

**Magnetyczne i biologiczne nanostruktury jako narzędzia  
nanobiotechnologii w przedklinicznych badaniach  
diagnostyczno-terapeutycznych nowotworów**



**Dr n. farm. Agnieszka Stawarska**

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Wydział Farmaceutyczny

Zakład Toksykologii i Bromatologii

Ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa

Autoreferat przedstawiający opis dorobku i osiągnięć naukowych do wniosku  
o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk medycznych i nauk o zdrowiu  
w dyscyplinie nauki farmaceutyczne

**Warszawa 2026**

## Spis treści

1. POSIADANE DYPLOMY, STOPNIE NAUKOWE LUB ARTYSTYCZNE – Z PODANIEM PODMIOTU NADAJĄCEGO STOPIEŃ, ROKU ICH UZYSKANIA ORAZ TYTUŁU ROZPRAWY DOKTORSKIEJ. ....	4
2. INFORMACJA O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU W JEDNOSTKACH NAUKOWYCH LUB ARTYSTYCZNYCH. ....	4
3. OMÓWIENIE OSIĄGNIĘĆ, O KTÓRYCH MOWA W ART. 219 UST. 1 PKT. 2 USTAWY Z DNIA 20 LIPCA 2018 R. PRAWO O SZKOLNICTWIE WYŻSZYM I NAUCE (DZ. U. Z 2021 R. POZ. 478 Z PÓŹN. ZM.). ....	5
3.1. Tytuł osiągnięcia naukowego .....	5
3.2. Wykaz publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego .....	5
3.3. Omówienie celu naukowego w/w prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania. ....	7
3.3.1. Wprowadzenie .....	7
3.3.2. Cel naukowy badań wchodzących w skład osiągnięcia naukowego .....	11
3.3.3. Szczegółowe omówienie prac stanowiących osiągnięcie naukowe .....	12
3.3.4. Podsumowanie oraz wpływ uzyskanych wyników badań na rozwój dyscypliny: nauki farmaceutyczne .....	23
3.4. Dodatkowe osiągnięcie naukowe w dyscyplinie nauki farmaceutyczne .....	29
4. OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO-BADAWCZYCH .....	32
4.1. Działalność naukowo-badawcza przed uzyskaniem stopnia doktora nauk farmaceutycznych 32	
4.2. Działalność naukowo-badawcza po uzyskaniu stopnia doktora nauk farmaceutycznych ...	34
4.3. Publikacje opublikowane przed uzyskaniem stopnia doktora nauk farmaceutycznych .....	38
4.4. Publikacje opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora nauk farmaceutycznych (bez publikacji wchodzących w skład cyklu) .....	40
4.5. Analiza bibliometryczna.....	42
5. INFORMACJA O WYKAZYWANIU SIĘ ISTOTNĄ AKTYWNOŚCIĄ NAUKOWĄ ALBO ARTYSTYCZNĄ REALIZOWANĄ W WIĘCEJ NIŻ JEDNEJ UCZELNI, INSTYTUCJI NAUKOWEJ LUB INSTYTUCJI KULTURY, W SZCZEGÓLNOŚCI ZAGRANICZNEJ. ....	43
5.1. Staże i szkolenia w krajowych i zagranicznych ośrodkach naukowych lub akademickich .	43
5.1.1. Staże naukowe .....	43
5.1.2. Szkolenia.....	44
5.2. Projekty badawcze.....	46
5.3. Współpraca naukowa z innymi jednostkami potwierdzona publikacjami .....	47
5.4. Konferencje naukowe .....	48
5.4.1. Konferencje międzynarodowe .....	48
5.4.2. Konferencje krajowe .....	50

6. INFORMACJA O OSIĄGNIĘCIACH DYDAKTYCZNYCH, ORGANIZACYJNYCH ORAZ POPULARYZUJĄCYCH NAUKĘ LUB SZTUKĘ .....	54
6.1. Osiągnięcia dydaktyczne i organizacyjne.....	54
6.2. Osiągnięcia popularyzujące naukę .....	56
7. OPRÓCZ KWESTII WYMIENIONYCH W PKT. 1-6, WNIOSKODAWCA MOŻE PODAĆ INNE INFORMACJE, WAŻNE Z JEGO PUNKTU WIDZENIA, DOTYCZĄCE JEGO KARIERY ZAWODOWEJ .....	58

## 1. POSIADANE DYPLOMY, STOPNIE NAUKOWE LUB ARTYSTYCZNE – Z PODANIEM PODMIOTU NADAJĄCEGO STOPIEŃ, ROKU ICH UZYSKANIA ORAZ TYTUŁU ROZPRAWY DOKTORSKIEJ.

