

Maciej Heneczkowski, dr hab. inż.
Politechnika Rzeszowska, Zakład Kompozytów Polimerowych
ul. Powstańców Warszawy 6
35-959 Rzeszów
mhen@prz.edu.pl

RECENZJA

osiągnięcia naukowego: „Biodegradowalne, porowate materiały do regeneracji tkanki chrzęstnej i kości gąbczastej”, pozostałego dorobku naukowego, działalności dydaktycznej i organizacyjnej Pani dr inż. Agnieszki Anny Gadomskiej-Gajadhur w związku z Jej wnioskiem o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk inżynierjno-technicznych, dyscyplinie inżynieria chemiczna.

1. Podstawa opracowania niniejszej recenzji

Podstawę do przygotowania recenzji stanowiły następujące dokumenty:

- informacja Przewodniczącego Rady Naukowej Dyscypliny Inżynieria Chemiczna Politechniki Warszawskiej prof. dr. hab. inż. Tomasza Sosnowskiego o powołaniu przez Radę Doskonałości Naukowej pismem o numerze Nr Z2.4000.97.2020.2.BR komisji habilitacyjnej dotyczącej przeprowadzenia postępowania habilitacyjnego dr inż. Agnieszki Gadomskiej-Gajadhur,
- uchwała nr RNDICH.5-8.2021 Rady Naukowej Dyscypliny Inżynieria Chemiczna Politechniki Warszawskiej w sprawie powołania komisji habilitacyjnej w postępowaniu wszczętym na wniosek dr inż. A. Gadomskiej-Gajadhur,
- pismo Pana Dziekana Wydziału Chemicznego Politechniki Warszawskiej prof. dr. hab. Władysława Wieczorka zlecające mi opracowanie recenzji dorobku Habilitantki,
- dokumentacja wniosku dr inż. A. Gadomskiej-Gajadhur w postaci 9 plików nagranych w formacie .pdf na dysku przenośnym.

2. Informacje ogólne – wykształcenie, przebieg pracy zawodowej Habilitantki

Dr inż. Agnieszka Gadomska-Gajadhur jest absolwentką studiów magisterskich (2010 r.) oraz doktoranckich zakończonych w 2014 r. obroną dysertacji zatytułowanej: „Technologia otrzymywania polilaktydu do zastosowań biomedycznych”. Ukończone studia oraz tematyka rozprawy doktorskiej mieściły się w zakresie dyscypliny technologia chemiczna. Wiedzę tę Kandydatka zdobywała na Wydziale Chemicznym Politechniki Warszawskiej, gdzie była w latach 2010-2016 r. zatrudniona jako pracownik naukowo-techniczny w ramach wykonywanych projektów badawczych. Od 2016 r. zatrudniona jest jako pracownik naukowo-dydaktyczny (adiunkt) w tej samej jednostce. W trakcie odbywania studiów doktoranckich Habilitantka ukończyła także organizowane przez Kolegium Nauk Społecznych i Ekonomicznych PAN studia podyplomowe zatytułowane „Praktyczne metody statystyczne”.

Ze względu na treść recenzowanego projektu pragnę zwrócić uwagę na tematykę rozprawy doktorskiej, która niewątpliwie wprowadziła Habilitantkę w zagadnienia technologii polimerów

biodegradowalnych znajdujących zastosowanie w wytwarzaniu leków o opóźnionym uwalnianiu substancji czynnych. Pozwoliło to także Habilitantce nawiązać współpracę z medyczną placówką badawczą (Instytutem Gruźlicy i Chorób Płuc) i poszerzyć doświadczenie laboratoryjne o badania mikrobiologiczne. To uutorowało Autorce drogę do poświęcenia się bardziej zaawansowanej tematyce – otrzymywania materiałów do wytwarzania implantów biomedycznych.

