

**Prof. dr hab. inż. Agnieszka Bartoszek,
Politechnika Gdańska
Katedra Chemii, Technologii
i Biotechnologii Żywności**

ul. Narutowicza 11/12
80-233 Gdańsk
tel: 58 347 17 23
fax: 58 347 22 48
e-mail: agnieszka.bartoszek@pg.gda.pl



Gdańsk, 14 października 2021

*Ocena cyklu publikacji stanowiącego rozprawę habilitacyjną
dr inż. Małgorzaty Zakłos-Szydy pt. "Aktywność biologiczna związków fenolowych
kaliny koralowej (*Viburnum opulus* L.)"*

1. Charakterystyka ogólna Habilitanta

Dr inż. Małgorzata Zakłos-Szyda jest absolwentem Wydziału Biotechnologii i Nauk o Żywności Politechniki Łódzkiej. Tytuł magistra inżyniera uzyskała w 2003 roku za pracę na temat pozakomórkowego katabolizmu egzogennych nukleotydów przez enzymy związane z błoną komórkową. Stopień doktora nauk technicznych w zakresie biotechnologii uzyskała w 2010 roku na Wydziale Biotechnologii i Nauk o Żywności Politechniki Łódzkiej na podstawie rozprawy pt. "Indukcja apoptozy ludzkich komórek prawidłowych i nowotworowych przez ekstrakty antocyjanów kapusty czerwonej i izotiocyjanianów brukselki". Jeszcze przed uzyskaniem stopnia doktora była zatrudniona na Wydziale Biotechnologii i Nauk o Żywności Politechniki Łódzkiej w Instytucie Biochemii Technicznej (w 2019 roku przemianowanym na Instytut Biotechnologii Molekularnej i Przemysłowej) na stanowiskach: biochemik (2009-2012) i adiunkt, od roku 2012 do chwili obecnej. W latach 2003-2004, czyli jeszcze w trakcie studiów, była ponadto zatrudniona na stanowiskach laboratoryjnych w Zakładach Farmaceutycznych ALTANA Pharma w Łyszkowicach i SOLAN S.A. w Głownie.

W kontekście ogólnej charakterystyki Habilitantki zwraca uwagę fakt rozwoju naukowego, poczynsany od projektu magisterskiego, ukierunkowanego na zastosowanie metod biochemicznych i biologii molekularnej oraz wykorzystanie hodowli komórkowych w badaniach nad składnikami żywności. To podejście w naukach o żywności i żywieniu, które obecnie wydaje się być oczywistym, w okresie wchodzenia dr inż. Małgorzaty Zakłos-Szydy w aktywność badawczą dopiero torowało sobie drogę na wzór badań w obszarze medycyny eksperymentalnej. Można powiedzieć, że prace Habilitantki znacząco przyczyniły się

do zademonstrowania korzyści poznawczych płynących z wykorzystania metod medycyny eksperymentalnej i ugruntowania ich pozycji w badaniach nad żywnością. Świadczą o tym zarówno publikacje ujęte w cyklu stanowiącym osiągnięcie naukowe będące podstawą postępowania habilitacyjnego, jak i pozostałych 17 publikacji z udziałem dr inż. Małgorzaty Zakłós-Szydy oraz prezentacje konferencyjne.

Ponadto zwraca uwagę znacząca aktywność dr inż. Małgorzaty Zakłós-Szydy w staraniach o pozyskiwanie funduszy na badania, jak i udział w realizacji grantów (9 projektów), a także pełnienie funkcji recenzenta projektów badawczych. Nieobcy jest jej także aktywny udział jako redaktora i wielokrotnego recenzenta manuskryptów publikacji dla szeregu redakcji naukowych czasopism. Jak przystało na inżyniera i pracownika uczelni technicznej, Habilitantka współpracuje w pewnym zakresie z partnerami przemysłowymi i jest współautorem jednego patentu.

