki w znacznej mierze również opiera się na publikacjach wydanych w czasopismach od tego wydawcy.

W tej części recenzji przytoczę po krótko główne treści publikacji wchodzących w skład cyklu habilitacyjnego. Ponieważ przeszły one proces recenzji odstąpię od merytorycznej oceny publikacji, a przedstawię swoją opinię na temat znaczącego ich wpływu na dyscyplinę naukową nauk biologicznych.

W pracy numer 1 przedstawiono syntezę i właściwości przeciwnowotworowe dendrymeru CRD-13 mającego w swojej strukturze zarówno kompleks z Ru jak i barwnik fluorescencyjny FITC. Otrzymany materiał wykazywał właściwości przeciwnowotworowe względem linii komórkowych HL-60 i 1301 oraz pozwalał na jednoczesne wykorzystanie go jako znacznika fluorescencyjnego i ocenę internalizacji dendrymeru stosując mikroskopię konfokalną. Pani dr Sylwia Michlewska pisze w swoim autoreferacie, że jej celem (w pracy numer 1) „było zbadanie związku CRD13-FITC i porównanie jego cech z wcześniej wyselekcjonowanymi dendrymerami.”. Jest to stwierdzenie nieprecyzyjne i bardzo ogólnikowe. Ponadto w pracy numer 1 nacisk położono na syntezę i analizę strukturalną dendrymerów sfunkcjonalizowanych znacznikiem FITC. Z badań biologicznych należy zauważyć jedynie ocenę wpływu



dendrymeru CRD-13 na żywotność 2 typów linii komórkowych oraz dobranie jako kontroli komórek prawidłowych. Pani dr Sywia Michlewska odnosi się także do pracy opublikowanej w *Futer.Med Chem.* będącej podstawą jej pracy doktorskiej. Jest to praca dużo obszerniejsza niż publikacja numer 1, gdzie szczegółowo zbadano aktywność biologiczną i mechanizm działań dendrymeru CRD-13. Zatem w publikacji numer 1 elementem nowości jest synteza nowego dendrymeru i jego charakterystyka oraz możliwość śledzenia go w komórkach za pomocą mikroskopii konfokalnej. Niemniej jednak nie są to wyniki, które znacząco przyczyniałyby się do rozwoju nauk biologicznych.

W pracy numer 2 wykazano, że dendrymery z jonami Ru mogą enkapsulować leki przeciwnowotworowe, takie jak DOX, 5-FU czy MTX i określono rozmiar otrzymanych kompleksów a także zbadano ich aktywności przeciwnowotworową w warunkach *in vitro* na dwóch liniach komórkowych białaczki limfoblastycznej i promielocytowej.

Aktywność antynowotworowa materiałów przedstawionych w publikacji numer 2 została sprawdzona w warunkach *in vivo* na modelu mysim (Publikacja numer 3). Przeprowadzone eksperymenty wykazały, że to właśnie dendrymer CRD-13 wykazał najwyższą skuteczność przeciwnowotworową, ponieważ po jego podaniu obserwowano największe zmniejszenie rozmiaru guza, a nie jak można by się spodziewać dla kompleksu dendrymer/lek.

W publikacji numer 4 pokazano wbudowanie dendrymeru CRD13-FITC w liposomy. Jest to ciekawe podejście mające na celu zwiększanie internalizacji dendrymeru. W pracy przedstawiono dwa podejścia syntetyczne do przygotowania materiałów nazwane metoda hydrofilową i hydrofobową. Internalizację wytworzonych materiałów oceniono stosując mikroskopię konfokalną. Szkoda, że jako kontroli nie wykorzystano samego dendrymeru a jedynie liposomy bez dendrymeru.

W pracy numer 5 autorzy przedstawili dendrymery karbokrzemowe modyfikowane jonami miedzi zdolne do kompleksowania siRNA i jego transportu do komórek MCF-7. Pomysł wykorzystania karbodendrymerów zawierających jony miedzi jako



wielozadaniowych nośników został rozszerzony i omówiony w publikacji numer 6. W przedstawionym artykule dendrymery wykorzystano do enkapsulacji leków przeciwnowotworowych takich jak DOX, 5-FU czy MTX. Artykuł ten prezentuje wyniki szeregu analiz biologicznych w celu poznania właściwości przeciwnowotworowych otrzymanych materiałów, co zostało przeprowadzone na komórkach HEPG2 oraz MCF-7, generowania reaktywnych form tlenu w komórkach rakowych oraz zbadania zmian potencjału błony mitochondrialnej. Przeprowadzono także badania nad internalizacją dendrymerów z lekami stosując mikroskopię konfokalną. Dodatkowo przeprowadzono analizę cyklu komórkowego i wyznaczono mechanizm umierania komórek nowotworowych inkubowanych z modyfikowanymi dendrymerami. Choć w pracy tej jest duży nacisk na analizy biologiczne, to trudno nie zauważyć, że koncepcja ta jest zbliżona do badań przedstawionych w publikacji numer 2, w której dendrymery z Ru a nie z Cu modyfikowano lekami cytostatycznymi. Należy jednak zaznaczyć, że artykuł numer 2 nie przedstawiał wyników badań szerokiej analizy biologicznej, jak to ma miejsce w przypadku artykułu numer 6.