3. Ocena osiągnięcia naukowego Habilitantki

Pani dr inż. A. Gadomska-Gajadhur przedstawiła jako swe osiągnięcie naukowe opracowanie biodegradowalnych, porowatych materiałów z przeznaczeniem do regeneracji tkanki chrzęstnej i kości gąbczastej. Rozwiązanie składa się z dwóch członów – jednego, dotyczącego materiałów o charakterze rusztowań z biodegradowalnych, biozgodnych polimerów, które mogą posłużyć do odbudowy ubytków tkanki chrzęstnej powstałych w wyniku urazów lub procesów chorobowych. Drugą częścią projektu było opracowanie porowatych materiałów mogących stanowić wypełnienie ubytków kostnych oraz ułatwiających odbudowę tych ubytków. Zagadnienia te stanowią bardzo silnie rozwijającą się dziedzinę inżynierii materiałowej, w tym inżynierii materiałów polimerowych przeznaczonych do zastosowań biomedycznych, a w rozważanym przypadku – ortopedii.

Autorka deklaruje, że osiągnięcie naukowe zostało zreferowane w 15 oryginalnych artykułach (A1-A15) w czasopismach o zasięgu międzynarodowym o współczynniku wpływu IF od 0,713 do 3,327 oraz 7 rozdziałach w monografiach (B1-B7) i 6 patentach (P1-P6). Prace te powstały po uzyskaniu przez Wnioskodawczynię stopnia doktora. Udział Habilitantki w ich powstaniu jest znaczący ($\geq 40\%$, a w zdecydowanej większości pozycji $\geq 50\%$), potwierdzony załączonymi deklaracjami współautorów, a w przypadku artykułów także faktem odnotowania Jej jako autora do korespondencji, z wyjątkiem pozycji A5, A6 i A7. Cytowalność 29 prac opublikowanych w latach 2016-2021 według bazy WoK wynosi 110, w tym bez autocytowań 33, co daje średnią 3,79 na artykule. H-index równy 7 jest dobry, uwzględniając krótki okres od uzyskania przez Wnioskodawczynię stopnia doktora, zaś liczba cytowań prac w ostatnich dwóch latach wyraźnie wzrosła. W przypadku bazy Scopus dane bibliometryczne w przypadku nieuwzględniania autocytowań są gorsze. Aktywność publikacyjną Habilitantki oceniam zatem jako bardzo dobrą, ponieważ w przeciągu czterech lat opublikowała wspólnie ze współpracownikami 15 artykułów, których tematyka tworzy dość spójną całość.

Moje wątpliwości budzi zaliczenie przez Habilitantkę pozycji B1-B7 jako rozdziałów w monografiach, chociaż, zwłaszcza w przypadku pozycji B2, B3, B4, B7, są to skróty komunikatów wygłoszonych na konferencjach. Na pozytywną ocenę zasługuje z kolei fakt uzyskania 6 patentów obejmujących swą treścią tematykę recenzowanego osiągnięcia naukowego. Do nich można dodać jeszcze patenty, które dotyczą zagadnień łączących się z problematyką syntezy polilaktydu lub jego modyfikacji, jak: PL225745 (Sposób wytwarzania katalizatora na bazie 2-etyloheksanianu Sn(II)), PL225851 (Sposób wytwarzania polilaktydu do celów biomedycznych), PL236857 (Sposób wytwarzania polilaktydowego substytutu kości gąbczastej o zwiększonej hydrofilowości). To wskazuje na dużą aktywność Habilitantki w ochronie patentowej wyników badań, które mogą mieć w pewnej perspektywie czasowej szanse na wdrożenie.

3.1. Rusztowania do odtwarzania tkanki chrzęstnej

Autorka opracowała silnie porowate rusztowania (skafoldy), które wszczepiane do organizmu mogą posłużyć jako konstrukcja do odtwarzania na niej tkanki chrzęstnej. Produkty te zostały otrzymane na podstawie wstępnie wytypowanego spośród 3 typów polimerów: polilaktydu (PLA), kopolimeru kaprolaktanu i laktydu (PCLLA) oraz polikaprolaktanu (PCL); polilaktydu. Opracowała Ona techniki doświadczalne gwarantujące uzyskanie produktu o odpowiedniej porowatości

