



Prof. zw. dr hab. Justyn Ochocki
Katedra Chemii Medycznej
Zakładu Chemii Bionieorganicznej
Wydział Farmaceutyczny
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Muszyńskiego 1
90-151 Łódź
e-mail: justyn.ochocki@umed.lodz.pl

15 września 2022

RECENZJA

w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego dr n. farm. Paulinie Skupin-Mrugalskiej, adiunktowi w Katedrze i Zakładzie Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

I. Dane biograficzne

Dr n. farm. Paulina Skupin-Mrugalska ukończyła (2009 r.) studia jednolite magisterskie na kierunku Farmacja, na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu uzyskując tytuł zawodowy magistra farmacji. Prawo wykonywania zawodu farmaceuty nadane przez Okręgową Radę Aptekarską w Poznaniu, uzyskała 10.06.2009 r.

Stopień doktora nauk farmaceutycznych, nadany uchwałą Rady Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im K. Marcinkowskiego w Poznaniu, uzyskała w 2014 roku na podstawie rozprawy doktorskiej pt. *„Fotochemiczna oraz fotodynamiczna aktywność wybranych porfiryroidów o potencjalnym działaniu przeciwnowotworowym inkorporowanych w nośniki liposomowe”*. Promotorem rozprawy była prof. dr hab. Jadwiga Mielcarek.

Dyplom specjalisty z zakresu farmacji szpitalnej uzyskała w 2014 na Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu. W roku 2013 ukończyła studia podyplomowe *Prowadzenie i monitorowanie badań klinicznych* w Akademii Leona Koźmińskiego w Warszawie.

W latach 2009 – 2013 pracowała jako młodszy asystent w Aptece Szpitalnej w Szpitalu Klinicznym Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.

W latach 2013 – 2014 była zatrudniona w Uniwersytecie Medycznym im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu na stanowisku asystenta a od 2015 do chwili obecnej na stanowisku adiunkta w Katedrze i Zakładzie Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Wydział Farmaceutyczny.

II . Ocena dorobku naukowo-badawczego

Dorobek naukowy Pani dr Pauliny Skupin - Mrugalskiej obejmuje 24 publikacje, w tym 14 prac oryginalnych, 10 poglądowych i 1 rozdział w monografii oraz 41 komunikatów prezentowanych na konferencjach naukowych krajowych (26) i międzynarodowych (15), oraz 1 patent. W 9 pracach jest pierwszym autorem. W 6 publikacjach jest autorem korespondencyjnym. Prace te mają łączny współczynnik oddziaływania $IF = 86,191$ (1514 punkty MEiN). Liczba cytowań wynosi 471, w tym 445 bez autocytań, a indeks Hirscha = 12, według *Web of Science*.

Tematyka badań prowadzonych przez Panią dr P. Skupin-Mrugalską obejmuje opracowanie nowych postaci i systemów dostarczania leków oraz zastosowanie rozwiązań nanotechnologicznych, co jest wiodącym kierunkiem innowacji w naukach farmaceutycznych.

Przed uzyskaniem stopnia doktora Pani dr. P. Skupin-Mrugalska była współautorką 8 prac o sumarycznym współczynniku $IF = 17,364$ (punktacja MNiSW = 181).

Badania prowadzone w ramach pracy magisterskiej dotyczyły funkcjonalizacji wielościennych nanorurek węglowych oraz otrzymywania koniugatów z pitawastatyną, dla których odnotowano zwiększoną fotostabilność pitawastatyny po naniesieniu na nanorurki węglowe. Praca magisterska pt. *"Chemiczna funkcjonalizacja wielościennych nanorurek węglowych"* uzyskała pierwszą nagrodę w kategorii najlepszych prac naukowych dotyczących nowych odkryć i innowacji, mogących znaleźć zastosowanie w przemyśle farmaceutycznym w trzeciej edycji konkursu Fundacji Hasco-Lek.