### **Doktor nauk farmaceutycznych**

Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny, 13 października 2013 roku, tytuł pracy doktorskiej: „Wpływ wybranych czynników dietetycznych na aktywność  $\Delta^6$ - i  $\Delta^5$ -desaturazy w mikrosomach wątrobowych szczurów w stanie fizjologicznym i w warunkach procesu nowotworowego”.

Promotor: prof. dr hab. n. farm. Andrzej Tokarz

### **Magister farmacji**

Akademia Medyczna w Warszawie, Wydział Farmaceutyczny, Katedra i Zakład Bromatologii, 06.1999 r., tytuł pracy magisterskiej: „Próba zastosowania chromatografii gazowej do oznaczania aktywności enzymów:  $\Delta^6$ - i  $\Delta^9$ -desaturaz.”

Promotor: prof. dr hab. Regina Ołędzka

Opiekun: dr hab. Andrzej Tokarz

### **Specjalizacja**

Warszawski Uniwersytet Medyczny, specjalizacja z Farmacji aptecznej, uzyskany tytuł specjalisty w dziedzinie Farmacja apteczna, styczeń 2010 r.

## 2. INFORMACJA O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU W JEDNOSTKACH NAUKOWYCH LUB ARTYSTYCZNYCH.

09.1999 – 10.2013	Katedra i Zakład Bromatologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny (dawniej Akademia Medyczna w Warszawie) ASYSTENT
11.2013 – 09.2022	Zakład Bromatologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny ADIUNKT
10.2022 – obecnie	Zakład Toksykologii i Bromatologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny ADIUNKT

### 3. OMÓWIENIE OSIĄGNIĘĆ, O KTÓRYCH MOWA W ART. 219 UST. 1 PKT. 2 USTAWY Z DNIA 20 LIPCA 2018 R. PRAWO O SZKOLNICTWIE WYŻSZYM I NAUCE (DZ. U. Z 2021 R. POZ. 478 Z PÓŹN. ZM.).

#### 3.1. Tytuł osiągnięcia naukowego

Jako osiągnięcie naukowe, wynikające z art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.) wskazuję monotematyczny cykl 6 publikacji naukowych pt.

#### **Magnetyczne i biologiczne nanostruktury jako narzędzia nanobiotechnologii w przedklinicznych badaniach diagnostyczno-terapeutycznych nowotworów**

Oprócz głównego osiągnięcia naukowego, posiadam również dodatkowe osiągnięcie naukowe w dyscyplinie nauki farmaceutyczne, które nie zostało włączone do tego cyklu i zostało omówione w rozdziale 3.4.

#### 3.2. Wykaz publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego

Zgodnie z analizą bibliometryczną łączna punktacja MNiSW prezentowanego cyklu składającego się z 6 prac (5 prac oryginalnych i 1 praca przeglądowa) wynosi **650 pkt.**, a sumaryczny współczynnik **Impact Factor 27,2**. We wszystkich pracach jestem pierwszym oraz/lub korespondencyjnym autorem. Wszystkie czasopisma, w których opublikowane zostały wyniki badań wchodzących w skład Osiągnięcia znajdują się w wykazie czasopism naukowych dla dyscypliny nauki farmaceutyczne.

Pełne teksty publikacji składających się na cykl habilitacyjny znajdują się w Załączniku 5.

