

Prof. dr hab. Szczepan Zapotoczny
Uniwersytet Jagielloński
Wydział Chemii
ul. Gronostajowa 2, 30-387 Kraków
email: zapotocz@chemia.uj.edu.pl
tel. 12 6862530



UNIwersYTET
JAGIELLOŃSKI
W KRAKOWIE

Ocena osiągnięcia naukowego zatytułowanego:

„Polimery gwieździste metakrylanów i ich warstwy”

**oraz aktywności naukowej dr Barbary Mendrek ubiegającej się o
nadanie stopnia doktora habilitowanego**

Wydział Chemii

Pani dr Barbara Mendrek jest absolwentką Uniwersytetu Opolskiego, gdzie na Wydziale Matematyki, Fizyki i Chemii zrealizowała pracę magisterską (2003 r.) w zakresie chemii, w specjalności chemia podstawowa i stosowana. Stopień doktora nauk chemicznych uzyskała na tym samym uniwersytecie, na Wydziale Chemii, realizując pracę zatytułowaną: „Struktury gwieździste poli(akrylanu tert-butylu) i ich charakterystyka metodą chromatografii żelowej z potrójną detekcją” pod opieką promotorską prof. dr hab. Andrzeja Dworaka. Po ukończeniu studiów magisterskich, w latach 2003-2006, pracowała jako asystent na Wydziale Matematyki, Fizyki i Chemii Uniwersytetu Opolskiego, a następnie podjęła studia doktoranckie (2006-2010) na macierzystej uczelni będąc stypendystką w dwóch projektach skierowanych do doktorantów. Jej dalsza kariera naukowa związana jest z Centrum Materiałów Polimerowych i Węglowych PAN w Zabrze, gdzie pracowała na stanowisku specjalisty (2010-2011), a następnie adiunkta (od 2011 do teraz). W 2018 r. odbyła także staż podoktorski (6 miesięcy) w Uniwersytecie Wolverhampton w Wielkiej Brytanii.

Ocena osiągnięcia naukowego Habilitantki

Przedstawione do oceny osiągnięcie habilitacyjne dr Barbary Mendrek obejmuje 11 monotematyczny publikacji naukowych z lat 2012-2022 i dotyczy zagadnień związanych z otrzymywaniem i charakterystyką polimetakrylanów o topologii gwieżdzistej oraz wytwarzanych na ich bazie cienkich warstw do wybranych zastosowań biomedycznych. W 9 z tych prac Habilitantka jest pierwszym lub/i korespondencyjnym autorem, a jej udział w pozostałych publikacjach jest znaczący, w kontekście planowania i wykonywanie prac badawczych, a często także w kontekście koncepcji samych badań, szczególnie w zakresie syntezy polimerów, zgodnie z oświadczeniami Habilitantki oraz załączonymi oświadczeniami autorów korespondencyjnych. W jednej z publikacji Habilitantka jest jedynym autorem, a pozostałe prace są wieloautorskie, a wszystkie mają charakter prac badawczych.

Głównym celem przeprowadzonych w ramach osiągnięcia naukowego badań, oprócz synteza i charakterystyki serii polimerów gwieżdzistych było także kowalencyjne przyłączenie uzyskanych polimerów do stałych powierzchni z utworzeniem cienkich warstw. Umożliwiło to pokazanie ich aplikacji nie tylko w terapii genowej, ale także jako funkcyjnych podłoży do hodowli komórkowych oraz jako powłok antybakteryjnych. Przedstawione prace wiąże analogiczna metodologia otrzymywania polimerów gwieżdzistych, które były otrzymane wychodząc z wielofunkcyjnego rdzenia (hiperrozgałęziony poli(arylenooksindol)) wyposażonego w 28 grup inicjujących (średnio na makrocząsteczkę), a ramiona gwiazd w postaci liniowych homo- lub kopolimerów były wytwarzane metodą polimeryzacji rodnikowej z przeniesieniem atomu (ang. ATRP) z wykorzystaniem pięciu monomerów metakrylowych.

