

Recenzja wniosku habilitacyjnego

Pani doktor Marty Kutwin

Pani doktor Marta Kutwin w 2015 roku uzyskała stopień doktora nauk rolniczych w dyscyplinie zootechnika nadany uchwałą Rady Wydziału Nauk o Zwierzętach Szkoły Głównej Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie. Podstawa prawna tym samym jest spełniona w zakresie kluczowego wymogu dla przeprowadzenia postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego Pani doktor Marcie Kutwin w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki biologiczne. Postępowanie jest prowadzone przez Radę Dyscypliny Nauki Biologiczne Szkoły Głównej Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie.

Pani dr Marta Kutwin przedstawiła do oceny kompletny wniosek habilitacyjny wraz z wymaganymi załącznikami. We wniosku habilitacyjnym zgodnie z art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2024 r. poz. 1571 z późn. zm.), Pani doktor Marta Kutwin przedstawiła cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych opublikowanych w czasopiśmie, które w roku opublikowania artykułu w ostatecznej formie były ujęte w wykazie sporządzonym zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 ust. 2 pkt 2 lit. b, który zatytułowała „*Biologiczne mechanizmy przeciwnowotworowej aktywności nanocząstek platyny, tlenku grafenu oraz biosystemów grafenu skoniugowanego z cząsteczkami mikroRNA*”. W ramach cyklu pięciu publikacji badawczych Pani doktor Marta Kutwin wyodrębniła dwa komplementarne względem siebie osiągnięcia naukowe. Prace ze wspomnianego powyżej cyklu ukazały się w latach 2017-2024. Tytuł głównego osiągnięcia został dobrany adekwatnie do cyklu publikacji. W związku z powyższym stwierdzam, że w tym zakresie wniosek jest również przygotowany formalnie poprawnie.

Ocena osiągnięcia naukowego, o którym mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2024 r. poz. 1571 z późn. zm.)

Przedmiotem ocenianego wniosku jest osiągnięcie naukowe koncentrujące się na opisanie biologicznych efektów działania nanocząstek platyny (NP-Pt), tlenku grafenu (GO) kompleksów hydrokoloиду nanocząstek GO-NP-Pt oraz koniugatów cząsteczek mikroRNA

z GO względem komórek nowotworowych. W ramach prowadzonych badań będących podstawą o ubieganie się o nadanie stopnia doktora habilitowanego, Pani doktor Marta Kutwin przeprowadziła serię komplementarnych względem siebie prac badawczych mających na celu: opracowanie autorskiej metod przygotowania hydrokoloidów nanocząstek platyny (NP-Pt), tlenku grafenu (GO) kompleksów hydrokoloidu nanocząstek GO-NP-Pt oraz koniugatów GO z cząsteczkami mikroRNA (miRNA); wykonaniu analiz z zakresu oceny biogodności kompleksów GO-Pt oraz koniugatów GO-miRNA z wykorzystaniem modeli *in vitro*; zbadanie biologicznych mechanizmów działania GO oraz zredukowanego tlenku grafenu (rGO) wobec komórek glejaka dla potrzeb oceny możliwości wykorzystania GO i rGO jako nośników cząsteczek mikroRNA (miRNA). Wspomniane powyżej prace badawcze pozwoliły na „wykazanie przeciwnowotworowej aktywności nanocząstek platyny, oraz kompleksów nanocząstek platyny osadzonych na płatkach tlenku grafenu, w zakresie aktywacji mechanizmów apoptotycznych i zwiększonej cytotoksyczności” oraz „udokumentowanie, że koniugaty wybranych cząsteczek miRNA z grafenem, korzystnie modulują biologiczne mechanizmy przeciwnowotworowe w komórkach i guzach glejaka, a zwłaszcza produkcję cytokin i regulację szlaku *mTOR PI3K/Akt*”. W świetle powyższego należy także stwierdzić, że przedstawione do oceny osiągnięcia naukowe wraz z załączonymi publikacjami są istotne dla nauk podstawowych oraz aplikacyjnych, gdyż przyczyniają się do rozwoju nowoczesnych metod dostarczania leków i terapii celowanej w leczeniu glejaka, oferując perspektywy na skuteczniejsze i bardziej precyzyjne strategie terapeutyczne oparte na nanotechnologii.