Na pewno dużą stratą dla rozwoju naukowego Habilitantki jest brak zagranicznego stażu naukowego, co zwykle pociąga za sobą, i w tym przypadku nie jest inaczej, brak aktywnej współpracy międzynarodowej. Już nawet udział w tzw. akcjach COST (choćby w obecnie realizowanej z Polską jako ważnym partnerem COST Action EpiLipidNet) pozwoliłby dr inż. Małgorzacie Zakłós-Szyda na nawiązanie współpracy z innymi ośrodkami europejskimi z korzyścią dla własnego rozwoju i, co równie ważne, dla rozwoju podopiecznych magistrantów i doktorantów.

2. Ocena osiągnięcia naukowego w postaci monotematycznego zbioru publikacji

Na wstępie oceny osiągnięcia naukowego dr inż. Małgorzaty Zakłós-Szydy muszę przyznać, że było to zadanie dla mnie szalenie trudne. Zarówno obszar badawczy, zakres prac, jak i podejście do problemu chemoprewencyjnych właściwości polifenoli są tak pokrewne moim własnym badaniom, że problemem stawało się zachowanie obiektywizmu. Co więcej, publikacje składające się na habilitację powstawały na przestrzeni kilku lat, w ciągu których pod naporem nowych obserwacji zmieniała się interpretacja uzyskiwanych wyników i pewnej ekwilibrystyki wymaga cofnięcie się pamięcią tych kilka lat wstecz by nie oceniać ówczesnych interpretacji danych według obecnych kryteriów. Tę ewolucję zresztą widać również w dyskusjach wyników w publikacjach, których współautorem jest Habilitantka, jak i w przewodniku. Wszystkie przedłożone prace składające się na rozprawę habilitacyjną są na bardzo wysokim poziomie naukowym i opublikowane w czasopismach o wysokich tzw. parametrach scientometrycznych. Jednakże nie sposób nie wspomnieć, że większość z nich to pozycje open-access oficyny MDPI o nienajlepszej reputacji w środowisku naukowym. Rozumiem uwarunkowania, konieczność szybkiego opublikowania badań i dobre w/w parametry ważne dla lokalnych ocen, ale trochę mi szkoda tego świetnego materiału w kontekście odbioru międzynarodowego.

Nawiązując do wstępnych dygresji, Habilitantka rozpoczęła swoją aktywność naukową w okresie gdy do nauk o żywności i żywieniu zaczęły przenikać podejścia badawcze wywodzące się z medycyny eksperymentalnej. Miało to zalety dla badań nad bioaktywnymi składnikami żywności, ale i wady; tych ostatnich początkowo nie sposób było uniknąć. Zaletą było

wykorzystanie dobrze już ugruntowanych, nowoczesnych technologii badawczych. Wadą, moim zdaniem, podejście ukierunkowane na poszukiwanie i identyfikację pojedynczego składnika aktywnego. Taka strategia oczywista w leczeniu określonych schorzeń nie wydaje się być właściwą w przypadku żywności, gdzie istotą jest zachowanie czy ustabilizowanie równowagi, a nie wymuszanie zmian w homeostazie organizmu. Wprawdzie w roślinach jadalnych mogą się także znaleźć związki o zdefiniowanym ściśle działaniu medycznym, ale nie są one najistotniejszym elementem chemoprewencji żywieniowej. Stąd też fakt, że dr inż. Małgorzata Zakłós-Szyda w swoich dociekaniach skupiała się głównie na ekstraktach roślinnych [publikacje H1-H6] a nie pojedynczych obecnych w nich związkach uważam za bardzo właściwe podejście i niepotrzebnie Habilitantka próbuje się z niego trochę tłumaczyć. Rośnie liczba doniesień naukowych wskazujących na istotność interakcji pomiędzy fitozwiązkami jako decydujących o własnościach fizykochemicznych ich mieszanin (np. w przypadku nanocząstek zawierających polifenole: Zhou J. *et al.* Polyphenol-mediated assembly for particle engineering. *Acc.Chem.Res.* 53,1269–1278, 2020), ale też działaniu biologicznym, co wykazały także badania naszej grupy (np. Baranowska M. *et al.* Interactions between polyphenolic antioxidants quercetin and naringenin dictate the distinctive redox-related chemical and biological behaviour of their mixtures, *Sci. Rep.*, 11: 12282, 2021). Również w przewodniku na stronie 19 habilitacji wskazane jest potencjalne znaczenie interakcji pomiędzy polifenolami kaliny dla obserwowanych efektów biologicznych, gdzie można przeczytać stwierdzenie, że “efekt wywołany przez mieszaninę związków nie musi być zgodny z rezultatem wywołanym przez dominujący składnik mieszaniny”. I w przypadku roślin jadalnych naprawdę rzadko się to zdarza, a mimo to w badaniach populacyjnych często obserwowany jest statystycznie istotny efekt zdrowotny.