Dalsze badania Habilitantka poświęciła ocenie właściwości nowo syntetyzowanych fotouczulaczy zarówno w formie wolnej i w liposomalnych formulacjach, w aspekcie

zastosowania w terapii fotodynamicznej (PDT) i fotodynamicznej terapii przeciwdrobnoustrojowej. Wynikiem powyższych badań była m.in. rozprawa doktorska pt. „Fotochemiczna oraz fotodynamiczna aktywność wybranych porfirynoidów o potencjalnym działaniu przeciwnowotworowym inkorporowanych w nośniki liposomowe”. Wymiernym efektem prac badawczych dotyczących morfolinowych pochodnych ftalocyjanin było uzyskanie patentu PL o nr 222376.

Warto podkreślić fakt, że Habilitantka podczas studiów doktoranckich, odbyła dwukrotnie w roku 2010 i 2012, staż naukowy w University of the Pacific, San Francisco (USA), gdzie w zespole prof. Krystyny Konopki oraz prof. Nejata Duzgunesa opracowywała nośniki liposomalne dla substancji fotouczulających oraz prowadziła badania fotocytotoksyczności w modelu *in vitro* nowotworów jamy ustnej.

Po uzyskaniu stopnia naukowego doktora, poza badaniami przedstawionymi w osiągnięciu naukowym, Habilitantka realizuje prace badawcze dotyczące opracowania liposomalnych nośników pochodnych resweratrolu w terapii spersonalizowanej nowotworów jajnika w projekcie SONATA (2016/23/D/NZ7/03954), w charakterze wykonawcy.

Ponadto opracowuje nowe strategie poprawy właściwości i zwiększania biodostępności trudno rozpuszczalnych substancji leczniczych poprzez zastosowanie matryc dla stałych rozprożeń substancji leczniczej, których istotnym komponentem są fosfolipidy.

Szczególnie należy podkreślić aktywność Habilitantki w nawiązywaniu współpracy międzynarodowej. W roku 2018, odbyła 3 miesięczny staż w grupie Prof. Martina Brandla na University of Southern Denmark, w Odense w Danii. W roku 2019/2020 odbyła 6-miesięczny staż w Rutgers University, NJ, USA w grupie Prof. T. Minko (H-indeks 59) podczas którego otrzymała liposomalne formułacje, przeznaczone do terapii spersonalizowanej niedrobnokomórkowego raka płuc. Staż realizowany był w ramach projektu ORBIS: Open Research Biopharmaceutical Internships Support, finansowanego w programie ramowym Horyzont 2020, którego koordynatorem jest Uniwersytet Medyczny im K. Marcinkowskiego w Poznaniu.

Podsumowaniem powyższych staży naukowych były publikacje wyników badań. Bardzo ważny jest fakt kontynuacji współpracy wyrażony w realizacji projektów badawczych finansowanych z jednostek zagranicznych.

Habilitantka ma bogate doświadczenie w realizacji projektów badawczych zarówno w charakterze wykonawcy i kierownika projektu oraz wysoką skuteczność w pozyskiwaniu finansowania na badania (łączna wartość finansowania ok. 7 mln zł). Ukończyła kursy z zakresu zarządzania projektami.

Pani dr Paulina Skupin-Mrugalska pełni rolę kierownika projektu badawczego LIDER pt. „*Nowe matryce polimerowo-fosfolipidowe do otrzymywania amorficznych stałych rozproszeń substancji leczniczych*” finansowanego przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju.

Kieruje projektem pt. „*Phospholipids as excipients in Amorphous Solid Dispersions – an attempt to establish hot-melt-extrusion for oral formulations of poorly soluble drugs*” finansowanym przez jednostkę zagraniczną, tj. Phospholipid Research Center w Heidelbergu, Niemcy.

Jest również kierownikiem interdyscyplinarnego zespołu w projekcie konkursu SONATA 11 Narodowego Centrum Nauki pt. „*Liposomalne systemy typu „theranostic” wykorzystywane w obrazowaniu magnetyczno-rezonansowym i terapii fotodynamicznej*”.