Podsumowując, seria artykułów znacząco przyczynia się do pogłębienia wiedzy na temat mechanizmów toksyczności nanomateriałów, ich interakcji z komórkami oraz możliwości wykorzystania nanomateriałów jako nośników kwasów nukleinowych. Mogą one również odegrać istotną rolę w poprawie skuteczności leczenia chorób nowotworowych. W związku z tym można stwierdzić, że przeprowadzone badania przez Panią Martę Kutwin są kluczowe dla rozwoju nowych kierunków naukowych, zwłaszcza w obszarze innowacyjnych terapii przeciwnowotworowych, które coraz częściej opierają się na precyzyjnym ukierunkowaniu molekularnym.

W ocenianym cyklu prac stanowiących osiągnięcia naukowe, Pani doktor Marta Kutwin zajmuje pozycję pierwszego wiodącego autora. W czterech pracach jest także autorem korespondencyjnym.



Zadeklarowany udział Pani doktor Marta Kutwin w powstaniu prac opisujących osiągnięcie naukowe tzw. „cykl habilitacyjny” polegał m.in., na wykonaniu eksperymentów (w oświadczeniu Pani doktor Marta Kutwin podała bardzo szczegółowy zakres wykonanych własnoręcznie prac), opracowaniu koncepcji prac, opracowaniu, interpretacji i dyskusji wyników, współprzygotowaniu manuskryptu, Pani doktor Marta Kutwin była głównym autorem przygotowującym tekst manuskryptu, odpowiadała także za stronę wizualną pracy oraz nadzór nad pracami pozostałych współautorów. Należy podkreślić także fakt, że prace naukowe będące podstawą ocenianych osiągnięć naukowych powstały w ramach grantów PRELUDIUM 5 oraz SONATA 12, których kierownikiem była Pani doktor Marta Kutwin.

Deklaracje doktor Kutwin są spójne z opisami zawartymi w sekcji „*Author contributions*”. Pozostali współautorzy potwierdzili swoimi podpisami fakt indywidualnego wkładu podanego przez habilitantkę w powstanie ww. prac.

Nie jest dla mnie jasne dlaczego do wniosku nie dołączono deklaracji pozostałych współautorów dot. ich własnego zakresu wykonanych prac w ramach każdej z publikacji.

Niezależnie od powyższego komentarza na podstawie przedstawionych oświadczeń oraz opisów zawartych w sekcji „*Author contributions*” można z całą pewnością przyjąć, że udział doktor Kutwin w powstaniu wszystkich prac opisujących osiągnięcie naukowe, o którym mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2024 r. poz. 1571 z późn. zm.) był znaczący.

Prezentacja prac w cyklu została prawidłowo usystematyzowana i jest spójna. Należy stwierdzić, że prace Habilitantki zgłoszone jako osiągnięcie naukowe doprowadziły do wielu ciekawych odkryć oraz wniosków. Prace eksperymentalne są kompleksowo opracowane na poziomie warsztatu laboratoryjnego, z wykorzystaniem adekwatnych technik oraz metod eksperymentalnych. Wnioski są także wyważone oraz odpowiednio i krytycznie przedyskutowane w każdej z tych prac.

W szczególności za istotne odkrycia uzasadniające nadanie stopnia doktora habilitowanego należy uznać: otrzymanie i zastosowanie hydrokoloidu NP-Pt do skutecznego ograniczenia proliferacji oraz migracji komórek glejaka wielopostaciowego zarówno w warunkach *in vitro*, jak i *in ovo*, poprzez obniżenie ekspresji i syntezy białka PCNA (Kutwin M. i in., *Assessment of the proliferation status of glioblastoma cell and tumour tissue after nanoplatinum treatment, PLoS ONE, vol. 12, nr 5, 2017, Numer artykułu: e0178277, s. 1-14*); otrzymanie i zastosowanie tlenku grafenu jako nośnika dla nanocząstek platyny, co umożliwia