Początki drogi badawczej Habilitantki to typowe zadanie, a mianowicie przetestowanie wybranego materiału roślinnego pod kątem założonego działania biologicznego - tu początkowo była to aktywacja kinazy AMPK regulującej metabolizm węglowodanów i kwasów tłuszczowych - i możliwości wykorzystania tej rośliny w żywieniowej prewencji, rozumianej także jako wspomaganie terapii, w tym przypadku zespołu metabolicznego. Za Pasteurem chciałoby się powiedzieć “szczęście sprzyja umysłom przygotowanym”, bowiem spośród aż 19 przebadanych roślin udało się wyselekcjonować jedną, kalinę koralową, która wydawała się cechować wyjątkowym potencjałem chemoprewencyjnym [H1]. Sprawdziła się tutaj nie po raz pierwszy strategia badawcza polegająca na ocenie aktywności przeciwutleniającej ekstraktów roślinnych jako tym wyznaczniku potencjału biologicznego. Podejście to początkowo przyjmowane entuzjastycznie jako dokumentowanie zdolności badanych substancji do zwalczania groźnych dla zdrowia reaktywnych form tlenu (RFT), na pewnym etapie podlegało dużej krytyce głównie ze względu na niejednoznaczne wyniki badań populacyjnych, by obecnie wrócić na bardziej wyrafinowanym poziomie z rosnącym zrozumieniem znaczenia homeostazy redoksowej dla dobrostanu człowieka. Stan redoks komórki/organizmu może regulować ekspresję różnych pul genów w zależności od równowagi między anty- i prooksydantami. W przypadku fitokompleksu kaliny, Habilitantka zaobserwowała potencjalne działanie

hipoglikemiczne [H1], choć ani identyfikacja aktywatorów kinazy AMPK się nie powiodła ani nie zostało potwierdzone czy to w ogóle ten enzym był celem działania.