Dorobek w aspekcie pozyskiwania środków ze źródeł zewnętrznych oraz tworzenia zespołu badawczego wieńczy projekt badawczy finansowany przez Narodowe Centrum Nauki, pozyskany przez Habilitantkę w 2022 roku, tj. SONATA BIS 11, pt. „*Asymetryczne frakcjonowanie w polu sił przepływu jako metoda łagodnej izolacji kompleksów nanocząstek lipidowych i proteinowej korony oraz badanie wpływu korony na wychwyty komórkowy i dostarczanie in vivo*” (4 284 986 PLN).

Pani dr Paulina Skupin-Mrugalska zdobywa również doświadczenie w zakresie komercjalizacji. W roku 2021/2022, zakwalifikowała się do II edycji Shesnnovation Academy programu akceleracyjnego dla kobiet planujących założyć start-up, Fundacji Perspektywy i Citi Foundation ze wsparciem merytorycznym Fundacji Kronenberga. W drugiej edycji konkursu SHESNNOVATION na najlepszy kobiecy start-up zajęła 3 miejsce z koncepcją start-up`u.

Habilitantka angażuje się w działalność międzynarodowych towarzystw, m.in. jest członkiem Controlled Release Society, International Liposomes Society i Phospholipid Research Center. Opracowała 12 recenzji artykułów naukowych dla czasopism *European Journal of Pharmaceutical Sciences, Biomaterials Research, Pharmaceuticals, Biomolecules, Journal of Inorganic Biochemistry, Farmacja współczesna*.

Za działalność naukową Habilitantka uzyskała wiele nagród: 2021 – Polska Nagroda Inteligentnego Rozwoju, w kategorii „Naukowiec Przyszłości” , 2015 – Nagroda Hasik-Seige za prezentację: Bifunctional liposomes for magnetic resonance imaging and photodynamic therapy. 26th Bilateral Symposium Poznan-Halle, Halle, Germany, 2015 – Nagroda w 11 edycji Konkursu Miasta Poznania za wyróżniającą się pracę doktorską, Nagrody Naukowe Rektora Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu w roku, 2013/2014 – naukowa specjalna za publikację z najwyższym wskaźnikiem IF, 2012 – Nagroda American Dental Assosiation za poster: Efficient liposome binding to *Porphyromonas gingivalis*: enhancement

of photodynamic antibacterial therapy, American Dental Association/ Dentsply, San Francisco, USA, 20/10/2012, 2012 – Pierwsza nagroda za poster: „Preparation method and characteristics of lipid-based carriers for photosensitizing agents”, I Międzynarodowa Konferencja Oxygenalia „Tlen Pierwiastkiem Życia”, Poznań, Poland 26/10/2012, 2009 – Pierwsza nagroda w kategorii najlepszych prac naukowych dotyczących nowych odkryć i innowacji, mogących znaleźć zastosowanie w przemyśle farmaceutycznym za pracę magisterską pt. ”Chemiczna funkcjonalizacja wielościennych nanorurek węglowych” w trzeciej edycji konkursu Fundacji Hasko-Lek .

Warto podkreślić zaangażowanie Habilitantki w działalność popularyzującą naukę, udział w organizacji Festiwalu Nauki i Sztuki, Nocy Naukowców 2021.

III. Ocena osiągnięcia naukowego określonego w art. 219 ust. 1 pkt 2 Ustawy z 20 lipca 2018, Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2022 r. poz. 574 ze zm.).

Z dorobku naukowego Habilitantka wyodrębniła 5 prac opublikowanych w latach 2018-2021 (4 prace oryginalne i 1 rozdział w monografii) o łącznym IF = 20,737 (425 punktów MEiN), stanowiących szczególne osiągnięcie (w myśl art. 219 ust. 1 pkt 2 Ustawy z 20 lipca 2018, Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, Dz.U. z 2022 r. poz. 574 z późn. zm.). We wszystkich pracach Pani dr Paulina Skupin-Mrugalska jest pierwszym autorem oraz autorem korespondencyjnym.