kontrolowane i spowolnione uwalnianie platyny do wnętrza komórek nowotworowych. Badania prowadzone przez Panią doktor Kutwin pozwoliły tym samym wykazać nową strategię opartą na synergii, tj. zwiększeniu efektywności działania przeciwnowotworowego oraz minimalizacji ryzyka niekontrolowanej dystrybucji nanocząstek platyny w organizmie (*Kutwin M. i in., Nanocomplexes of graphene oxide and Platinum nanoparticles against colorectal cancer Colo205, HT-29, HTC-116, SW480, liver cancer HepG2, human breast cancer MCF-7, and adenocarcinoma LNCaP and human cervical Hela B cell lines, Materials, vol. 12, nr 6, 2019, Numer artykułu: 906, s. 1-17*)

Kluczowym aspektem wyżej opisanych przeprowadzonych badań z wiodącym udziałem doktor Kutwin była pierwsza kompleksowa analiza zdolności NP-Pt oraz GO-NP-Pt do wpływania na aktywność proliferacyjną komórek poprzez regulację biosyntezy białka PCNA. Pani doktor Kutwin i współautorom udało się wykazać, że kompleksy GO-NP-Pt wykazują specyficzne powinowactwo do błon komórkowych, co jest wynikiem oddziaływań elektrostatycznych oraz unikalnych właściwości strukturalnych GO. Opisane mechanizmy interakcji pomiędzy badanymi nanocząstkami a komórkami nowotworowymi pozwoliły na lepsze zrozumienie tego, jak nanocząstki modyfikują cykl komórkowy i homeostazę komórkową. Ponadto, ważnym odkryciem było także wykazanie zdolności indukcji apoptozy przez NP-Pt oraz GO-NP-Pt poprzez aktywację genów związanych z procesami proapoptotycznymi, takich jak *CASP3*. Pani doktor Kutwin zwróciła uwagę, że właściwości NP-Pt oraz GO-NP-Pt, w tym zdolność do samoorganizacji i stabilność koloidalna, mają kluczowe znaczenie dla efektów biologicznych. Uzyskane wyniki znacząco poszerzają wiedzę na temat molekularnych i komórkowych mechanizmów oddziaływania nanocząstek, podkreślając potencjał GO jako skutecznego nośnika wspierającego funkcje nanomateriałów. Należy się zgodzić z Habilitantką, że Jej odkrycia stanowią istotny wkład w rozwój nauk biologicznych i nanobiotechnologii, jednocześnie otwierając nowe kierunki badań nad zastosowaniem nanomateriałów w modelach biologicznych.

Niezwykle ciekawe, acz w mojej ocenie dosyć kontrowersyjne, są prace poświęcone możliwości stworzenia koniugatów alotropowych form grafenu jako nośników miRNA oraz ich zastosowania (*Kutwin M. i in., MicroRNA delivery by graphene-based complexes into glioblastoma cells, Molecules, vol. 26, nr 19, 2021, Numer artykułu: 5804, s. 1-28; Kutwin M i in., Influence of GO Antisense miRNA-21 on the Expression of Selected Cytokines at Glioblastoma Cell Lines, International Journal of Nanomedicine, vol. 18, 2023, s. 4839-4855,*

DOI:10.2147/ijn.s419957; Kutwin M, i in., *The delivery of mimic miRNA-7 into glioblastoma cells and tumour tissue by graphene oxide nanosystems. Nanotechnology Science and Application. 2024 DOI: 10.2147/NSA.S469193).*