Pójście dalej tropem ekstraktów z kaliny koralowej było oczywistością i w dalszych badaniach dr inż. Małgorzata Zakłós-Szyda skupiła się już na tej roślinie. Pierwsze prace wychodziły z założenia, że ochrona komórek trzustki przed stresem oksydacyjnym jest podstawą działania “przeciwcukrzycowego”, ale brak korelacji pomiędzy aktywnością antyoksydacyjną badanych ekstraktów roślinnych a ich działaniem hipoglikemicznym (hamowanie aktywności glukozydaz i fosfatazy PTP1B) nie wskazywał na prostą zależność. Dalsze badania zasugerowały udział innych mechanizmów komórkowych ważnych dla profilaktyki chorób metabolicznych [H2-H5], ale także możliwość toksycznego działania przy wyższych dawkach [H4]. Kolejne prace [H2, H4, H5] wskazały na wielokierunkowy wpływ ekstraktu z kaliny także w przypadku metabolizmu kwasów tłuszczowych. Szereg mechanizmów, m.in. wpływ na akumulację lipidów, adipogenezę poprzez zmiany w ekspresji genów kodujących odpowiednie czynniki transkrypcyjne czy zahamowanie sekrecji adiponektyny i innych cytokin, których wydzielanie związane jest z chronicznym stanem zapalnym towarzyszącym otyłości, zostały przez Habilitantkę potwierdzone i przedyskutowane. Hamowanie wydzielania cytokin okazało się być także istotnym działaniem dla różnicowania osteoblastów i procesu mineralizacji macierzy zewnątrzkomórkowej, co w przypadku osób z otyłością mogłoby pozwolić na lepsze zachowanie masy kostnej [H6]. Jednak wskazanie “składnika aktywnego” w preparatach kaliny, który byłby odpowiedzialny za obserwowane zjawiska nie powiodło się. Nawiązywanie do niewielowania stresu oksydacyjnego nie jest dla mnie przekonujące, bo badania były prowadzone z użyciem linii komórkowych i dawek preparatów z kaliny nie zaburzających wzrostu, więc poza szczególnymi przypadkami celowego narażania na prooksydanty, raczej można mówić o utrzymywaniu komórek w stanie normoksji.

I w tym momencie trudno jest mi się powstrzymać od dygresji wynikającej z badań własnych. Bez wątpienia w świetle prac Habilitantki preparaty z kaliny koralowej, mimo iż nie mają silnych właściwości przeciwutleniających, wpływają na homeostazę redokсовą komórek w stopniu odzwierciedlającym wykazywany potencjał redukcyjny uwarunkowany określonym składem polifenoli. Moim zdaniem, właśnie ta modulacja stanu redoks komórki z kolei może przekładać się na specyficzną, w rozumieniu zależną od stanu redoks, ekspresję genów w komórkach traktowanych preparatami z kaliny. Taka “ingerencja” w homeostazę redokсовą komórki, na poziomie transkryptomu, mogłaby równocześnie modyfikować aktywność genów istotnych dla wszystkich obserwowanych aktywności biologicznych fitokompleksu kaliny bez możliwości wskazania określonego celu molekularnego, który byłby wrażliwy na pojedynczy czy grupę składników obecnych w tej roślinie. To oczywiście nieco spekulacyjna propozycja, ale pozwalająca przynajmniej częściowo pokonać trudności ze zdefiniowaniem tzw. targetu, a także raczej niezbyt przekonujący udział ochrony przed stresem oksydacyjnym jako podłoże obserwowanych efektów biologicznych. Prześledzenie takich współzależności wymagałoby zastosowania szerszego zakresu metod nutri-genomicznych, na co nie wątpię, Habilitantka się w pewnym momencie kariery zdecyduje. Z obowiązku recenzenta zwrócę tu uwagę na zbyt

z chemicznego punktu widzenia mało precyzyjne posługiwanie się terminem "rodnik" i jego wymienne stosowanie z RFT.

Ostatnia z proponowanych w cyklu habilitacyjnym publikacji [H7] stanowiąca przegląd wiedzy na temat chemicznych własności i aktywności biologicznych wykazywanych przez kalinę koralową, wzięwszy pod uwagę rozległe kompetencje Habilitantki, będzie stanowić bardzo znaczącą pozycję w literaturze naukowej i cenne źródło informacji dla badaczy zajmujących się chemoprewencją żywieniową.

Należy podkreślić, że przedłożone jako monotematyczny cykl publikacje stanowią tylko część dorobku naukowego dr inż. Małgorzaty Zakłós-Szydy, na który w sumie składają się 24 publikacje, wszystkie w czasopismach z listy JCR cytowanych łącznie 142 / 127 razy (bez autocytowań według odpowiednio baz *Scopus* / *Web of Science*). Sumaryczna wartość wskaźnika oddziaływania IF (*Impact Factor* wg *Journal Citation Reports*) wynosi 82,954 (habilitacyjna 52,357), a indeks Hirscha 7 (według obu baz *Scopus* i *Web of Science*). Oznacza to, że prace Habilitantki są dostrzegane w środowisku. Wyniki prac prezentowane także były w formie doniesień konferencyjnych (27), w tym wygłoszonych referatów (2).