H1. **Stawarska A.\***, Bamburowicz-Klimkowska M., Bystrzejewski M., Kasprzak A., Grudzinski IP.: Carbon-Encapsulated Iron Nanoparticles Seeking Integrins in Murine Glioma, International Journal of Nanomedicine 2025, Volume 2025(20): 5475—5488, DOI: 10.2147/IJN.S511286

**IF=6,5; Q1; 140 pkt.**

*Mój wkład polegał na opracowaniu koncepcji badań, przeprowadzeniu badań in vitro przeprowadzeniu eksperymentu, zebraniu materiału do badań (w tym tkanek i narządów), udział w badaniach in vivo, koordynowaniu badań, udział w analizie otrzymanych wyników. Byłam zaangażowana na każdym etapie opracowania wyników i ich dyskusji oraz podczas pisania i korekty manuskryptu, jak również korespondencji z czasopismem (autor korespondujący).*

H2. **Stawarska A.\***, Bamburowicz-Klimkowska M., Szeszkowski W., Grudziński I.P.: Dynamic Susceptibility Contrast Magnetic Resonance Imaging with Carbon-Encapsulated Iron Nanoparticles Navigated to Integrin Alfa V Beta 3 Receptors in Rat Glioma, *Nanomaterials* 2025, Volume 15(16), 1277; 1-14, DOI: 10.3390/nano15161277

**IF=4,3; Q2; 100 pkt.**

*Mój wkład polegał na opracowaniu metodyki, udziale w badaniach i ich koordynowaniu, zebraniu danych, opracowaniu wyników i ich dyskusji oraz przygotowaniu manuskryptu, jak również korespondencji z czasopismem (autor korespondujący).*

H3. **Stawarska A.**, Bamburowicz-Klimkowska M., Kasprzak A., Rużycka-Ayoush M., Bystrzejewski M., Wojewódzka M., Wieteska M. and Grudzinski I.P.: Magnetic thermoradiotherapy for lung cancer: evaluation in A549-based Preclinical models, *Frontiers in Oncology* 2026, 16, 1828140; 1-20, DOI: 10.3389/fonc.2026.1828140

**IF=3,3; Q2; 100 pkt.**

*Mój wkład polegał na opracowaniu metodyki, przeprowadzeniu badań in vitro, współudziale w badaniach in vivo, zbieraniu danych, opracowaniu wyników i ich dyskusji oraz przygotowaniu manuskryptu.*

H4. **Stawarska A.\***, Bamburowicz-Klimkowska M., Pisklak D.M., Gawlak M. and Grudziński I.P.: A Pilot Study on Qualitative Metabolomics to Characterize Lewis Lung Carcinoma in Mice, *Life* 2025, 15 (2), 202, 1-15, DOI: 10.3390/life15020202

**IF=3,4; Q1; 70 pkt.**

*Mój wkład polegał na opracowaniu koncepcji badań oraz metodyki, współudziale w badaniach i ich koordynowaniu, zebraniu danych, analizie widm NMR, opracowaniu wyników i ich dyskusji oraz przygotowaniu manuskryptu, jak również korespondencji z czasopismem (autor korespondujący).*

H5. **Stawarska A.**, Bamburowicz-Klimkowska M., Małecki M., Nowicka A.M., Słyk Z., Kowalczyk A., Targońska A. and Grudzinski I.P.: Extracellular vesicles delivering TIMP-2 modulate MMP-1, MMP-2, and MMP-9 expression in human lung adenocarcinoma A549 cells, *Frontiers in Pharmacology* 2026, Volume 17, DOI: 10.3389/fphar.2026.1784404

**IF=4,8; Q1; 100 pkt.**

*Mój wkład obejmował współudział w zaprojektowaniu koncepcji badania, izolację i charakterystykę EVs, opracowanie metodyki, przeprowadzenie eksperymentu in vitro, zebranie oraz interpretację uzyskanych wyników, przeprowadzenie dyskusji oraz przygotowanie manuskryptu.*

H6. **Stawarska A.\***, Bamburowicz-Klimkowska M., Runden-Pran E., Dusinska M., Cimpan M.R., Rios-Mondragon I. and Grudzinski I.P.: Extracellular Vesicles as Next-Generation Diagnostics and Advanced Therapy Medicinal Products, *International Journal of Molecular Sciences* 2024, 25, 6533, DOI: 10.3390/ijms25126533

**IF=4,9; Q1; 140 pkt.**

*Mój wkład w powstanie pracy obejmował koncepcję i kompleksowe opracowanie pracy przeglądowej poświęconej translacyjnemu aspektowi zastosowania pęcherzyków zewnątrzkomórkowych (EVs), obejmującej produkcję zgodną z zasadami GMP, skalowanie, kontrolę jakości, bezpieczeństwo oraz uwarunkowania regulacyjne, udział w przygotowaniu manuskryptu oraz korespondencji z czasopismem (autor korespondujący).*