Zgodnie z przedstawioną dokumentacją pani doktor Sylwia Michlewska deklaruje, że w prawie wszystkich publikacjach wchodzących w skład osiągnięcia habilitacyjnego pełniła wiodącą rolę jako autor tzw. pierwszy i/lub korespondencyjny. Przedstawione publikacje 1-6 są wieloautorskie, co jest rzeczą naturalną w pracach interdyscyplinarnych, w których trudno jest ocenić indywidualny wkład poszczególnych autorów i ważyć jego znaczenie. W tym miejscu muszę zwrócić uwagę na fakt, że zdeklarowany wkład habilitantki w powstawanie publikacji jest niejasny i opisany w taki sposób, który uniemożliwia mi jednoznacznie zidentyfikowanie wkładu habilitantki, zwłaszcza w działania eksperymentalne. Trudno także zidentyfikować to, co ma być głównym osiągnięciem habilitantki i jakie działania i wyniki uzyskane przez habilitantkę wywarły wpływ na rozwój nauk biologicznych. Pani dr S. Michlewska oprócz opisanego swojego wkładu podaje także swój udział procentowy, chcąc podkreślić jej wiodącą rolę w powstawaniu publikacji. Widzę tutaj duży problem z szacowaniem



wagi swoich dokonań. W Publikacji numer 1, w której habilitantka deklaruje swój udział procentowy w powstanie publikacji na poziomie 60%. To znaczy, że do „podziału” zostało 40% na 9 współautorów, co daje nam 4,44% na autora przy założeniu równego udziału. Jest to wartość poniżej 5% i może to świadczyć o mocno dyskusyjnym udziale pozostałych autorów bądź o przeszacowaniu wkładu Habilitantki w powstanie publikacji. W publikacji numer 2 habilitantka ocenia swój udział na 65%. Dzieląc pozostałe udziały przez liczbę współautorów uzyskujemy 3,88%. W publikacji numer 3 mamy sytuację podobną gdzie na każdego współautora przypada po 3,1%. W pracy numer 4 to 3,2%. Jednak największe kontrowersje w mojej ocenie stanowią prace 5 i 6 opublikowane odpowiednio w czasopiśmie *Pharmaceutics* oraz *Int. J. Mol. Scie.*, w których to habilitantka deklaruje swoje udziały po ~ 25% i nie pełni ona roli autora wiodącego.

W publikacji numer 5 jest na miejscu 3, a w publikacji numer 6 na miejscu 2 i dzieli pozycję pierwszego autora z doktorantem, którego była promotorem pomocniczym. Habilitantka wprost pisze, że prace te mają stanowić podstawę do nadania stopnia doktora panu mgr Marcinowi Hołocie, co wg. bazy OPI miało miejsce w dniu 19.12.2023 roku. Patrząc na sposób opisanego wkładu w formie „wykonałam część doświadczeń i wraz z doktorantem mgr Marcinem Hołotą interpretowaliśmy, a także opracowaliśmy uzyskane wyniki, przygotowaliśmy ryciny i napisaliśmy manuskrypt” nie potrafię stwierdzić, co zrobiła habilitantka i jaka część pracy została wykorzystana do doktoratu pana mgr M. Hołty, a co ma stanowić podstawę nadania stopnia doktora habilitowanego pani dr S. Michlewskiej. Stąd moje wątpliwości, co do zasadności wykorzystania tych publikacji w cyklu habilitacyjnym. Zwracam uwagę, że wszystkie prace mają tak niejasno opisany wkład habilitantki, że uniemożliwia to zidentyfikowanie, za które analizy odpowiadała habilitantka i jakie było ich znaczenie dla powstałych publikacji oraz, które osiągnięcia mają znamiona wybitności. Należy też wziąć pod uwagę fakt, że habilitantka aspiruje do stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk biologicznych. W jej autoreferacie próżno szukać informacji



o wpływie przedstawionych osiągnięć na tę dyscyplinę oraz wskazania metod, które zostały rozwinięte przez panią dr Sylwię Michlewską i jaki miały wpływ na dyscyplinę nauk biologicznych lub jak istotne były przeprowadzone badania biologiczne dla ogólnego zrozumienia zastosowania dendrymerów karbokrzemowych w terapii przeciwnowotworowej.

3. WNIOSKI

Podsumowując, przedstawiony przez dr Sylwię Michlewskiej cykl 6 publikacji mających być podstawą nadania stopnia doktora habilitowanego według Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2023 poz. 742 ze zm.) oraz zgodnie z regulaminem określający szczegółowy tryb postępowania w sprawie nadania stopnia dr i dr hab. w UŁ w dyscyplinie nauki biologiczne wzbudza moje wątpliwości, co do samodzielności habilitantki i jej zdolności do proponowania nowych ścieżek badawczych oraz istotnego wpływu na dyscyplinę oraz zasadność wykorzystania części publikacji. Nie bez znaczenia pozostaje niemożność jasnego ocenienia wkładu habilitantki w powstawanie publikacji stanowiących podstawę cyklu habilitacyjnego. W związku z powyższym, swoją ostateczną opinię na temat cyklu habilitacyjnego odkładam do momentu dyskusji tych wątpliwości z pozostałymi członkami Komisji Habilitacyjnej i wnioskuję o rozmowę z habilitantką podczas obrad Komisji.

Radosław Mówczyński