(> 80 %) oraz otwartych porach o rozmiarach od kilkudziesięciu do kilkuset mikrometrów przy zachowaniu wytrzymałości i sztywności charakteryzowanej za pomocą modułu Younga. Habilitantka stwierdziła, że optymalna masa cząsteczkowa PLA nie powinna być mniejsza niż 54 000, a jako jedną z metod przygotowania rusztowania wytypowała technikę „freeze extraction” z roztworu dioksanowego stosując jako wytrącalnik mieszaninę metanol/woda. Dla ograniczenia niezbędnej liczby prób eksperymentalnych i optymalizacji właściwości skafoldu Autorka zastosowała często zalecaną w takich sytuacjach metodę statystycznego planowania eksperymentu. Habilitantka wykorzystała i przystosowała do otrzymania pożądanego produktu opisaną przez Zespół w literaturze (poz. A8) metodę „włókninową”. Do tego celu użyła przygotowane przez zespół prof. Sajkiewicza z IPPT PAN nanowłókniny żelatyny, poliwinylu-pirolidonu (PVP) i poli(glikolu etylenowego) (PGE), na które to podłoże dozowany był roztwór PLA, PCL i PCLLA, a następnie kąpiel żelująca i płuczająca. Opracowana metoda zapewniała w przypadku nanowłóknin żelatynowych i PLA czy PCL rusztowanie o wyraźnie wzmocnionej wytrzymałości mechanicznej, sztywności i odpowiednio dużej porowatości, nasiąkliwości i minimalnej cytotoxyczności wobec wybranych komórek stawu biodrowego. W przypadku rusztowań z nanowłókniną PVP stwierdzono w warunkach laboratoryjnych („in vitro”) intensywny wzrost chondrocytów pobranych z tego stawu. Uzyskane wyniki prac laboratoryjnych roją nadzieje na pozytywny przebieg badań na etapie „in vivo”.

3.2. Regeneracja kości gąbczastej

Znaczną część swoich badań Habilitantka poświęciła opracowaniu materiału polimerowego, który mógłby stać się substytutem tkanki kostnej i być bioresorbowalnym implantem zastępującym ubytek lub wzmocnieniem kości osłabionej w wyniku zmian chorobowych, na przykład osteoporozy. W tej dziedzinie, spośród materiałów polimerowych, kluczową rolę odgrywa PLA poddawany odpowiedniej modyfikacji czy to na drodze kopolimeryzacji z wybranymi monomerami, mieszanii z innymi polimerami, bądź kopolimerami. Dla ułatwienia wzrostu tkanki kostnej na szkielecie PLA jest on zazwyczaj przesycany lub powlekany in situ hydroksyapatytem, będącym mineralnym składnikiem budulcowym kości. Jako główny składnik opracowywanego przyszłego implantu przygotowanego w kształcie cylindra Autorka zastosowała odmianę L PLA (PLLA) o liczbowo średniej masie molowej 86 000. W tym miejscu wypadałoby dodać zawartość PLLA, co jest istotne ze względu na różną biodegradowalność izomerów L i D. W celu poprawy zwilżalności PLLA zastosowane zostały kopolimery akrylowe z grupy Eudragitów EE 100, które są dość powszechnie stosowane jako osłonki substancji aktywnych w farmaceutykach ulegające resorpcji w odpowiednich warunkach pH. Autorka określiła optymalny udział składników polimerowych, stężenia ich roztworów prowadzących do uzyskania próbki o dużej porowatości ~ 95 %, dobrej nasiąkliwości. Komentarza wymaga także zastosowanie Eudragitów jako modyfikatorów PLA przeznaczonego do wytwarzania substytutu tkanki kostnej. Otrzymany materiał ma bowiem charakter blendy polimerowej, a w optymalizacji jego właściwości powinny być uwzględnione nie tylko wymienione przez Autorkę czynniki, ale także sposoby i parametry sporządzania mieszaniny tych trudno mieszalnych składników. Tak otrzymaną próbkę poddano testom cytotoxyczności dla hodowli komórek kostnych, który dał nieco gorszy rezultat niż dla samego PLLA. Po tym częściowo zadowalającym wyniku opatentowaną metodą (PL236858) osadzano na próbce tworzący się in situ hydroksyapatyt. Próby wzrostu osteoblastów na tak przygotowanym modelu okazały się pozytywne.