\* - rola autora korespondującego

### 3.3. Omówienie celu naukowego w/w prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

#### 3.3.1. Wprowadzenie

Nowotwory złośliwe są drugą najczęstszą przyczyną śmiertelności w krajach wysokorozwiniętych i stały się poważnym problemem zdrowia publicznego na całym świecie [1]. Warto podkreślić, że wśród osób poniżej 65. roku życia, nowotwory są przyczyną większej liczby zgonów niż jakakolwiek inna choroba w państwach członkowskich Unii Europejskiej (UE) [2]. Szacuje się, że w 2020 roku w Europie stwierdzono ponad 4 miliony nowych przypadków nowotworów złośliwych (z wyłączeniem nowotworów skóry innych niż czerniak)

i blisko 2 miliony zgonów z tej przyczyny, co wskazuje, że średnio każdego dnia w Europie w ciągu roku odnotowywano 11000 nowych zachorowań i 5000 zgonów [2].

Pomimo istotnego postępu w zakresie diagnostyki i leczenia nowotworów, dostępne metody nadal nie zapewniają pełnej skuteczności terapeutycznej. Do głównych ograniczeń należą heterogeniczność biologiczna nowotworów, późne rozpoznanie choroby, niewystarczająca skuteczność stosowanych terapii, a także czynniki systemowe związane z dostępem do świadczeń opieki zdrowotnej. W ostatnich latach szczególne zainteresowanie budzi rozwój nanotechnologii, która stwarza nowe możliwości przewyższania ograniczeń konwencjonalnych metod terapeutycznych [3]. W tym kontekście obrazowanie z wykorzystaniem nanocząstek wyłoniło się jako obiecująca strategia w diagnostyce medycznej, umożliwiającą bardziej precyzyjne wykrywanie zmian nowotworowych. Funkcjonalizowane nanomateriały odgrywają kluczową rolę w rozwoju obrazowania biomedycznego i diagnostyki, oferując zwiększoną czułość, swoistość i możliwości multipleksowania. Materiały te, począwszy od nanocząstek na bazie metali szlachetnych (np. złota, srebra), kropek kwantowych, nanocząstek tlenku żelaza, aż po nanomateriały węglowe, projektowane są w skali nano i funkcjonalizowane specyficznymi ligandami tak, aby oddziaływać z celami molekularnymi istotnymi dla procesów chorobowych [4,5]. Jednym z obiecujących celów molekularnych są integryny, których znaczenie zostało potwierdzone zarówno w badaniach przedklinicznych, jak i klinicznych [6,7]. W ostatnich latach szczególne zainteresowanie wzbudzają nanocząstki magnetyczne (MNP, *ang. Magnetic Nanoparticles*), które ze względu na swoje unikalne właściwości fizykochemiczne, takie jak niewielki rozmiar i właściwości magnetyczne, stanowią perspektywiczne narzędzie w diagnostyce i terapii nowotworów [8,9].

Modyfikacja powierzchni lub funkcjonalizacja tych nanomateriałów za pomocą ligandów, takich jak przeciwciała monoklonalne czy aptamery, może zwiększyć ich docelową specyficzność i selektywność w stosunku do komórek nowotworowych [10]. W zastosowaniach diagnostycznych wybór ligandu określa zdolność do kierowania i funkcjonalną efektywność nanomateriału. Najnowsze badania podkreśliły potencjał MNP jako nanoosiłników umożliwiających ukierunkowane dostarczanie leków i obrazowanie, szczególnie w obszarach nowotworowych, gdzie można je śledzić za pomocą obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI, *ang. Magnetic Resonance Imaging*). Unikalne właściwości nanocząstek metalicznych, w tym możliwość sterowania nimi za pomocą zewnętrznych pól magnetycznych oraz ich stosunkowo niewielki rozmiar, czynią je

obiecującymi kandydatami do terapii celowanych w onkologii. Mogą one potencjalnie dostarczać środki diagnostyczne i terapeutyczne bezpośrednio do guza, zwiększając swoistość i zmniejszając toksyczność ogólnoustrojową.

