



Zakład Chemii Leków

dr hab. Tomasz Pawiński

tomasz.pawinski@wum.edu.pl

Warszawa, 31.08.2022 r.

**Recenzja**

**osiągnięcia naukowego zatytułowanego „ Liposomy jako układy teranostyczne oraz nośniki w terapii spersonalizowanej – metody otrzymywania i charakterystyka ” oraz ocena dorobku naukowego, działalności dydaktycznej i organizacyjnej dr n. farm. Pauliny Skupin-Mrugalskiej, adiunkta w Katedrze i Zakładzie Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu w związku z postępowaniem o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.**

W związku z powołaniem mnie na recenzenta przez Radę Doskonałości Naukowej, na podstawie art. 221 ust. 4 ustawy z dnia 20 lipca 2019 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 r. poz. 85 i art.240 ust. 2 wskazanej ustawy ) oraz Kapitułę Kolegium Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, na podstawie art. 221 ust. 5 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 r. poz. 85), a także art. 33a ust. 3 pkt. 2 Statutu Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu przedstawiam recenzję osiągnięcia naukowego oraz ocenę całokształtu dorobku naukowego jak również osiągnięć dydaktyczno-organizacyjnych dr n. farm. Pauliny Skupin-Mrugalskiej ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauk farmaceutycznych.

**Dane biograficzne**

Pani dr Paulina Skupin-Mrugalska tytuł magistra farmacji uzyskała w 2009 r. na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu na podstawie pracy pt. „Chemiczna funkcjonalizacja wielościennych nanorurek węglowych”. Ponadto w roku 2013 otrzymała dyplom ukończenia studiów podyplomowych *Prowadzenie i monitorowanie badań klinicznych* w Akademii Leona Koźmińskiego w Warszawie. Stopień doktora nauk

farmaceutycznych uzyskała na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu w roku 2014 na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „Fotochemiczna oraz fotodynamiczna aktywność wybranych porfirynoidów o potencjalnym działaniu przeciwnowotworowym inkorporowanych w nośniki liposomowe” wykonanej pod kierunkiem prof. dr hab. Jadwigi Mielcarek. Dr Paulina Skupin-Mrugalska w latach 2009-2014 była zatrudniona w Aptece Szpitalnej Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Równocześnie została przyjęta na studia doktoranckie w Katedrze i Zakładzie Chemii Nieorganicznej i Analitycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Od roku 2013 jest zatrudniona w tejże Katedrze UM w Poznaniu początkowo na etacie asystenta a następnie od 2015 r. do chwili obecnej na etacie adiunkta. W 2014 r. uzyskała specjalizację z zakresu farmacji szpitalnej.

**Ocena formalna i merytoryczna cyklu publikacji składających się na osiągnięcie naukowe pt. „ Liposomy jako układy teranostyczne oraz nośniki w terapii spersonalizowanej – metody otrzymywania i charakterystyka” stanowiących podstawę habilitacji**

W ostatnich latach prowadzonych jest wiele badań dotyczących wykorzystania „nanoleków” w coraz liczniejszych zastosowaniach leczniczych. Przedmiotem badań stały się mechanizmy dostarczania leków i ich precyzyjne ukierunkowanie oraz zindywidualizowana nanomedycyna. Medycyna spersonalizowana to podejście terapeutyczne dostosowane do indywidualnej charakterystyki danego pacjenta dzięki zastosowaniu profilu molekularnego. Wśród nowych nanoleków znajdują się wieloskładnikowe systemy tzw. teranostyczne, w skład których wchodzi zarówno cząsteczki lecznicze jak i diagnostyczne. Taki nanosystem umożliwia rozpoznanie choroby, dostarczenie leku i monitorowanie efektów jego działania. Znajdują one zastosowanie m. in. w leczeniu chorób nowotworowych, gdyż nowotwory są heterogenne, a skuteczne ich leczenie sprowadza się do ograniczonej grupy pacjentów na różnych etapach rozwoju procesu chorobowego. Dlatego podanie pacjentowi środka teranostatycznego umożliwia monitorowanie odpowiedzi na lek przy równoczesnej wizualizacji skutków jego działania w czasie rzeczywistym dzięki obecności cząsteczek znacznikowych. W ostatnim okresie czasu prowadzone są również badania dotyczące różnego rodzaju modyfikacji fotouczulaczy oraz nośników pozwalające zwiększyć specyficzność leku wobec tkanek nowotworowych, co zwiększa efektywność terapii oraz prowadzi do

