



Poznań, 28.08.2025 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 Marty Kutwin w związku z wnioskiem o przeprowadzenie postępowania o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dyscyplinie nauki biologiczne na podstawie osiągnięcia naukowego pt. „Biologiczne mechanizmy przeciwnowotworowej aktywności nanocząstek platyny, tlenku grafenu oraz nanosystemów grafenu skoniugowanego z cząsteczkami mikroRNA”

Niniejszą recenzję opieram na przekazanej dokumentacji, która wpłynęła do mnie w dniu 01.07.2025 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.

1. Sylwetka kandydatki

Według przekazanej dokumentacji pani dr Marta Kutwin całą dotychczasową karierę naukową związała ze Szkołą Główną Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie. Na tej uczelni uzyskała tytuł magistra w 2011 roku, a swoją dalszą karierę naukową kontynuowała w macierzystej jednostce jako doktorantka w latach 2011–2015. Habilitantka uzyskała stopień naukowy doktora w dyscyplinie zootechnika w 2015 roku za pracę doktorską zatytułowaną „Wpływ nanocząstek platyny(II) na stan morfologiczno-funkcjonalny wybranych komórek zwierząt modelowych i komórek glejaka wielopostaciowego (łac. Glioblastoma multiforme)”, wykonaną pod kierunkiem

prof. dr hab. Ewy Sawosz-Chwalibóg. Następnie została zatrudniona na stanowisku adiunkta w Katedrze Żywnienia i Biotechnologii Zwierząt Wydziału Nauk o Zwierzętach SGGW w Warszawie. Obecnie pracuje w Katedrze Nanobiotechnologii Instytutu Biologii SGGW w Warszawie. Pani dr Marta Kutwin uzyskała także tytuł technika farmacji w 2012 roku.

Na dorobek pani dr Marty Kutwin w okresie „przed doktoratem” składa się aż 18 artykułów naukowych opublikowanych w indeksowanych czasopismach o międzynarodowym zasięgu i wysokim współczynniku wpływu, choć tylko w trzech pełniła ona rolę pierwszego autora. Wskazuje to na szerokie zainteresowania naukowe Habilitantki już na wczesnym etapie budowania warsztatu naukowego oraz umiejętność prowadzenia badań we współpracy z innymi ośrodkami naukowymi. Działalność naukowa pani dr Marty Kutwin uległa znacznemu zintensyfikowaniu po uzyskaniu stopnia doktora, co widoczne jest w liczbie opublikowanych przez nią prac, która wynosi aż 48, co należy uznać za wynik imponujący.

Pani dr Marta Kutwin kierowała dwoma grantami. Pierwszy grant PRELUDIUM uzyskała jeszcze podczas studiów doktoranckich, a drugi SONATA po uzyskaniu stopnia doktora. Jeszcze jako doktorantka pani dr Marta Kutwin kierowała grantem wewnętrznym ze środków SGGW. Należy podkreślić, że pełniła również rolę wykonawcy w trzech grantach uzyskanych z Narodowego Centrum Nauki (NCN) przed uzyskaniem stopnia doktora oraz pełni obecnie rolę wykonawcy w jednym trwającym projekcie NCN. Aktywność grantowa jest szczególnie istotna w kontekście pozyskiwania kolejnych środków na prowadzenie badań naukowych w przyszłości i pokazuje, że Habilitantka potrafi prowadzić badania w oparciu o system grantowy oraz zarządzać zespołem badawczym w celu realizacji interdyscyplinarnych projektów z zakresu nanomedycyny. Pełnienie roli wykonawcy w grantach pokazuje, że pani dr Marta Kutwin potrafi wykorzystywać swoje kompetencje i współpracować z innymi badaczami.

Habilitantka brała aktywny udział w konferencjach krajowych i międzynarodowych. Podobnie jak w przypadku publikacji, również w tym obszarze

widoczny jest wyraźny wzrost aktywności Pani dr Marty Kutwin po uzyskaniu stopnia doktora. W okresie „przed doktoratem” jej dorobek obejmował 9 doniesień konferencyjnych, natomiast „po doktoracie” – aż 42. Część z tych konferencji miała raczej ograniczony wpływ na środowisko międzynarodowe, ponieważ były to spotkania w ramach grupy COST. Pragnę zauważyć, że na podstawie przedstawionej dokumentacji trudno jednoznacznie ustalić, czy Habilitantka była prelegentką podczas wszystkich tych wystąpień i sesji posterowych, czy współautorką doniesień wygłoszonych przez inne osoby. Mimo tych nieścisłości oczywiście jest, że Habilitantka jest aktywna i potrafi prezentować wyniki badań na forum krajowym i międzynarodowym. Ponadto sama również organizowała konferencje jako członek komitetu organizacyjnego aż czterech konferencji, w tym dwóch międzynarodowych.