Drobne sprostowanie: na stronie 40 swego autoreferatu Autorka stosuje następujące określenie dotyczące budowy produktów marki Eudragit: „Są to kopolimery kwasu metakrylowego różniące się grupami bocznymi (9).” W rzeczywistości są to, jak to wynika z rys. 9 (str. 40) oraz specyfikacji dostępnej na stronie firmy Evonik – producenta Eudragitów, kopolimery kwasu

metakrylowego i jego pochodnych – estrów alkilowych, a w przypadku EE100 także estru etylowego zakończonego grupą di-metyloaminową.

Osiągnięcia te zostały jeszcze uzupełnione badaniami nad syntezą prepolimeru poli(sebacynianu glicerolu) (PGS) – polimeru, któremu obecnie poświęconych jest wiele publikacji. Jest on potencjalnie bardzo obiecującym polimerem syntetycznym mogącym mieć zastosowanie do wytwarzania implantów różnych tkanek, głównie miękkich, a przez kopolimeryzację z innymi monomerami także do rozszerzenia tych obszarów. Autorka dość odważnie określiła wyniki tych badań, że „opracowane modele matematyczne procesu pozwalają na syntezę polimeru „szytego na miarę””. Należy zaznaczyć, iż polimer ten może ulec sieciowaniu, czego Autorka nie uwzględniła w swoim modelu co komplikuje sprawę prognozowania i optymalizacji właściwości PGS.

Zarysowane w końcowej części referatu planowane przyszłe kierunki badawcze Habilitantki wydają mi się bardzo ambitne, choć są być może zbyt rozległe. Sądząc jednak po obfitym dorobku Autorki z ostatnich 5 lat oraz dużej operatywności w znajdowaniu i pozyskiwaniu do współpracy zespołów badawczych do tych multidyscyplinarnych projektów mogą się nawet okazać realne.

Dla pełnego obrazu weryfikacji przydatności opracowań Habilitantki w przyszłej praktyce medycznej cenne okazałyby się wyniki aktualnie będącego w realizacji projektu „Porowate, biodegradowalne implanty do regeneracji kości gąbczastej”, który uzyskał finansowanie NCBiR w ramach XI edycji programu Lider. Autorka podkreśla, że w projekcie tym zaplanowane są badania in vivo opracowanych materiałów z wykorzystaniem zwierząt hodowlanych (owiec). Sądzę, że jeśliby wyniki tych badań okazały się pozytywne dla opracowanych materiałów, przyszła ocena osiągnięcia Habilitantki mogłaby być zdecydowanie wyższa. Trzeba jednak mieć na uwadze, że konkurencja w tej dziedzinie jest ogromna i dotyczy nie tylko sposobów otrzymywania implantów, gdzie zaprzęgane są najnowsze modyfikacje technologii przyrostowych lub wspomniana przez Habilitantkę w autoreferacie technika elektroprzędzenia. Do tego obrazu należy jeszcze dodać sposoby oparte na wszczepianiu lub przeszczepianiu odpowiednich rodzajów komórek, co jest obecnie także silnie rozwijane.

3.3. Współpraca z innymi zespołami badawczymi

Wnioskodawczyni rozwijała swą aktywność naukowo-badawczą we współpracy z licznymi zespołami badawczymi reprezentującymi różne instytucje naukowe. Współpraca ta jest udokumentowana wspólnymi publikacjami i patentami. Wymienię tutaj następujące instytucje i grupy:

- Instytut Podstawowych Problemów Techniki PAN w Warszawie
 - zespół prof. Pawła Sajkiewicza – współpraca w dziedzinie opracowywania nowych implantów na podstawie nanowłóknin,
 - mgr Piotr Denis realizacja grantu Preludium 12 „Elastyczne włókny z poli(sebacynianem gliceryny) otrzymywane metodą elektroprzędzenia”
 - dr inż. Dorota Kołbuk-Konieczny, 2 publikacje, 2 patenty i 2 prace magisterskie,
- Instytut Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej PAN w Warszawie, zespół prof. Andrzeja Chwojnowskiego – obok wspólnych publikacji i patentów Habilitantka wymienia doktorat Aleksandry Kruk, w którym pełniła funkcję promotora pomocniczego,
- Instytut Chemii i Techniki Jądrowej - dr inż. Andrzejem Rafalskim – prace dotyczące sterylizacji radiacyjnej implantów i ich odporności na stosowane promieniowanie,
- dr hab. Krzysztof Ficek, prof. AWF Katowice, klinika ortopedii Galen, Bieruń. Sądzę, że ta współpraca została nawiązana niedawno, gdyż dr hab. Krzysztof Ficek podał na swojej stronie internetowej jedynie współpracę z Uniwersytetem Śląskim, Wydziałem Informatyki i

Nauki o Materiałach. Jest on także wspólnie z pracownikami AGH współautorem patentu PL223650 (zgłoszenie – 2013 r.) zatytułowanego „Sposób otrzymywania bioaktywnych, resorbowalnych implantów do leczenia ubytków kostnych”.

Habilitantka współpracuje także z laboratoriami z otoczenia gospodarczego :

- lek. wet. Dariuszem Skrzypkiem z Lecznicy dla zwierząt Dobre,
- Firmą BELL PPHU w zakresie opracowania innowacyjnych otoczek do pigmentów oraz oceny stabilności kosmetyków kolorowych. Zaowocowało to artykułami naukowymi, pracami dyplomowymi, opieką nad dwoma doktoratami wdrożeniowymi oraz wdrożeniem.

Autorka współpracuje także z pracownikami innych jednostek z Politechniki Warszawskiej:

- z zespołem dr hab. Jolanty Mierzejewskiej, prof. uczelni z Katedry Biotechnologii Środków Leczniczych i Kosmetyków macierzystego Wydziału,
- z dr. inż. Michałem Młotkiem z Katedry Technologii Chemicznej, jak wyżej,
- z zespołem dr. hab. Macieja Pilarka, prof. uczelni z Wydziału Inżynierii Chemicznej i Procesowej PW w zakresie hodowli komórek na opracowywanych nośnikach.

Habilitantka nie wykazała współpracy z naukowcami z zagranicznych uczelni, chociaż wymieniła swój udział w pracach badawczo-rozwojowych realizowanych dla firm spoza naszego kraju.

4. Ocena pozostałej działalności zawodowej Habilitantki

4.1. Kierowanie projektami badawczymi:

- „Porowate, biodegradowalne implanty do regeneracji kości gąbczastej” 0010/L11/2019, Lider 11 NCBR, 1.01.2021–31.12.2023.
- „Otrzymywanie i badanie właściwości rusztowań komórkowych z poli(cytrynianu glicerolu)” 2019/03/X/ST5/01208, Miniatura 3 NCN, 19.12.2019–19.12.2020
- „Rusztowania komórkowe o zwiększonej hydrofilowości i elastyczności do regeneracji tkanki chrzęstnej - wytwarzanie i ocena właściwości.” 504/03982/1021/42.000100 środki krajowe, własny, 25 000 PLN, 01.08.2018–30.06.2019.
- „Poliestry glicerolu i kwasów dikarboksylowych jako potencjalne biomateriały do zastosowań w inżynierii tkankowej” 514/00155/1020/03.010100, środki krajowe MNiSW, rozwojowy, 01.07.2018–30.04.2019.
- „Przeprowadzenie badań charakteryzacji i hodowli chondrocytów ludzkich na otrzymanych biodegradowalnych rusztowaniach komórkowych” 504/03357/1021/42.000100, środki krajowe, 01.07.2017–31.12.2017.