W pierwszej kolejności (prace H1, H5 i H8) Habilitantka przedstawia polimery gwieżdziste o ramionach z poli(metakrylanu eteru monometylowego glikolu oligoetylenowego) (POEGMA), który wykazuje m.in. termoczułość, gdyż jego wodny roztwór charakteryzuje dolna krytyczna temperatura rozpuszczalności (ang. LCST - lower critical solution temperature). Opisane badania obejmowały otrzymanie odpowiednich homo- i kopolimerów gwieżdzistych o tak dobranym składzie komonomerów, aby polimery wykazywały temperaturę przejścia fazowego w okolicach temperatury fizjologicznej. Tak otrzymane makrocząsteczki były kowalencyjnie przyłączane do stałych powierzchni w celu otrzymania stabilnych termoczulych warstw, które następnie wykorzystano jako materiały

do hodowli i nieinwazyjnego odczepiania wyhodowanych płatów komórek ludzkich. Ich powierzchniowa immobilizacja była możliwa dzięki wprowadzeniu do makrocząsteczek metakrylanu glicydyłu (GMA), który zawiera reaktywny pierścień epoksydowy lub dzięki zastosowaniu procesu fotochemicznego z powierzchniowo immobilizowaną pochodną benzofenonu. Tak uzyskane układy były też testowane jako podkłady do hodowli komórkowych – wykorzystując termoczułość gwiazd polimerowych na powierzchni udało się zmieniać adhezję komórek do podłoża, co umożliwiło nieinwazyjne ich odklejenie w postaci zwartego arkusza (istotne z punktu widzenia zastosowań biomedycznych). Choć podobne układy były wytwarzane na bazie szczotek polimerowych, to nowością jest wykorzystanie do tego celu immobilizowanych polimerów gwiaździstych syntezowanych w roztworze, które wykazywały także szybsze działanie niż analogiczne polimery liniowe.

Kolejna grupa publikacji (H2, H4, H7, H9) obejmuje badania dotyczące zależności pomiędzy topologią (liniową i gwiaździstą) poli(metakrylanu N,N'-dimetyloaminoetylu) (PDMAEMA), jego kopolimerów, czy też kationowego polimeru otrzymanego w wyniku czwartorzędowania PDMAEMA, a ich właściwościami antybakteryjnymi w roztworze i na powierzchni. Habilitantka, dla wzmocnienia efektu antybakteryjnego, oprócz wspomnianego czwartorzędowania trzeciorzędowych grup aminowych w polimerze, przeprowadziła syntezę nanocząstek srebra AgNPs, znanych ze swoich właściwości antybakteryjnych, wykorzystując jako czynnik redukujący jony Ag^+ jedynie aminowe grupy polimerowe. Udało się wykazać, m.in., że zastosowanie gwiaździstych polimerów lepiej stabilizuje nanocząstki srebra w roztworze i zapobiega ich agregacji w przeciwieństwie do zastosowanego analogicznego polimeru liniowego o zbliżonej masie molowej. Zarówno czwartorzędowany polimer gwiaździsty jak i niemodyfikowany wykazywały lepsze właściwości biobójcze niż ich odpowiedniki liniowe (względem bakterii Gram ujemnych). Najbardziej znaczące działanie przeciwbakteryjne wykazywały jednak hybrydowe PDMAEMA z AgNPs, niezależnie od topologii polimeru. Otrzymane polimery gwiaździste i liniowe były następnie przyłączane do powierzchni stosując metodę fotochemiczną zaproponowaną wcześniej. Ich następce czwartorzędowanie doprowadziło do uzyskania znacznie większego stężenia powierzchniowego grup amoniowych w przypadku polimerów gwiaździstych niż liniowych, co ma znaczenie aplikacyjne w przypadku powierzchni antybakteryjnych. W testach antybakteryjnych czwartorzędowane gwiazdy okazały się najefektywniejsze w hamowaniu

rozwój bakterii, ale tylko w krótkim czasie (5 min kontaktu). Przy dłuższym kontakcie wydaje się, że oddziaływania bakterii z kationową powierzchnią przykrywały ją dezaktywując ich antybakteryjną właściwość. Przy porównaniu PDMAEMA o różnej topologii, efektywniejsze w dłuższej skali czasowej (24 h) były polimery gwieździste.