W osiągnięciu habilitacyjnym Dr Paulina Skupin – Mrugalska wykazała że liposomy są efektywnymi nośnikami substancji aktywnych, które jako układy teranostyczne oraz nośniki w terapii spersonalizowanej niedrobnokomórkowego raka płuc, ulegają internalizacji komórkowej i uwalniają transportowany związek. Osiągnięciem naukowym Dr Pauliny Skupin – Mrugalskiej jest:

1. opracowanie metody wytwarzania liposomów teranostycznych (ThLip),
2. wyjaśnienie zależności między strukturą a właściwościami ThLip
3. zaprojektowanie liposomalnego nośnika w terapii spersonalizowanej niedrobnokomórkowego raka płuc.

Habilitantka zaproponowała recepturę i metodę wytwarzania liposomów teranostycznych do obrazowania magnetyczno-rezonansowego i terapii fotodynamicznej (PDT) nowotworów. Wykazała, że teranostyczne liposomy umożliwiają efektywne



dostarczenie ZnPc w formie monomerycznej, dzięki czemu związek zachowuje właściwości fotocytotoksyczne (H1 i H2); ponadto wykazuje skuteczność terapeutyczną *in vitro* w modelu komórkowym raka szyjki macicy oraz nowotworów głowy i szyi.

Ponadto Habilitantka w badaniach wykazała, że:

- (i) liposomy teranostyczne posiadają właściwości relaksacyjne i są skuteczne jako potencjalne środki kontrastowe w niskim polu magnetycznym i dla relaksacji T_1 (H1, P. Skupin-Mrugalska et al, „Theranostic liposomes as a bimodal carrier for magnetic resonance imaging contrast agent and photosensitizer”, *Journal of Inorganic Biochemistry*. 180 (2018) 1–14. H2, P. Skupin-Mrugalska et al, „Insight into theranostic nanovesicles prepared by thin lipid hydration and microfluidic method”, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 205 (2021)
- (ii) ZnPc wbudowana w liposomy teranostyczne efektywnie generuje tlen singletowy, który odpowiada za fotodynamiczny efekt terapeutyczny (H1, P. Skupin-Mrugalska et al, „Theranostic liposomes as a bimodal carrier for magnetic resonance imaging contrast agent and photosensitizer”, *Journal of Inorganic Biochemistry*. 180 (2018) 1–14
- (iii) czynnik terapeutyczny, tj. ftalocyjanina cynku (ZnPc), zwiększa właściwości relaksacyjne komponenty kontrastującej, tj. lipidowej pochodnej gadolinu (H1, P. Skupin-Mrugalska et al, „Theranostic liposomes as a bimodal carrier for magnetic resonance imaging contrast agent and photosensitizer”, *Journal of Inorganic Biochemistry*. 180 (2018) 1–14. H2, P. Skupin-Mrugalska et al, „Insight into theranostic nanovesicles prepared by thin lipid hydration and microfluidic method”, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 205 (2021)
- (iv) mechanizm zjawiska związany jest ze zmianą przepuszczalności błony liposomalnej w obecności ZnPc i zwiększonym oddziaływaniem jonów Gd(III) z atomami wodoru w cząsteczkach wody (H2 P. Skupin-Mrugalska et al, „Insight into theranostic nanovesicles prepared by thin lipid hydration and microfluidic method”, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 205 (2021)).

Wnioski z tych badań pozwoliły na zmniejszenie dawki środka kontrastującego, dzięki czemu otrzymano układy nietoksyczne, co potwierdzono w badaniach *in vitro* (H2).