Na uwagę zasługuje także fakt, że Habilitantka nie zaniedbuje ochrony własności intelektualnej swojej pracy oraz współpracy z otoczeniem społeczno-gospodarczym. Jest ona współautorką, jak domniemywam, ponieważ w przedstawionej dokumentacji brak jednoznacznej informacji, aż czterech patentów, w tym dwóch zgłoszonych do Urzędu Patentów i Znaków Towarowych Stanów Zjednoczonych oraz Europejskiego Urzędu Patentowego. Ponadto ma swój udział w trzech zgłoszeniach patentowych do Urzędu Patentowego RP. Habilitantka wykonała również trzy ekspertyzy dla Wojskowej Akademii Technicznej w Warszawie oraz jedną dla firmy BioMedAqua Sp. z o.o.

Pan dr Marta Kutwin odbyła kilka staży naukowych zarówno w jednostkach krajowych, jak i zagranicznych. W tym miejscu chcę podkreślić dwa kluczowe staże: na Wydziale Medycyny Weterynaryjnej i Nauk o Zwierzętach, zrealizowany pod opieką prof. Andrzeja Chwaliboga jeszcze podczas pracy nad rozprawą doktorską, oraz w Laboratorium Fizjologii Molekularnej Uniwersytetu w Kopenhadze w grupie prof. Dana Arne Klaerka. Staże te miały, w mojej ocenie, kluczowe znaczenie dla przebiegu kariery naukowej Pani dr Marty Kutwin ponieważ przełożyły się na szereg bardzo dobrych publikacji oraz pozwoliły na wzmocnienie warsztatu badawczego pani doktor Kutwin.

Dotychczasowa działalność naukowa Habilitantki była kilkakrotnie wyróżniana nagrodami Rektora SGGW w Warszawie oraz prestiżowym stypendium Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego dla Wybitnych Młodych Naukowców co pokazuje już uznanie dorobku naukowego pani dr Kutwin przez niezależnych ekspertów.

W swojej pracy naukowej Habilitantka wykazuje się również aktywnością na polu organizacyjnym i co równie ważne, ze względu na zwyczajowe wymagania stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego, na polu dydaktycznym. W obszarze organizacyjnym pełni funkcję kierownika Zakładu Inżynierii Genetycznej, ponadto jest członkiem Rady Instytutu Biologii SGGW w Warszawie oraz wiceprzewodniczącą Komisji ds. Współpracy z Gospodarką w tymże Instytucie.

Z kolei w działalności dydaktycznej Habilitantka związana jest z prowadzeniem szerokiego spektrum zajęć z zakresu nanobiotechnologii i hodowli komórkowych zarówno w języku polskim, jak i angielskim. Do głównych przedmiotów prowadzonych przez Panią doktor należą „Podstawy Nanobiotechnologii”, „Mechanizmy nowotworzenia”, „Kancerogeneza” oraz „Hodowle *in vitro*”. Ze względu na rozległą działalność dydaktyczną kandydatki nie będę szczegółowo opisywał wszystkich działań Pani dr Kutwin w tej materii. Należy jednak podkreślić, że poza prowadzeniem zajęć dydaktycznych Kandydatka pełniła także rolę promotora pomocniczego w dwóch przewodach doktorskich oraz promotora czterech prac magisterskich i aż dziewiętnastu prac licencjackich.

Biorąc pod uwagę te dwa aspekty stwierdzam, że Habilitantka ma duże kompetencje dydaktyczne i organizacyjne, czego należy oczekiwać od samodzielnego, nowoczesnego naukowca.

To co powinno wyróżniać przyszłego samodzielnego pracownika naukowego, to umiejętność budowania własnej tematyki badawczej oraz samodzielnego proponowania nowych kierunków badań. Ich efektem powinny być publikacje, w których to samodzielny pracownik pełni zgodnie z przyjętym zwyczajem rolę autora wiodącego, czyli korespondencyjnego lub pierwszego. Nie sposób nie zauważyć, że większość prac

Pani dr Marty Kutwin opublikowanych po doktoracie związana jest z Panią prof. dr hab. Ewą Sawosz Chwalibóg, promotorką jej rozprawy doktorskiej, oraz prowadzonymi przez nią badaniami z zakresu nanobiotechnologii. Dlatego uważam, że po formalnym usamodzielnieniu się dr Marty Kutwin powinna skupić się na budowaniu własnego zespołu badawczego oraz rozszerzeniu tematyki badawczej poza dotychczas poznane zagadnienia.