Kolejną grupą polimerów gwieździstych otrzymanych w przedstawionym osiągnięciu habilitacyjnym są kopolimery DMAEMA i metakrylanu eteru monometylowego glikolu dietylenowego (DEGMA), zarówno blokowe jak i bezładne [H3, H4, H8] oraz metakrylanu glikolu oligoetylenowego (OEGMA) zakończonego grupą hydroksylową [H6, H10, H11]. W tych pracach, oprócz syntez polimerów, Habilitantka opracowała również warunki tworzenia kompleksów kwasów nukleinowych z otrzymanymi kopolimerami gwieździstymi, wykorzystywanych w terapii genowej. Przeprowadziła Ona szczegółową analizę fizykochemiczną otrzymanych polimerów w roztworze, w szczególności badając wpływ składu makrocząsteczek i roztworu na wrażliwość otrzymanych polimerów na różne bodźce. Otrzymane struktury gwieździste zawierające w ramionach polimer DMAEMA, wykazywały zarówno pH- jak i termoczułość w roztworach wodnych. Obecność hydrofobowego rdzenia dodatkowo wpływała na samoorganizację polimerów gwieździstych w roztworze. Co ciekawe, oprócz wielu istotnych wniosków, okazało się, że kopolimery DMAEMA i DEGMA nie wykazywały wrażliwości na zmiany temperatury w roztworze wodnym (niezależnie od pH) pomimo tego, że oba homopolimery DMAEMA jak i DEGMA są termoczułe.

Dzięki systematycznym badaniom udało się Pani dr Barbarze Mendrek wyciągnąć istotne wnioski co do wpływu struktury, składu i masy molowej badanych polimerów na ich zdolność do wiązania DNA, rozmiar uzyskiwanych polipleksów, itd., co jest ważnym osiągnięciem badawczym i kluczową informacją przy zastosowaniu tych polimerów do transfekcji genów w porównaniu do klasycznych układów opartych na kationowej poli(etylenoiminie). W szczególności, Habilitantka zaproponowała innowacyjne wykorzystanie tych polimerów w tzw. odwrotnej transfekcji (polipleksy osadzone na powierzchni) prowadzonej w trakcie hodowli modelowych komórek nowotworowych, co pozwoliło na wprowadzenie kwasu nukleinowego do wnętrza komórek połączone z nieinwazyjnym ich odczepianiem z powierzchni po transfekcji. Co ważne, wykazano również, że przeżywalność komórek była wyższa w procesie odwrotnej transfekcji prowadzonej z udziałem osadzonych na powierzchni polipleksów niż tej prowadzonej w roztworze.

Otrzymane zostały także warstwy hybrydowe na bazie polimeru gwieżdzistego P(DMAEMA-ran-OEGMA-OH) poprzez wytworzenie w nich nanocząstek srebra w wyniku redukcji azotanu srebra przez polimerowe grupy aminowe. Przeprowadzone testy wykazały efektywne działanie antybakteryjne tych warstw w przedłużonym okresie (24h), co jest istotne z punktu widzenia potencjalnych zastosowań.

W przedstawionych badaniach Habilitantka wykorzystywała nie tylko metody kontrolowanych polimeryzacji, ale też zaawansowane metody charakteryzacji makrocząsteczek w roztworze i osadzonych na powierzchni (np. mikrowaga kwarcowa, elipsometria spektralna). Umiejętnie współpracowała także z naukowcami o komplementarnych umiejętnościach i możliwościach badawczych, choćby w zakresie badań biologicznych, czy też charakterystyki mikroskopowej otrzymanych cienkich warstw, co wpłynęło pozytywnie na jakość opublikowanych prac. Analizując przedstawiony cykl publikacji jako osiągnięcie habilitacyjne, można zobaczyć systematyczność prowadzonych badań zmierzających do poznania zależności pomiędzy topologią, składem, masą molową polimerów, a ich właściwościami przydatnymi w zastosowaniach biomedycznych (kompleksowanie DNA, termoczułość, biokompatybilność, antybakteryjność itp.). Pani dr Barbara Menderek w toku badań objętych osiągnięciem habilitacyjnym poszerzała nie tylko warsztat syntetyczny w zakresie otrzymywania polimerów gwieżdzistych, ale także przedstawiła korzyści płynące z ich immobilizacji powierzchniowej, czy też wytwarzania w ich strukturze nanocząstek prowadząc do uzyskania hybrydowych układów w roztworze, jak i cienkich warstw powierzchniowych.