Nanostruktury mogą pomóc w pokonaniu wyzwań związanych ze standardowymi terapiami stosowanymi w leczeniu nowotworów, zwłaszcza radioterapią [3,11]. Jest to tym bardziej istotne, iż szacuje się, że około 50% pacjentów onkologicznych poddaje się radioterapii w trakcie leczenia [12,13]. Radioterapia (RT, *ang. Radiotherapy*) może być stosowana samodzielnie lub w połączeniu z innymi formami leczenia, takimi jak chirurgia, chemioterapia, immunoterapia czy terapia CRISPR-Cas9 [14]. Terapie skojarzone, w tym chemioradioterapia i immunoterapia, stanowią obiecujące podejście do przewycięzania oporności nowotworów na radioterapię [15]. Prowadzone badania nad molekularnymi i epigenetycznymi uwarunkowaniami odpowiedzi na radioterapię mogą przyczynić się do dalszego udoskonalenia tych strategii, oferując skuteczniejsze metody leczenia pacjentów, m.in. z rakiem płuca [16]. Badania wskazują, że zastosowanie nanomateriałów przyczynia się do zwiększenia skuteczności radioterapii, co wynika z ich właściwości umożliwiających ukierunkowane zwiększenie depozycji energii jonizującej w tkance nowotworowej [17]. Zastosowanie magnetycznych nanocząstek sprzyja selektywnej koncentracji dawki promieniowania w tkance nowotworowej, przy jednoczesnym ograniczeniu uszkodzeń zdrowych komórek oraz zmniejszeniu nasilenia skutków ubocznych [18]. Niektóre nanocząstki, takie jak nanocząstki tlenku żelaza lub nanorurki węglowe, mogą przekształcać światło (w terapii fototermicznej) lub pole magnetyczne (w hipertermii magnetycznej) w lokalne ciepło, powodując lokalną hipertermię (ogrzewanie tkanek) w guzie [19]. Magnetyczna hipertermia (MFH, *ang. Magnetic Fluid Hyperthermia*) może być łączona z radioterapią w celu zwiększenia skuteczności leczenia [20]. W warunkach nagrzewania guza za pomocą magnetycznych nanocząstek poddanych działaniu zmiennego pola magnetycznego, uszkodzenia DNA spowodowane promieniowaniem ulegają wzmocnieniu z powodu destabilizacji komórek nowotworowych, co utrudnia im naprawę uszkodzeń DNA wywołanych promieniowaniem. Kluczowe korzyści z łączenia magnetycznej hipertermii i radioterapii obejmują zwiększoną skuteczność w leczeniu guzów z obszarami hipoksyjnymi, uwrażliwienie na promieniowanie i miejscowe leczenie przy minimalnych efektach ubocznych [20]. Hipoksja guza jest jedną z głównych przyczyn radiooporności, a hipertermia może przywracać warunki bliższe normoksji, poprawiając w ten sposób skuteczność radioterapii. Wzrost napięcia tlenu zwiększa efektywność uszkodzeń DNA indukowanych promieniowaniem [21,22]. Ogrzewanie guza za pomocą MNP może zmniejszyć

zdolność komórek do naprawy uszkodzeń DNA wywołanych promieniowaniem. Zwiększa to radiowrażliwość komórek nowotworowych, co prowadzi do wzmocnienia efektów terapeutycznych. Co więcej, obecność nanocząstek sprawia, że hipertermia magnetyczna może precyzyjnie celować w guz, minimalizując uszkodzenia zdrowych otaczających tkanek. To ukierunkowane podejście zapewnia, że ciepło jest generowane tylko w obszarze guza, zwiększając profil bezpieczeństwa skojarzonego leczenia [23]. W konsekwencji nanocząstki, w tym magnetyczne nanocząstki, są uznawane za obiecujące narzędzie wspomagające zwiększenie skuteczności radioterapii, stanowiącej jedną z podstawowych metod leczenia nowotworów.