W powyższym cyklu prac Pani doktor Kutwin wraz ze zespołem wykazała, m.in., że koniugaty wybranych miRNA z GO mogą efektywnie wnikać do komórek nowotworowych i modulować kluczowe szlaki sygnalizacyjne, takie jak PI3K/Akt/mTOR (*Molecules 2021*). Jak wykazano w szczególności antysensowne miRNA-21 w połączeniu z GO znacząco obniżyło zdolność komórek glejaka do proliferacji i zwiększyło ekspresję genów proapoptotycznych, takich jak *BAX* i *CASP3*. Pani doktor Kutwin stawia także odważną tezę, że „zastosowanie koniugatów miRNA-GO pozwala na skuteczniejsze dostarczanie tych cząsteczek do komórek nowotworowych niż tradycyjne metody, takie jak elektroporacja, przy jednoczesnym zmniejszeniu degradacji miRNA w środowisku biologicznym”. W ramach tego wątku badawczego Pani doktor Kutwin wraz ze zespołem opisała kolejny istotny aspekt dotyczący wpływu koniugatów miRNA-GO na aktywację/inhibicję odpowiedzi immunologicznej. W pracy *Kutwin i in., 2023* opisano zdolność modulacji cytokin prozapalnych przez GO użytego jako nośnika miRNA-21. Z kolei w pracy *Kutwin i in., 2024* wykazano, że koniugaty mimiczne miRNA-7-GO wpływały na aktywność szlaku PI3K/AKT/mTOR poprzez modulację ekspresji *PI3K*, *AKT1* i *mTOR*.

Jak zaznaczyłem wcześniej opisane odkrycia dotyczące otrzymania i wykorzystania koniugatów wybranych miRNA z GO są bardzo interesujące z poznawczego punktu widzenia w szczególności w dyscyplinie nauki biologiczne. Wątpliwości jednak mam co do przyszłych zastosowań wykorzystania tlenku grafenu jako nośników miRNA lub innych cząsteczek RNA w porównaniu do innych standardowych metod np. lipofekcji. W mojej ocenie ograniczenia te wynikają z następujących kwestii: możliwa niestabilność RNA w środowisku reakcji, możliwe mechaniczne uszkodzenia RNA w obecności nanocząstek, konieczność zastosowania wysokich ilości RNA do koniugacji z nanomateriałami, niska efektywność uwalniania RNA z nanocząstek, brak dobrej kontroli efektywności wiązania RNA z nanomateriałami, niska stabilność podczas przetrzymywania koniugatów RNA z nanocząstkami itp.

Podsumowując, stwierdzam, że prace zgłoszone do cyklu jako osiągnięcia naukowe są wartościowe, gdyż istotnie poszerzają wiedzę z zakresu dyscypliny nauk biologicznych. Stwierdzam także, że przedstawiony do oceny cykl publikacji stanowi istotne osiągnięcie

naukowe i spełnia kryterium stawiane kandydatom ubiegającym się o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

Ocena pozostałych osiągnięć naukowych

W autoreferacie Pani doktor Kutwin wymienia następujące pozostałe obszary swojej działalności naukowo-badawczej po uzyskaniu stopnia naukowego doktora: określenie antybakteryjnych właściwości tlenku grafenu w kompleksach z nanocząstkami srebra, bioaktywnymi ekstraktami roślinnymi lub antybiotykami; określenie antybakteryjnych właściwości wybranych ekstraktów roślinnych, nanocząstek srebra oraz nanocząstek srebra otrzymywanych metodą bottom-up wykorzystującą wodne ekstrakty roślinne w procesie syntezy; określenie wpływu aerozolu grafenowego na komórki nowotworowe nowotworów litych w tym nowotworów piersi, raka szyjki macicy, nowotworów gruczołu krokowego, raka płuc oraz glejaka; określenie aktywności tlenku grafenu, zredukowanego tlenku grafenu na aktywność kanałów jonowych Slick, Slack, Slick and Slack na modelu oocytów *Xenopus laevis* transfekowanych wybraną sekwencją mRNA; określenie możliwości wykorzystania hydrokoloidu tlenku grafenu w celu modyfikacji właściwości funkcjonalnych drewna oraz ocena żywotności komórek za pomocą mikrokomory wbudowanej w interferometr. W mojej ocenie w szczególności badania koncentrujące się na określeniu antybakteryjnych właściwości tlenku grafenu w kompleksach z nanocząstkami srebra, bioaktywnymi ekstraktami roślinnymi lub antybiotykami oraz określeniu wpływu aerozolu grafenowego na komórki nowotworowe nowotworów litych w tym nowotworów piersi, raka szyjki macicy, nowotworów gruczołu krokowego, raka płuc oraz glejaka mogą być rozpatrywane jako tzw. inne osiągnięcie, o którym mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2024 r. poz. 1571 z późn. zm.) mające znaczenie dla rozwoju dyscypliny nauki biologiczne.