ograniczenia występowania działań niepożądanych. Badania te są ukierunkowane na stworzenie teranostatycznych fotouczulaczy umożliwiających przeprowadzenie diagnostyki i terapii fotodynamicznej.

Z prac, które stanowią przedmiot osiągnięcia naukowego Habilitantki możemy dowiedzieć się jaki jest aktualny stan wiedzy na temat liposomów oraz w jaki sposób i dlaczego liposomy znalazły zastosowanie w leczeniu nowotworów. Osiągnięcie naukowe Pani dr Pauliny Skupin-Mrugalskiej stanowi cykl 5 monotematycznych oryginalnych prac opublikowanych w latach 2018-2021. Cztery prace składające się na osiągnięcie naukowe dr Skupin-Mrugalskiej zostały opublikowane w anglojęzycznych czasopismach z listy filadelfijskiej, natomiast jedna stanowi rozdział w monografii pt. „*Nanotechnology-Based Targeted Drug Delivery Systems for Lung Cancer*” wydanej nakładem Elsevier. Ich sumaryczny *impact factor* (IF) według listy Journal Citation Reports (JCR) wyniósł 20,737 punktacja wg. list MNiSW 425, a liczba cytowań wyniosła 38. Co prawda liczba cytowań prac nie jest zbyt wysoka, ale bardzo specyficzna, wąska tematyka oraz krótki czas od momentu pojawienia się prac w dostępnym piśmiennictwie może tłumaczyć ten fakt. We wszystkich pracach składających się na osiągnięcie naukowe dr Skupin-Mrugalska jest pierwszym autorem oraz autorem korespondencyjnym, co nie pozostawia żadnych wątpliwości w odniesieniu do Jej kluczowej roli w przeprowadzonych badaniach i opublikowaniu ich wyników. Na uwagę zasługuje fakt, że osiągnięcie naukowe Habilitantki stanowi niewątpliwie kontynuację Jej długoletnich zainteresowań badawczych dotyczących tematyki liposomów teranostatycznych datujące się jeszcze z okresu badań prowadzonych przed uzyskaniem stopnia doktora nauk farmaceutycznych. Jej dominujący udział w publikacjach dotyczył kluczowej roli w opracowaniu metodologii badań, opracowaniu systemów liposomalnych jako wielofunkcyjnych platform transportujących środek kontrastowy zawierający jon Gd(III) do obrazowania MR, oraz substancję fotouczulającą stosowaną w PDT, opracowania formułacji liposomalnej ozymertinibu, który jest nieodwracalnym inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu zatwierdzonego w leczeniu pierwszego rzutu raka płuca z mutacją w obrębie receptora EGFR oraz przygotowaniu manuskryptów do publikacji. Ponadto rozdział w monografii *Nanotechnology-Based Targeted Drug Delivery Systems for Lung Cancer* pod redakcją Prashanta Kesharwani poświęcony rozwojowi systemów ukierunkowanych na dostarczanie substancji leczniczych w terapii nowotworów płuc ze szczególnym uwzględnieniem aspektów dotyczących nośników liposomalnych stanowił materiał przygotowawczy do

zaplanowania i realizacji pracy badawczej Habilitantki w zespole Profesor Tamary Minko (The State University of New Jersey w USA).