Z piśmiennictwa wynika, że po raz pierwszy przedstawiono wyniki dotyczące wykorzystania metody mikroprzepływowej do wytwarzania nanoliposomów teranostycznych oraz zaadaptowania metody asymetrycznego frakcjonowania w polu sił przepływu (AF4), do oceny uwalniania ZnPc z liposomów teranostycznych. Wykazano, że poprawa relaksacji ThLip, otrzymanych metodą mikroprzepływową, jest skutkiem zwiększonego stosunku

powierzchni i objętości ThLip oraz zwiększonego stosunku molowego ZnPc/fosfatydylocholina (Z/P), co poprawia dyfuzję cząsteczek wody przez błonę liposomalną. Wykazano, że szybkość uwalniania ZnPc z ThLip jest proporcjonalna do wielkości liposomów, a odwrotnie proporcjonalna do stosunku molowego Z/P, co skutkuje dłuższym „uwięzieniem” ZnPc w liposomach wykazujących większy stosunek Z/P (H2). Wykazano, że metoda AF4 jest odpowiednia do oceny i porównywania profili uwalniania substancji z różnych formułacji liposomalnych, **P. Skupin-Mrugalska**, P.A. Elvang, M. Brandl, “Application of asymmetrical flow fieldflow fractionation for characterizing the size and drug release kinetics of theranostic lipid nanovesicles”, *International Journal of Molecular Sciences*. 22 (2021) (H3). W pracy oryginalnej “Development of Liposomal Vesicles for Osimertinib Delivery to EGFR Mutation—Positive Lung Cancer Cells”, **P. Skupin-Mrugalska**, T. Minko, *Pharmaceutics*. 12 (2020) (H5) po raz pierwszy przedstawiono charakterystykę liposomalnych formułacji osymertinibu (OSI). Otrzymane wyniki umożliwiły wytypowanie formułacji liposomalnej OSI, zbudowanej z fosfatydylocholino o wysokiej czystości, wyizolowanej z jaja kurzego. Wskazana formułacja wykazywała wyższą cytotoksyczność w komórkach niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją EGFR T790M (H-1975), w porównaniu do OSI nieinkorporowanego w liposomy.

Na uwagę zasługuje fakt że wyniki badań przedstawione w osiągnięciu naukowym Habilitantki mogą posłużyć do projektowania innych liposomalnych układów teranostycznych oraz liposomalnych nośników inhibitorów kinaz tyrozynowych, w terapii spersonalizowanej niedrobnokomórkowego raka płuc i innych nowotworów.

IV. Ocena dorobku dydaktycznego i organizacyjnego

Pani Dr Paulina Skupin – Mrugalska posiada duże doświadczenie dydaktyczne. W latach 2013 – 2022 prowadziła zajęcia dydaktyczne dla: Kierunku Farmacja, V rok – fakultet „Środki diagnostyczne i metody obrazowania” jako osoba odpowiedzialna za przedmiot, opracowanie programu i sylabusu Kierunków Farmacja, Analityka Medyczna, Kosmetologia, Inżynieria Farmaceutyczna, Analityka Kryminalistyczna i Sądowa - I rok – Chemia ogólna i nieorganiczna, seminaria i ćwiczenia, Kierunku Farmacja II rok – ćwiczenia z chemii analitycznej, Kierunku Inżynieria Farmaceutyczna – II rok - przedmiot Nanotechnologia i biomateriały, ćwiczenia Liposomy, Kierunek PharmD, II rok – Chemical, Instrumental and Pharmaceutical Analysis I, Chemical, Instrumental and Pharmaceutical Analysis II, seminaria.



Była opiekunem praktyk Advanced Pharmacy Practices dla kierunku PharmD (6 rok), opiekunem praktyk wakacyjnych oraz zajęć praktycznych z zakresu farmacji onkologicznej (aspekty pracy w Pracowni Leku Cytotoksycznego w aptece szpitalnej) dla studentów kierunku farmacja (4 rok).