2. Podsumowanie osiągnięcia naukowego

Habilitantka jako swoje osiągnięcie naukowe wykazała cykl pięciu publikacji powiązanych tematycznie, opublikowanych w latach 2017–2024, zatytułowany: „Biologiczne mechanizmy przeciwnowotworowej aktywności nanocząstek platyny, tlenku grafenu oraz nanosystemów grafenu skoniugowanego z cząsteczkami mikroRNA”. Prace te ukazały się w czasopismach o łącznym współczynniku IF wynoszącym 21,8 oraz sumarycznej punktacji MNiSW 720. Publikacje zostały opublikowane w czasopismach o zasięgu międzynarodowym, znajdujących się na liście JCR, cieszących się uznaną renomą w obszarze nanotechnologii i nanomedycyny, takich jak International Journal of Nanomedicine czy Nanotechnology Science and Applications. Dwie publikacje ukazały się w otwartym dostępie w czasopismach z grupy MDPI.

Habilitantka we wszystkich pracach pełniła wiodącą rolę autora korespondencyjnego i pierwszego oraz odpowiadała za wykonanie eksperymentów biologicznych, opracowanie koncepcji badań a także koordynację prac zespołu badawczego. Przedstawiony w dokumentacji indywidualny wkład pani dr Marty Kutwin w powstanie publikacji wchodzących w skład cyklu habilitacyjnego został poparty deklaracjami współautorów, jednoznacznie potwierdzającymi jej wiodącą rolę w opracowaniu koncepcji badań, przeprowadzeniu eksperymentów biologicznych oraz przygotowaniu manuskryptów. W tym miejscu chcę podkreślić, że prace te powstały w wyniku realizacji projektów grantowych, na które Habilitantka uzyskała finansowanie

ze źródeł zewnętrznych (granty PRELUDIUM i SONATA z NCN), o czym była już mowa wcześniej w recenzji. Niestety, zdumiewające jest, że mimo bardzo starannego i jasnego przygotowania dokumentacji habilitacyjnej, wkład współautorów w powstanie poszczególnych publikacji nie został jednoznacznie określony. Deklarują oni wyłącznie, że przedstawiony przez Habilitantkę udział w powstawaniu publikacji jest prawdziwy.

W swoim autoreferacie Habilitantka określiła dwa osiągnięcia naukowe. Pierwsze to „Wykazanie przeciwnowotworowej aktywności nanocząstek platyny, oraz kompleksów nanocząstek platyny osadzonych na płatkach tlenku grafenu, w zakresie aktywacji mechanizmów apoptotycznych i zwiększonej cytotoksyczności.” a drugie zatytułowane „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 przypadku nazwy tytułu drugie osiągnięcia uważam za nietrafione użycie słowa „udokumentowanie”. Skłaniałbym się raczej ku słowu „wykazanie” lub „udowodnienie”.

Cykl stanowi spójny i nowatorski wkład w rozwój nanomedycyny, koncentrując się na poznaniu biologicznych mechanizmów przeciwnowotworowego działania nanocząstek platyny, jak i tlenku grafenu sfunkcjonalizowanego cząsteczkami mikroRNA.

W pierwszej publikacji Habilitantka wykazała, że zastosowanie nanocząstek Pt prowadzi do obniżenia proliferacji komórek glejaka U118 i U87 oraz powoduje zauważalne zmiany w morfologii komórek. Aktywność przeciwnowotworowa nanocząstek była silnie związana z typem linii komórkowej wykorzystanej w badaniach, ponieważ komórki linii U87 odznaczały się większą deformacją i niższą proliferacją po podaniu nanocząstek niż komórki U118. Ponadto Habilitantka podjęła ciekawy problem związany z aktywnością białka PCNA, które jest powiązane z przerzutowością komórek glejaka. Zastosowanie nanocząstek Pt pozwoliło na znaczące obniżenie poziomu białka PCNA będącego markerem proliferacji komórek. Habilitantka opisała także mechanizm

oddziaływania nanocząstek Pt z DNA oraz porównała ich aktywność z nanomateriałami opartymi na standardowo stosowanej cis-platynie.