Głównym celem badań przedstawionych w pracach (H1-H3) zgłoszonych do postępowania habilitacyjnego była ocena wpływu komponentów zastosowanych do przygotowania liposomów na ich wielkość, zachowanie termiczne, produkcję tlenu singletowego, relaksacyjność i cytotoksyczność oraz proces uwalniania ZnPc z liposomów. Wyniki badania uwalniania ZnPc z liposomów teranostycznych z wykorzystaniem metody asymetrycznego frakcjonowania w polu sił przepływu z detektorem wielokątowego rozpraszania światła przedstawiono w pracy H3. Z kolei w pracy H2 oceniono i porównano stopień wbudowania poszczególnych składników liposomów w zależności od zastosowanej metody otrzymywania. Ponadto wykazano, że liposomy teranostatyczne posiadają właściwości relaksacyjne i są skuteczne jako potencjalne środki kontrastowe w niskim polu magnetycznym, a mechanizm zjawiska związany jest ze zmianą przepuszczalności błony liposomalnej w obecności ZnPc i zwiększonym oddziaływaniem jonów Gd(III) z atomami wodoru w cząsteczkach wody. W pracy H1 udowodniono, że ZnPc wbudowana w liposomy teranostatyczne efektywnie generuje tlen singletowy, który odpowiada za fotodynamiczny efekt terapeutyczny, a czynnik terapeutyczny – ftalocyjanina cynku zwiększa właściwości relaksacyjne komponenty kontrastującej tj. lipidowej pochodnej gadolinu.

Odrębnym zagadnieniem, które stało się przedmiotem badań była ocena uwalniania substancji leczniczej jako ważnego etapu badań preformulacyjnych. Wyniki badań z zastosowaniem ftalocyjaniny ZnPc przedstawione przez Habilitantkę w pracy H3 są istotnym wkładem ułatwiającym zrozumienie procesu uwalniania substancji o charakterze hydrofobowym, wbudowanej w fosfolipidową warstwę liposomalnego nośnika. W badaniu wykorzystano program DD Solver, który umożliwia dopasowanie uzyskanego profilu uwalniania do wybranych modeli matematycznych. Wykazano, że dopasowanie profili uwalniania ZnPc z teranostycznych liposomów najbardziej jest zbliżone do modelu Peppas`a-Sahlin`a, co wskazuje na znaczący wpływ dyfuzji przez błonę i relaksacji błony liposomalnej na uwalnianie ftalocyjaniny z liposomów.

Prace H4-H5 dotyczą zastosowania liposomów jako nośników substancji leczniczych w leczeniu płuc w onkologii. Praca H4 stanowiąca rozdział w monografii anglojęzycznej pod red. Prashanta Kesharwani poświęcona jest rozwojowi systemów różnych nanocząstek mogących dostarczać substancje lecznicze docelowo w nowotworach płuc. Informacje

zawarte w rozdziale pt. *Liposome-Based Drug Delivery for Lung Cancer* autorstwa dr Skupin-Mrugalskiej są szczególnie wartościowe również ze względu na zaplanowane i następnie zrealizowane prace badawcze w zespole prof. Tamary Minko w The State University of New Jersey, gdyż stanowiły materiał przygotowawczy do przeprowadzonych eksperymentów. W publikacji H5 Habilitantka zamieściła wyniki badań opracowania formułacji liposomalnej ozymertynibu. Jego liposomalna formułacja mogłaby być podawana parenteralnie lub wziewnie w zaawansowanym stadium choroby lub przerzutach niedrobnokomórkowego raka płuc. W pracy porównano właściwości liposomów, w które ozymertynib wbudowano w sposób pasywny lub aktywny. Scharakteryzowano 12 typów liposomów różniących się składem lipidowym i metodą wprowadzania substancji leczniczej. Pasywne wprowadzenie ozymertynibu w strukturę liposomu polegało na rozpuszczeniu substancji leczniczej w macierzy fosfolipidowej, zaś aktywne poprzez zastosowanie gradientu stężenia siarczanu amonu, co skutkowało wytrąceniem ozymertynibu w wodnej przestrzeni liposomu. Analiza fizykochemiczna liposomalnych formułacji wykazała, że najkorzystniejszymi parametrami charakteryzuje się formułacja 1-OSI zawierająca fosfolipid pochodzenia naturalnego o lepszej dostępności jako surowca i niższej cenie w porównaniu z fosfolipidami syntetycznymi.