Przedstawione we wniosku publikacje zostały opublikowane w dobrych i bardzo dobrych czasopismach specjalistycznych (np. *Biomacromolecules*, *Polymer*, *Journal of Materials Chemistry B*, *Polymers*, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, *International Journal of Pharmaceutics*), a niektóre z nich zdołały już zebrać liczne cytowania. Znaczenie prac Habilitantki dla rozwoju polimerów o topologii gwiazd oceniam wysoko. W przedstawionym osiągnięciu widać wzrastającą samodzielność naukową Habilitantki (od czasu obrony pracy doktorskiej), która przejawia się także w kreowaniu nowych tematów badawczych (np. układy hybrydowe), nawiązywaniu współpracy badawczej w celu realizacji prac o charakterze interdyscyplinarnym.

Pozostała działalność naukowo-badawcza

Można zauważyć, że dynamika pracy naukowej Habilitantki jest zadawalająca - od roku 2010 (po doktoracie) do czasu złożenia wniosku habilitacyjnego jest współautorką 35 publikacji (z bazy Web of Science), z których 11 znalazło się w osiągnięciu habilitacyjnym. Co istotne, publikuje w dobrych i bardzo dobrych czasopismach specjalistycznych, a w ostatnich latach jakość tych publikacji, mierzona wartością „impact factor” czasopism, wyraźnie rośnie. Jest to także związane z zaangażowaniem Habilitantki we współpracę zarówno krajową, jak i międzynarodową, co jest ważną cechą Pani dr Barbary Mendrek i świadczy o otwartości na nowe wyzwania naukowe i umiejętności pozyskiwania odpowiednich partnerów naukowych do współpracy.

Habilitantka posiada również osiągnięcia w zdobywaniu finansowania dla swoich badań. Była kierownikiem 1 projektu (Sonata) oraz wykonawcą w 8 innych finansowanych przez Narodowe Centrum Nauki lub Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego oraz 3 projektach w ramach umów międzyrządowych (polsko-słowacka i polsko-flamandzka). W ramach umów pomiędzy Polską Akademią Nauk oraz zagranicznymi instytucjami (Słowacka Akademia Nauk, Bułgarska Akademia Nauk, Fundusz Badań Naukowych Flandrii) kierowała 2 projektami oraz uczestniczyła jako wykonawca w 6. Niestety, Habilitantka nie podaje żadnych osiągnięć dotyczących współpracy z otoczeniem społeczno-gospodarczym, do czego powinna w przyszłości przyłożyć większą uwagę.

Dane bibliometryczne (H=14, 547 cytowań niezależnych wszystkich prac, wg. bazy Scopus na dzień 24.06.2024) lokują dorobek Habilitantki powyżej średniej dla naukowca u progu habilitacji pracującego w dyscyplinie nauki chemiczne. Habilitantka wygłosiła 6 wykładów na zaproszenie w ramach seminariów i konferencji zarówno krajowych, jak i zagranicznych oraz prezentowała wyniki swoich prac w postaci komunikatów ustnych i posterów na ponad 30 konferencjach krajowych i międzynarodowych, co wskazuje na jej dużą aktywność w tym zakresie i rosnącą rozpoznawalność w świecie naukowym. Współorganizowała także 7 konferencji o zasięgu krajowym i międzynarodowym. Ta działalność w rozpowszechnianiu wyników swoich badań na arenie międzynarodowej jest bardzo dobra dla danego etapu kariery naukowej Habilitantki.

Pozostała działalność i współpraca międzynarodowa

Habilitantka w zakresie współpracy międzynarodowej wykazuje się również aktywnością, zarówno w kontekście odbytego stażu, jak też licznych publikacji zarówno zaliczonych do osiągnięcia habilitacyjnego, jak i poza nim. Nawiązane kontakty i trwająca współpraca dobrze rokują dla Jej dalszej działalności badawczej.

W podsumowaniu stwierdzam, że przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe Pani dr Barbary Mendrek stanowi istotny wkład w zakresie rozwoju metod otrzymywania i badania właściwości polimerów o topologii gwieżdzistej, w tym ich zastosowań biomedycznych oraz, że wykazała się ona istotną aktywnością naukową realizowaną w kilku zarówno polskich, jak i zagranicznych instytucjach naukowych. Tym samym spełnia on wymogi stawiane kandydatom do uzyskania stopnia doktora habilitowanego zgodnie z wymaganiami zawartymi w ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. (art. 219 ust. 1 pkt 1-3), Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. W związku z tym wnoszę do Rady Naukowej Uniwersytetu Opolskiego o dopuszczenie Pani dr Barbary Mendrek do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.



Szczepan Zapotoczny