Równoległe do rozwoju nanostruktur magnetycznych, coraz większą uwagę poświęca się nanostrukturom biologicznym, które wykazują istotny potencjał aplikacyjny w diagnostyce oraz terapii nowotworów. W latach siedemdziesiątych XX wieku zidentyfikowano pęcherzyki zewnątrzkomórkowe (EVs, *ang. Extracellular Vesicles*), czyli naturalnie występujące nanostruktury otoczone błoną lipidową, wydzielane przez liczne typy komórek organizmu, w tym komórki nowotworowe. Szczególnie egzosomy, będące jedną z form EVs, odgrywają istotną rolę w komunikacji międzykomórkowej, uczestnicząc w transporcie bioaktywnych molekuł, takich jak białka, lipidy, różnego rodzaju klasy kwasów nukleinowych (mRNA, miRNA, lncRNA, ncDNA), a także metabolity, cytokiny i czynniki wzrostu [24]. W ostatnich latach EVs zyskały szczególne znaczenie jako potencjalne biomarkery w diagnostyce nowotworów oraz jako naturalne transportery cząsteczek biologicznie czynnych, w tym materiału genetycznego [25,26]. W związku z tym pęcherzyki zewnątrzkomórkowe są obecnie postrzegane jako obiecujące molekuly w rozwoju nowoczesnych strategii diagnostycznych i terapeutycznych. Badania kliniczne nad EVs stanowią wielowymiarowe podejście mające głębokie implikacje w diagnostyce nowotworów, terapii genowej, transporcie leków czy regulacji procesów zapalnych [27,28]. Zgromadzona wiedza wynikająca z tych badań stwarza podstawy do rozwoju nowej generacji strategii diagnostycznych i terapeutycznych, wprowadzających innowacyjne rozwiązania w leczeniu różnych schorzeń, w tym nowotworów. Ich zdolność do pełnienia funkcji nośników różnorodnego ładunku molekularnego, odzwierciedlającego komórkę, z której pochodzą, pozycjonuje je jako nieocenione biomarkery dla szerokiej gamy chorób, oferując możliwości wcześniejszego ich wykrywania i spersonalizowanych metod leczenia. Co więcej, EVs wykazują znaczący potencjał w dziedzinie produktów leczniczych terapii zaawansowanej (ATMP, *ang. Advanced Therapy Medicinal Products*), stanowiąc alternatywę dla tradycyjnych terapii opartych na genach

i komórkach ze względu na ich korzystne właściwości, takie jak zmniejszona immunogenność i zdolność do przekraczania barier biologicznych. Pomimo tych obiecujących perspektyw, sprostanie wyzwaniom związanym ze skalowalnością, standaryzacją i zatwierdzeniem regulacyjnym EVs jest konieczne, aby w pełni wykorzystać potencjał kliniczny EVs, co szczegółowo przeanalizowałam w publikacji przeglądowej pt. „Extracellular Vesicles as Next-Generation Diagnostics and Advanced Therapy Medicinal Products” [H6].

### 3.3.2. Cel naukowy badań wchodzących w skład osiągnięcia naukowego

Celem głównym badań składających się na osiągnięcie naukowe było opracowanie oraz wieloaspektowa ocena innowacyjnych strategii diagnostyczno-terapeutycznych guzów litych, opartych na integracji funkcjonalizowanych nanocząstek magnetycznych typu metal-grafen, multimodalnego obrazowania rezonansem magnetycznym, metabolomiki, hipertermii magnetycznej, radioterapii oraz nowej generacji biologicznych transporterów (pęcherzyków zewnątrzkomórkowych), ukierunkowanych na zwiększenie swoistości diagnostycznej, poprawę skuteczności leczenia oraz pogłębienie wiedzy na temat nowotworów litych, w szczególności raka płuca i glejaków. Realizacja tego celu obejmowała następujące cele szczegółowe:

- Synteza, charakteryzacja i kompleksowa ocena relaksometryczna nanocząstek żelaza enkapsulowanych grafenem i funkcjonalizowanych przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG skierowanym przeciwko podjednostce  $\beta 3$  integryny  $\alpha v\beta 3$ , jako nowych środków cieniujących w anatomicznym obrazowaniu T2-zależnym metodą rezonansu magnetycznego (MRI) w modelach przedklinicznych guzów mózgu pochodzenia glejowego [H1, H2].
- Analiza nanocząstek żelaza enkapsulowanych grafenem i funkcjonalizowanych przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG skierowanym przeciwko podjednostce  $\beta 3$  integryny  $\alpha v\beta 3$  w dynamicznym obrazowaniu rezonansem magnetycznym oraz ocena internalizacji nanocząstek w modelach przedklinicznych guzów mózgu pochodzenia glejowego [H1, H2].
- Ocena bezpieczeństwa stosowania nanocząstek żelaza enkapsulowanych grafenem i funkcjonalizowanych przeciwciałem monoklonalnym (IgG) skierowanym przeciwko podjednostce  $\beta 3$  integryny  $\alpha v\beta 3$  w modelach alternatywnych z wykorzystaniem komórek raka płuca i glejaka [H1].