Reasumując cykl publikacji składający się na osiągnięcia naukowe Habilitantki dowiódł znaczenia liposomów jako efektywnych nośników substancji aktywnych, które jako układy teranostyczne i nośniki w terapii spersonalizowanej nie drobnokomórkowego raka płuc ulegają internalizacji komórkowej i uwalniają transportowaną substancję leczniczą. Ponadto w pracy H5, zgodnie z dostępną wiedzą, po raz pierwszy przedstawiono charakterystykę liposomalnych formułacji ozymertynibu. Wnioski z wcześniejszych badań przedstawionych w pracy H2 pozwoliły również zredukować dawkę środka kontrastującego, dzięki czemu otrzymano układy nietoksyczne, co potwierdzono w badaniach *in vitro*.

### **Ocena działalności i dorobku naukowego**

Całkowity dorobek publikacyjny dr n. farm. Pauliny Skupin-Mrugalskiej poza cyklem to 20 prac, w tym 15 opublikowanych w dobrych czasopismach o zasięgu międzynarodowym posiadających stosunkowo wysoki współczynnik oddziaływania. Ich sumaryczny IF publikacji wyniósł 65,454, liczba punktów KBN/MNiSW 1089, liczba cytowań bez autocytowań 462, Indeks Hirscha 12. Wymienione parametry potwierdzają według mnie dobry dorobek naukowy i świadczą o wysokiej aktywności publikacyjnej Habilitantki.

Wyniki prowadzonych przez Nią badań były prezentowane na konferencjach międzynarodowych i krajowych w formie komunikatów i plakatów i zostały opublikowane w postaci 41 streszczeń w materiałach konferencyjnych. Niezwykle istotny jest według mnie fakt, że dr P. Skupin-Mrugalska jest pierwszym współautorem w 5 pracach, a 3 spośród nich posiadają wysoką punktację powyżej 35 pkt.

Habilitantka uczestniczyła lub w dalszym ciągu uczestniczy w realizacji 5 projektów badawczych jako kierownik lub wykonawca projektu, których finansowanie zostało przyznane przez NCN, NCBiR, jak również we wspólnym grantie badawczym z Phospholipid Research Center w Heidelbergu. Celem aktualnie realizowanych projektów jest m. in. ocena skuteczności przeciwnowotworowej nowej cząsteczki w spersonalizowanej terapii raka jajnika, czy też nowe matryce polimerowo-fosfolipidowe do otrzymywania amorficznych stałych rozprożeń substancji leczniczych. Podczas wykonywania swojej pracy badawczej współpracowała z sektorem gospodarczym na terenie kraju m. in. z firmą Applied Manufacturing Science Sp. z o.o. w ramach projektów finansowanych przez NCBiR oraz ośrodek naukowy w Heidelbergu.. Dowodem rozpoznawalności dr Skupin-Mrugalskiej w środowisku naukowym było powierzenie Jej na przestrzeni ostatnich lat recenzji 12 artykułów naukowych złożonych do tak prestiżowych czasopism jak *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, *Biomaterials Research*, *Pharmaceuticals*, *Biomolecules*.

Habilitantka odbyła do tej pory czterokrotnie staże zagraniczne w USA i Danii, w łącznym wymiarze czasowym 14 miesięcy co jest godne zauważenia. Dwa wyjazdy miały miejsce po uzyskaniu stopnia doktora.

Na podkreślenie zasługuje fakt, że od 2018 roku jest zaangażowana również w pracę w roli stażysty i kolejno opiekuna stażystów UMP w ramach programu Ramowy Horyzont 2020 Działania Marii Skłodowskiej-Curie.