3. Działalność dydaktyczna, organizacyjna i popularyzatorska

Dorobek dydaktyczny dr inż. Małgorzaty Zakłós-Szydy jest ściśle powiązany z działalnością naukową, co zawsze zapewnia wysoki poziom zajęć ze studentami. Obejmuje on przygotowanie wykładów i zajęć laboratoryjnych realizowanych na Wydziale Biotechnologii i Nauk o Żywności Politechniki Łódzkiej dla studentów I i II stopnia kierunków Biotechnologia oraz Towaroznawstwo, także w języku angielskim. Na pograniczu dydaktyki i nauki jest działalność Habilitantki jako promotora 14 prac magisterskich i 19 prac inżynierskich. Dwie spośród wymienionych prac magisterskich zostały wyróżnione nagrodami indywidualnymi podczas Sesji Magistrantów i Doktorantów Łódzkiego Środowiska Chemików. Działalność dydaktyczna dr inż. Małgorzaty Zakłós-Szydy spotyka się z pozytywną oceną władz Politechniki Gdańskiej o czym świadczy jej 5-krotne uhonorowanie nagrodami JM Rektora PŁ za działalność dydaktyczno-wychowawczą.

Dorobek organizacyjny Habilitantki świadczy o aktywnym stosunku również do pracy naukowo-badawczej. Dotyczy to nie tylko wspomnianej już aktywności w pozyskiwaniu i realizacji projektów badawczych. Dzięki ukończeniu Studiów Podyplomowych w zakresie "Zarządzanie badaniami naukowymi i komercjalizacja wyników badań" jest zaangażowana w prace eksperckie polegające na ocenie projektów branżowych (40 wniosków) w ramach Programów Operacyjnych Inteligentny Rozwój i Polska Wschodnia, a także pełniła funkcje doradcze jako ekspert w ramach Regionalnego Projektu Operacyjnego Województwa Łódzkiego. Jest też członkiem Polskiego Towarzystwa Technologów Żywności (od 2020 roku).

4. Ocena końcowa

Od strony naukowej dr inż. Małgorzata Zakłós-Szyda robi przede wszystkim wrażenie badacza bardzo ukierunkowanego i systematycznie pogłębiającego wiedzę w tematyce biologicznego działania wtórnych metabolitów występujących w roślinach jadalnych. Jest naukowcem bardzo samodzielnym i śmiało wprowadzającym nowoczesne techniki badawcze do swojego arsenału eksperymentalnego tym samym przyczyniając się do podnoszenia poziomu badań w naukach o żywności i żywieniu. Na pewno czynnikiem ograniczającym zakres badań może być tu jednak brak "pełnowymiarowego" naukowego stażu zagranicznego, co niestety w przypadku kobiet naukowców, które muszą godzić sprawy rodzinne z zawodowymi, jest bardzo częstym przypadkiem. Tym niemniej oferowanych jest w tej chwili szereg programów, które pozwoliłyby Habilitantce uzupełnić choćby częściowo braki w tej sferze i otworzyć jej dalszą działalność naukową na szerszą współpracę z zagranicznymi ośrodkami badawczymi. Byłoby to ze wszech miar godne polecenia.

W mojej ocenie Habilitantka jest przygotowana do roli samodzielnego pracownika naukowego, spełnia też ustawowe i zwyczajowe kryteria wymagane do uzyskania habilitacji. Wnoszę w związku z tym o dopuszczenie dr inż. Małgorzaty Zakłós-Szydy do kolejnych etapów postępowania zmierzającego do nadania jej stopnia naukowego doktora habilitowanego.

Agnieszka Bartoszek

Katedra Chemii, Technologii i Biotechnologii Żywności

Politechnika Gdańska