4.2. Działalność dydaktyczna

Dr inż. A. Gadomska-Gajadhur prowadziła zajęcia dydaktyczne z przedmiotów:

- profil praktyczny: Przemysł chemiczny w Polsce i na świecie (W+S), Projektowanie procesów technologicznych (kierownik przedmiotu)
- profil ogólnoakademicki (Technologia chemiczna): Projektowanie procesów technologicznych (L+P), Technologia produktów farmaceutycznych (W), Laboratorium technologiczne (L+P) – kierownik przedmiotu, Optymalizacja i sterowanie procesami technologicznymi (W – kierownik przedmiotu)
- profil ogólnoakademicki (Biotechnologia): Projektowanie procesów biotechnologicznych (P)
- profil ogólnoakademicki (Biogospodarka): Naturalne prekursorzy substancji aktywnych biologicznie (W) – kierownik przedmiotu, Technologie wykorzystujące surowce odnawialne (L) – kierownik przedmiotu, Projektowanie procesów technologicznych (L+P)
- była opiekunką 33 prac inżynierskich lub magisterskich

- była promotorem pomocniczym jednej pracy doktorskiej (IPPT PAN), jest aktualnie promotorem 2 prac doktorskich (PW) i 2 wdrożeniowych prac doktorskich.

4.3. Zajęcia organizacyjne

- członek Rady Wydziału Chemicznego PW od 2028 r.
- członek komisji dziekańskiej ds. promocji i informacji WCh PW od 2017 r.
- członek zespołów do opracowania programów studiów
- członek zespołu ds. utworzenia Warszawskiego Chemicznego Parku Naukowo-Technologicznego na WCh PW,
- współorganizatorka 2 krajowych konferencji naukowych.

4.4. Nagrody i wyróżnienia

- Nominacja w konkursie Naukowiec Przyszłości 2021 w kategorii Nauka dla lepszego życia w przyszłości za projekt: „Porowate, biodegradowalne implanty do regeneracji kości gąbczastej” zorganizowanej przez Centrum Inteligentnego Rozwoju,
- nominacja do nagrody Symbol Synergii Nauki i Biznesu 2020 za realizację projektu pn.: „Porowate, biodegradowalne implanty do regeneracji kości gąbczastej”,
- złoty medal za "A method of producing a dynamic spongy bone substitute with related solutions" na International Warsaw Invention Show, IWIS 2019 ,
- cztery nagrody za najlepszy plakat na krajowych konferencjach naukowych,
- 2 nagrody Rektora PW: I stopnia za osiągnięcia naukowe (2017 r.) i II stopnia za osiągnięcia dydaktyczne (2018/19 r.).

5. Wniosek końcowy

Na podstawie analizy przekazanych mi do oceny materiałów oraz dostępnej literatury przedmiotu i własnej wiedzy stwierdzam, że osiągnięcie „Biodegradowalne, porowate materiały do regeneracji tkanki chrzęstnej i kości gąbczastej” spełnia wymagania stawiane w postępowaniu o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego określone w Ustawie o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003 r. (Dz. U. z 2016 r., poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016 r. poz. 1311), a także kryteria podane w Rozporządzeniu Ministra Nauki Szkolnictwa Wyższego z dnia 1 września 2011 r. , a także zalecenia przesłane mi w załączniku do uchwały nr 66/L/2020 Senatu PW z dnia 16 grudnia 2020 r. Za pozytywną oceną przemawia także fakt kierowania przez Habilitantkę kilkoma projektami badawczymi, które uzyskały finansowanie w konkursach ogłaszanych przez NCN i NCBiR. Aktywność Wnioskodawczyni w pozostałych udostępnionych mi do oceny dziedzinach przemawia również za dalece pozytywną oceną i świadczy o Jej dużej dojrzałości zawodowej oraz samodzielności w prowadzeniu prac badawczych.

W związku z tym wnoszę o pozytywne zaopiniowanie Radzie Naukowej Dyscypliny Inżynieria Chemiczna Politechniki Warszawskiej wniosku dr inż. Agnieszki Gadomskiej-Gajadur o nadanie Jej stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk inżynieryjno-technicznych, w dyscyplinie inżynieria chemiczna.


Maciej Heneczowski