### **Ocena działalności dydaktycznej i organizacyjnej**

Na szczególną uwagę zasługuje wysoka aktywność dr Pauliny Skupin-Mrugalskiej którą przejawiała zarówno podczas pracy dydaktycznej jak i popularyzatorskiej. Od samego początku Jej zatrudnienia na etacie nauczyciela akademickiego prowadziła zajęcia dydaktyczne na kierunku Farmacja z takich przedmiotów jak *Chemia ogólna i nieorganiczna*, *Chemia analityczna*, na kierunku Inżynieria Farmaceutyczna z przedmiotu *Nanotechnologia i*

*biomateriały*. Należy zaznaczyć, że prowadząc zajęcia praktyczne z zakresu farmacji onkologicznej łączy wiedzę popartą dorobkiem naukowym z jej praktycznym zastosowaniem w Pracowni Leku Cytotoksycznego. W ostatnim okresie prowadzi również zajęcia z przedmiotu „Seminaria doktorskie” dla uczestników I roku programu anglojęzycznego i polskojęzycznego Szkoły Doktorskiej UMP. Prowadzi również zajęcia dydaktyczne w języku angielskim w ramach anglojęzycznego kierunku PharmD.

Była promotorem 5 prac magisterskich i opiekunem naukowym 1 pracy magisterskiej. Jest kierownikiem specjalizacji farmacji szpitalnej, promotorem pomocniczym w przewodzie doktorskim. Sprawuje opiekę nad utworzonym przez siebie SKN „Drug Transport and Delivery”.

Jako przedstawiciel adiunktów była członkiem Rady Wydziału Farmaceutycznego w latach 2016-2021. Aktualnie jest członkiem Rady Kolegium Nauk Farmaceutycznych. Jest również członkiem Rady programowej PharmD

W dziedzinie popularyzacji nauki Habilitantka brała udział w przygotowaniu Poznańskiego Festiwalu nauki i sztuki i przygotowywała nagranie dotyczące technologii szczepionek przeciw Covid-19 prezentowanego podczas Poznańskiej Nocy Naukowców w 2021 r.

Wielokrotnie była laureatką nagród m. in. Polskiej Nagrody Inteligentnego Rozwoju w kategorii „Naukowiec Przyszłości”, Nagrody Hasik-Seige, Nagrody Naukowej Rektora UMP czterokrotnie, nagrody American Dental Association i wielu innych.

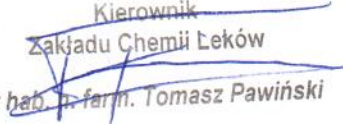
### **Podsumowanie i wnioski**

Osiągnięcia naukowe, dydaktyczne i organizacyjne dr Pauliny Skupin-Mrugalskiej stanowią istotny wkład w rozwój nauk farmaceutycznych a w szczególności w rozwój specjalności jaką jest dostarczanie i transport leków, nowoczesna technologia postaci leku oraz terapia spersonalizowana. Na podkreślenie zasługuje duża inwencja twórcza poparta dogłębną wiedzą teoretyczną Habilitantki, szczególnie w odniesieniu do projektowania liposomów teranostycznych, opracowaniu ich kompozycji, obsługiwania wysokospecjalistycznej aparatury oraz badania uwalniania substancji czynnej z liposomów. Na podstawie ocenianego dorobku stwierdzam, że dr Paulina Skupin-Mrugalska ma uznaną pozycję wśród badaczy zajmujących się ww. problematyką, o czym świadczą przedstawione publikacje. Uważam, że dr P. Skupin-Mrugalska jest przygotowana do podjęcia samodzielnej

pracy naukowej, rozwiązywania nowych problemów badawczych i kierowania w przyszłości własnym zespołem badawczym.

Biorąc pod uwagę jakość dorobku naukowego oraz osiągnięcia dydaktyczne i organizacyjne dr Pauliny Skupin-Mrugalska stwierdzam, że Kandydatka spełnia kryteria oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne określone w art. 219 Ustawy 2.0 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 20.07.2018 roku (Dz.U. 2018 poz. 1668).

**Wobec powyższego przedstawiam Komisji Habilitacyjnej powołanej przez Radę Doskonałości Naukowej wniosek o dopuszczenie dr Pauliny Skupin-Mrugalskiej do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.**

Kierownik  
Zakładu Chemii Leków  
  
Dr hab. n. farm. Tomasz Pawiński