Druga publikacja z serii jest pracą obszerniejszą i dojrzałą. Habilitantka zastosowała nanomateriały na bazie tlenku grafenu i nanocząstek platyny na kilku typach linii komórkowych, w tym Colo205, HT-29, HTC-11, HepG2 oraz MCF-7. Ocena aktywności antyproliferacyjnej nanomateriałów została przeprowadzona z wykorzystaniem testów BrdU oraz XTT, a ocenę parametrów fizycznych nanocząstek wykonano stosując odpowiednie dobrane metody, takie jak skaningowa mikroskopia elektronowa, pomiary potencjału zeta oraz spektroskopia FTIR. Uzyskane wyniki potwierdziły aktywność przeciwnowotworową otrzymanych materiałów, jednak ich skuteczność zależała od typu linii komórkowej. Nanocząstki Pt oraz nanocząstki Pt osadzone na grafenie szczególnie silnie wpływały na żywotność komórek SW490, HT-29 oraz Colo205. W mniejszym stopniu ich aktywność była widoczna np. na komórkach HepG2. Habilitantka przeanalizowała również mechanizmy aktywacji apoptozy, stosując techniki cytometrii przepływowej w teście aneksyny V. W tej pracy zbadała także ekspresję białek PCNA oraz kaspazy-3, a otrzymane wyniki skorelowała z wynikami uzyskanymi przy użyciu komplementarnych technik biologicznych.

Kolejne trzy publikacje tworzące minicykl dotyczą wykorzystania grafenu i zredukowanego tlenku grafu jako nośników dla różnych typów miRNA w tym miRNA - 21,-221, 222,-124 czy -7.

W publikacji oznaczonej numerem III Habilitantka przeprowadziła szczegółowe badania, w których udowodniła, że kompleksy GO i rGO z miRNA mogą być efektywnie transportowane do komórek glejaka. Zbadała szczegółowo ich cytotoksyczność oraz przeprowadziła ocenę morfologii komórek U87, U118, U251 i T98 po ekspozycji na szereg stężeń nanomateriałów, czystego miRNA oraz kompleksów. Szczególnie istotnym wynikiem badań było wykazanie, że koniugaty antyセンスownego miRNA-21 z GO powodują obniżenie proliferacji komórek glejaka, a także prowadzą do aktywacji programowanej śmierci komórkowej, co zostało udowodnione poprzez analizę poziomu

ekspresji genów kodujących białka odpowiedzialne za apoptozę (p21, p53, BAX, Bcl-2 oraz PCNA). Habilitantka wykazała także różnice w aktywacji białek proapoptotycznych w zależności od typu linii komórkowej oraz zastosowanego koniugatu nanomateriał-miRNA.

W swoich dalszych badaniach pani dr Marta Kutwin przedstawiła połączenie antysensownego miRNA-21 i GO oraz jego wpływ na ekspresję kluczowych białek zapalnych związanych z inwazyjnością nowotworu (IL-6, IL-8, IL-10, ICAM-1, MCP-1, TIMP-2) (Publikacja IV). Habilitantka udowodniła skuteczne dostarczanie tego materiału do komórek glejaka poprzez ocenę zmian morfologii komórek oraz obniżenie ich przeżywalności w zależności od stężenia kompleksu. Wykazała także, że w przypadku linii U87 i U118 wykorzystanie GO jako nośnika dla antysensownego miRNA-21 prowadziło do obniżenia poziomu IL-6, co powiązano z hamowaniem szlaku NF- κ B. Z kolei zastosowanie otrzymywanych nośników powodowało obniżenie poziomu ekspresji IL-8, ale tylko dla linii U251. Ciekawym zjawiskiem było podniesienie ekspresji IL-6 i IL-8 w przypadku zastosowania elektroporacji jako metody dostarczania miRNA. W ten sposób Habilitantka wykazała wyższość strategii dostarczania antysensownego miRNA-21 opartej na GO w hamowaniu proliferacji, angiogenezy i inwazyjności komórek glejaka nad elektroporacją, co jest niezwykle cenne.

Habilitantka przeprowadziła także eksperymenty pozwalające na zbadanie poziomu ekspresji białka inhibitora metaloproteinaz typu 2 – TIMP-2. Uzyskane wyniki metodą PCR potwierdziły zwiększoną ekspresję tego białka w przypadku zastosowania nanonośnika w komórkach U87, U251 oraz T98.