- Zastosowanie nanocząstek żelaza enkapsulowanych grafenem i funkcjonalizowanych przeciwciałem monoklonalnym (IgG) skierowanym przeciwko podjednostce  $\beta 3$  integryny  $\alpha V\beta 3$  jako nośników enzymu w terapiach skojarzonych, łączących radioterapię, magnetyczną hipertermię oraz terapię enzymatyczną, w celu zwiększenia skuteczności leczenia raka płuca [H3].
- Ocena profilu metabolomicznego raka płuca Lewisa z wykorzystaniem spektroskopii rezonansu magnetycznego ( $^1\text{H NMR}$ ), w celu zdefiniowania potencjalnych biomarkerów diagnostycznych i prognostycznych [H4].
- Analiza nanostrukturalnych pęcherzyków zewnątrzkomórkowych (EVs) jako potencjalnych nośników środków terapeutycznych, z uwzględnieniem ich roli w modulacji procesów nowotworowych oraz możliwości translacji do zastosowań klinicznych w obszarze produktów leczniczych terapii zaawansowanej (ATMP) [H5, H6].

Realizacja powyższych celów doprowadziła do powstania interdyscyplinarnego i spójnego osiągnięcia naukowego, łączącego diagnostykę molekularną, nanomedycynę, terapię skojarzoną oraz rozwiązania biologiczne i translacyjne, które wspólnie tworzą podstawy dla rozwoju nowoczesnych, spersonalizowanych strategii diagnostyczno-terapeutycznych w onkologii.

### 3.3.3. Szczegółowe omówienie prac stanowiących osiągnięcie naukowe

***Zastosowanie nanocząstek żelaza enkapsulowanych grafenem, funkcjonalizowanych przeciwciałem monoklonalnym anti-CD61, do ukierunkowanego rozpoznawania receptora integryny  $\alpha V\beta 3$  w mysim modelu glejaka [H1]***

Glejak wielopostaciowy stanowi najbardziej złośliwy pierwotny nowotwór mózgu u osób dorosłych i charakteryzuje się bardzo niekorzystnym rokowaniem [35]. Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego pozostaje podstawowym narzędziem w diagnostyce i monitorowaniu tej choroby, jednak konwencjonalny rezonans magnetyczny nie dostarcza informacji o molekularnych celach guza, a jego możliwości w zakresie precyzyjnej charakterystyki biologii i heterogenności zmian nowotworowych pozostają ograniczone. Dodatkowo stosowanie konwencjonalnych środków cieniujących wiąże się z problemami związanymi z ich niespecyficzną dystrybucją w organizmie oraz ograniczoną zdolnością do akumulacji w obrębie tkanki nowotworowej. W odpowiedzi na te wyzwania coraz większą

uwagę poświęca się rozwojowi strategii nanoteranostycznych, w których szczególną rolę odgrywają nanocząstki magnetyczne umożliwiające jednocześnie obrazowanie i ukierunkowaną interakcję z komórkami nowotworowymi. Funkcjonalizacja nanocząstek ligandami rozpoznającymi specyficzne cele molekularne, takie jak przezłonowe integryny w komórkach glejaka, stwarza możliwość zwiększenia swoistości obrazowania oraz efektywności diagnostycznej. W kontekście powyższych założeń celem pracy było opracowanie oraz ocena właściwości nanocząstek żelaza enkapsulowanych grafenem, funkcyjalizowanych przeciwciałami monoklonalnymi skierowanymi przeciwko podjednostce  $\beta_3$  receptora integryny  $\alpha V\beta_3$ , jako nowych, ukierunkowanych środków cieniujących w obrazowaniu MRI w przedklinicznych modelach glejaka [30]. Synteza nanocząstek została przeprowadzona w plazmie łuku węglowego w Pracowni Fizykochemii Nanomateriałów Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego (dr hab. Michał Bystrzejewski), natomiast ich oczyszczanie i funkcyjalizacja powierzchniowa zostały wykonane we współpracy z Wydziałem Chemicznym Politechniki Warszawskiej (dr hab. inż. Artur Kasprzak). Wybór przeciwciała monoklonalnego (IgG) jako ligandu ukierunkowującego opierał się na jego zdolności do wiązania się z podjednostką  $\beta_3$  integryny  $\alpha V\beta_3$ , która posiada wysoką ekspresję m. in. w glejakach, gdzie odgrywa kluczową rolę w adhezji, migracji i angiogenezie komórek nowotworowych, co czyni ją atrakcyjnym celem w diagnostyce i terapii. Dwa rodzaje zsyntetyzowanych biokonjugatów ( $\text{Fe@C-CONH-anty-CD61}$  i  $\text{Fe@C-(CH}_2)_2\text{-CONH-anty-CD61}$ ) badałam na mysich komórkach glejaka (GL261) w celu oceny cytotoksyczności i żywotności komórek. Wykazałam, że nanocząstki żelaza enkapsulowane grafenem, funkcyjalizowane przeciwciałem monoklonalnym anty-CD61 nie wywołują efektów cytotoksycznych w badanym modelu komórkowym.