Na uwagę zasługuje fakt, że Habilitantka pełniła rolę kierownika specjalizacji 3 osób odbywających specjalizację z farmacji szpitalnej oraz była wykładowcą kursów specjalizacyjnych. Jest również promotorem pomocniczym w przewodzie doktorskim mgr Andrzeja Nowickiego (otwarcie przewodu 04.07.2018). Pani dr Paulina Skupin-Mrugalska jest założycielką i opiekunem Studenckiego Koła Naukowego „Drug Transport and Delivery” od 2019 r. Pełniła rolę kierownika i/lub opiekuna prac dyplomowych:

- Prac magisterskich na kierunku Farmacja (5 – kierownik, 1 – opiekun), w tym dwie realizowane w ramach programu Erasmus we współpracy z University of Southern Denmark, Prof. Martin Brandl
- Pracy inżynierskiej (1 – kierownik) na kierunku Inżynieria Farmaceutyczna (2021/2022)
- Pracy licencjackiej (1 – opiekun) na kierunku Fizyka medyczna (kierownik pracy: Prof. Jacek Gapiński), Wydział Fizyki, Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu (2020/2021).

W podsumowaniu stwierdzam, że dr Paulina Skupin – Mrugalska jest doświadczonym dydaktykiem, aktywnie uczestniczącym w działalności naukowo-dydaktycznej i organizacyjnej Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

V. Wniosek końcowy

Dorobek naukowy Pani dr Pauliny Skupin - Mrugalskiej obejmuje 24 publikacje, w tym 14 prac oryginalnych, 10 poglądowych i 1 rozdział w monografii oraz 41 komunikatów prezentowanych na konferencjach naukowych krajowych (26) i międzynarodowych (15), oraz 1 patent. W 9 pracach jest pierwszym autorem. W 6 publikacjach jest autorem korespondencyjnym. Prace te mają łączny IF= 86,191 (1514 punkty MEiN). Liczba cytowań wynosi 471, w tym 445 bez autocytowań, a indeks Hirscha =12, według *Web of Science*.

Podstawą ubiegania się o stopień doktora habilitowanego jest cykl tematycznie powiązanych 4 oryginalnych pełnotekstowych prac naukowych i 1 pracy poglądowej o łącznym IF = 20, 737 (425 punktów MEiN).

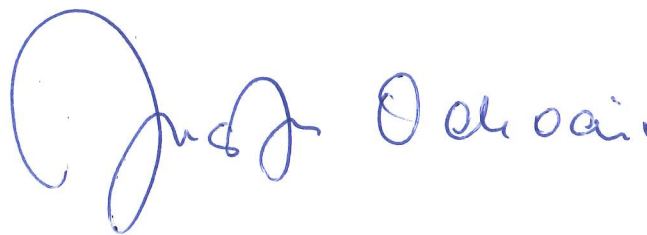
W mojej opinii osiągnięcie naukowe będące cyklem powiązanych artykułów pt. „**Liposomy jako układy teranostyczne oraz nośniki w terapii spersonalizowanej - metody otrzymywania i charakterystyka**”, dorobek naukowo-badawczy i dydaktyczno-organizacyjny oraz działalność promująca naukę dr n. farm. Pauliny Skupin - Mrugalskiej upoważnia Ją do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego.

Wyniki badań przez Habilitantki mają charakter nie tylko poznawczy, ale także aplikacyjny. Stanowią twórczy wkład do reprezentowanej dyscypliny badawczej. Wyniki badań były i są realizowane w ramach grantów finansowanych przez NCN, NCBiR, Phospholipid Research Center Heidelberg, spośród których w 4 Habilitantka pełni funkcję kierownika projektu.

Na uwagę zasługuje również bardzo intensywna działalność dydaktyczna i organizacyjna Kandydatki.

Stwierdzam, że dr Paulina Skupin – Mrugalska **spełnia kryteria** stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego określone w art. Art. 219 ust. 1 pkt. 2 i 3 ustawy z dnia 20 lipca 2018, Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2022 r. poz. 574 z późn.zm.) w postępowaniu habilitacyjnym.

Przedkładam Wysokiej Kapitulie Kolegium Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu wnioski o nadanie z **wyróżnieniem** stopnia naukowego doktora habilitowanego dr Paulinie Skupin- Mrugalskiej w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Paulina Skupin-Mrugalska', written in a cursive style.