Analiza całościowego dorobku naukowego Pani doktor Kutwin wskazuje na bardzo dobry warsztat badawczy oraz bardzo wysoką aktywność publikacyjną. Bardzo pozytywnie oceniam także jej działalność w zakresie popularyzacji nauki, aktywność dydaktyczną, opiekę naukową nad stażystami realizującymi praktyki zawodowe.

Pani doktor Kutwin aktywnie uczestniczyła w licznych konferencjach, a także brała udział w szkoleniach i stażach.



Pani doktor Kutwin również współorganizowała konferencje krajowe i międzynarodowe m.in., Young Researchers Symposium czy International Conference on Nanotechnology in Medicine.

Pani doktor Kutwin była kierownikiem dwóch projektów finansowanych przez Narodowe Centrum Nauki pt. „*Nanocząstki platyny jako regulatory autokonsumpcji DNA w procesie śmierci komórki w badaniach na modelu glejaka wielopostaciowego in vitro i in ovo*”; (2013/09/N/NZ9/01895) oraz pt. „*Nanostrukturalne platformy jako systemy nośnikowe molekularnych sygnałów programowanej śmierci komórki w badaniach modelowych glejaka wielopostaciowego*”, (2016/23/D/NZ7/03837). Potwierdza to tylko cenne predyspozycje Pani doktor Kutwin do pełnienia roli samodzielnego pracownika naukowego.

Pani doktor Kutwin jest także osobą zaangażowaną w promowanie młodych naukowców: studentów, doktorantów i młodych doktorów. Była wielokrotnie promotorem prac dyplomowych oraz pełniła funkcję w charakterze promotora pomocniczego w przewodach doktorskich.

Jako naukowiec Pani doktor jest rozpoznawalna przez środowisko naukowe, o czym świadczy Jej udział w charakterze członka zespołów redakcyjnych oraz recenzenta w czasopismach naukowych.

Na szczególne podkreślenie zasługuje fakt, że bardzo ważnym aspektem działalności naukowej Pani doktor Kutwin było/jest współpraca z otoczeniem społeczno-gospodarczym (wykonawczyni ekspertyz, badań zleconych). Pani doktor Kutwin przez cały okres swojej kariery zawodowej prowadzi także prace badawczych o charakterze aplikacyjnym, o czym świadczą liczne patenty krajowe oraz zagraniczne z Jej udziałem jako współautora.

Za swoją aktywność naukową była także kilka razy nagradzana.

Na podstawie powyższego stwierdzam spełnienie wymogów stawianych kandydatom do nadania stopnia doktora habilitowanego Pani doktor Kutwin w myśl ustawy art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2024 r. poz. 1571 z późn. zm.).

Opinia o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej

Habilitantka odbyła w okresie kariery zawodowej liczne staże w zagranicznych i krajowych ośrodkach naukowych. Po analizie dorobku naukowego Pani doktor Kutwin można

stwierdzić, że w szczególności mającymi duże znaczenie dla Jej rozwoju naukowego miały staże w Uniwersytecie w Kopenhadze. Efekty współpracy zostały udokumentowane wspólnymi publikacjami.

W świetle powyższego, jednoznacznie pozytywnie oceniam ten aspekt działalności naukowej Pani doktor Kutwin.

Wniosek końcowy

Na podstawie przeprowadzonej oceny stwierdzam, że Pani doktor Marta Kutwin spełnia kryteria opisane w ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2024 r. poz. 1571 z późn. zm.), jako warunki niezbędne do uzyskania stopnia doktora habilitowanego i popieram wniosek Pani doktor Marty Kutwin o nadanie Jej stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych, w dyscyplinie nauki biologiczne.

Rzeszów, 11/08/2025

prof. dr hab. Maciej Wnuk

Podpisane elektronicznie przez
Maciej Wnuk (Certyfikat
kwalifikowany) w dniu 2025-08-11.