Pani dr Marta Kutwin podjęła się również szeregu prac mających na celu ocenę możliwości wykorzystania GO jako nośnika dla sekwencji „mimicznych” miRNA-7 w terapii glejaka, zarówno w warunkach *in vitro*, jak i w modelu guza *in ovo* (Publikacja V). Słowo „mimiczne” jest kalką z język angielskiego. Sugeruję używać terminu „syntetyczny” lub „syntetyczna kopia”. Otrzymane nanosystemy GO-miRNA-7 charakteryzowały się wysoką wydajnością enkapsulacji, dużą stabilnością koloidalną

oraz kontrolowaną kinetyką uwalniania syntetycznego miRNA-7 w warunkach imitujących środowisko guza. Wykazano, że kompleksy GO skutecznie wprowadzają syntetyczne miRNA-7 do różnych linii glejaka (U87, U118, U251, A172, T98), co potwierdzono metodami konfokalnymi oraz cytometrią przepływową, osiągając efektywność porównywalną z elektroporacją. Zastosowanie GO-miRNA-7 prowadziło do istotnych zmian morfologicznych komórek nowotworowych oraz obniżenia ich żywotności w sposób zależny od linii komórkowej. Analiza ekspresji genów wykazała zahamowanie kluczowych elementów szlaku PI3K/AKT/mTOR, w tym wyraźną obniżenie ekspresja genów odpowiedzialnych za kodowanie białek mTOR, PI3K i AKT1, przy jednoczesnej aktywacji genu supresorowego PTEN, szczególnie w liniach U118 i T98, co pozwala na blokowanie mechanizmów związanych z proliferacją, inwazyjnością i opornością komórek nowotworowych. Eksperymenty przeprowadzone przez Habilitantkę nad wykorzystaniem nośnika na bazie GO dla syntetycznego miRNA-7 w ksenograftach glejaka w *modelu in ovo* wykazały, że terapia z użyciem GO-miRNA-7 prowadzi do znacznej redukcji masy i objętości guzów U87 i A172 oraz zmniejszenia liczby naczyń krwionośnych, co potwierdza działanie antyangiogenne tej strategii. Ważnym aspektem pracy było także porównanie skuteczności metody dostarczania mikroRNA korzystając z nośnika GO z elektroporacją, gdzie nanosystemy grafenowe okazały się równie efektywne.

Uważam, że przedstawiony cykl publikacji tworzący osiągnięcia naukowe stanowi wartościowy wkład w rozwój badań dotyczących poznania mechanizmów aktywności biologicznej nanomateriałów na bazie platyny i grafenu. Wyniki badań zaprezentowane w publikacjach tworzących cykl są nowe, dobrze udokumentowane i oparte na szerokim zakresie technik biologicznych, umożliwiając weryfikację przedstawionych przez Habilitantkę hipotez badawczych. Na szczególne podkreślenie zasługuje zastosowanie modelu *in ovo*, który nie jest powszechnie wykorzystywany w badaniach nad aktywnością biologiczną nanomateriałów, a w przypadku prac

Habilitantki pozwolił na uzyskanie unikatowych wyników w zakresie ich działania biologicznego co zasługuje na szczególne wyróżnienie.

3. Wnioski

Na podstawie przeprowadzonej oceny stwierdzam, że osiągnięcie habilitacyjne Pani dr Marty Kutwin prezentuje dobry poziom merytoryczny oraz stanowi znaczący wkład w rozwój interdyscyplinarnego obszaru nanomedycyny, ze szczególnym uwzględnieniem obszaru nauk biologicznych. Habilitantka wykazała się umiejętnością prowadzenia samodzielnych badań naukowych, skutecznego pozyskiwania środków finansowych, kierowania zespołem badawczym oraz publikowania wyników w renomowanych czasopismach naukowych i ich prezentacji na forum krajowym i międzynarodowym. Działalność dydaktyczna i organizacyjna prowadzona przez Panią dr Martę Kutwin znajduje się na bardzo dobrym poziomie, co znajduje odzwierciedlenie zarówno w zaangażowaniu w opiekę nad młodymi naukowcami i studentami, jak i w aktywności na rzecz społeczności akademickiej. Ponadto, jej aktywność naukowa, potwierdzona poprzez liczne współpracy krajowe i międzynarodowe, dodatkowo wzmacnia moją pozytywną ocenę kandydatury. W związku z powyższym stwierdzam, że Habilitantka spełnia kryteria określone 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 jej wniosek o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych, w dyscyplinie nauki biologiczne.

Podpisano przez/ Signed by:
RADOSŁAW
MRÓWCZYŃSKI
Data/ Date: 28.08.2025 14:23
mSzafir