Analizy wiązania i internalizacji nanocząstek w komórkach GL261 wykazały istotnie większe powinowactwo nanocząstek skoniugowanych z przeciwciałami w porównaniu z nanocząstkami niefunkcyjalizowanymi. Internalizacja nanocząstek  $\text{Fe@C-(CH}_2)_2\text{-CONH-anty-CD61}$  została potwierdzona metodami transmisyjnej mikroskopii elektronowej (TEM, *ang. Transmission Electron Microscopy*) oraz spektrometrii mas sprzężonej z plazmą wzbudzaną indukcyjnie (ICP-MS, *ang. Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry*).

W dalszym etapie przeprowadziłam badania właściwości magnetycznych i relaksometrycznych z użyciem obrazowania MRI w modelach *in vitro* oraz *in vivo*, wykorzystując syngeniczny model glejaka GL261 u myszy C57BL/6. Badania fantomowe wykazały specyficzne skrócenie czasów relaksacji T2 na obrazach T2-zależnych w obecności

nanocząstek funkcjonalizowanych przeciwciałami. W badaniach przedklinicznych MRI obserwowano istotne skrócenie czasu relaksacji T2 w obrębie guza, utrzymujące się w całym analizowanym przedziale czasowym, z najsilniejszym efektem po 12 i 24 godzinach od podania nanocząstek. Poza przejściowym skróceniem czasu T2 w wątrobie nie stwierdzono istotnych zmian relaksometrycznych w pozostałych narządach ani zmian czasu relaksacji T1. Zaprojektowane koniugaty Fe@C-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CONH-anty-CD61 wykazały wysoką skuteczność jako **celowane negatywne środki cieniujące MRI**, osiągając efekty relaksometryczne porównywalne z modyfikowanymi powierzchniowo nanocząstkami tlenku żelaza opisywanymi w piśmiennictwie [36,37]. Uzyskane wyniki potwierdzają potencjał funkcjonalizowanych magnetycznych nanostruktur w zwiększaniu swoistości biologicznej obrazowania MRI glejaków poprzez ukierunkowanie na integrynę  $\alpha V\beta 3$ .

Przedstawione badania dowodzą, że zastosowanie magnetycznych nanocząstek typu metal-grafen funkcjonalizowanych przeciwciałami monoklonalnymi stanowi obiecujące narzędzie w rozwoju spersonalizowanej diagnostyki nowotworów mózgu w badaniach przedklinicznych.

*Nanocząstki żelaza enkapsulowane grafenem, funkcjonalizowane przeciwciałem monoklonalnym anty-CD61 do ukierunkowanego rozpoznawania receptora integrynowego  $\alpha V\beta 3$  w szurzym glejaku [H2]*

W kolejnym etapie badań, stanowiących kontynuację wcześniej opisanego kierunku prac, wykorzystałam opracowany biokoniugat Fe@C-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CONH-anty-CD61 [30] w obrazowaniu magnetycznym metodą dynamiki podatności kontrastowej (DSC-MRI, ang. *Dynamic Susceptibility Contrast Magnetic Resonance Imaging*) w przedklinicznym modelu szurzym glejaka [31]. Celem tych badań była ocena możliwości zastosowania funkcjonalizowanych nanocząstek magnetycznych jako środków cieniujących typu „blood pool” w dynamicznej analizie perfuzji i akumulacji nanocząstek w tkance nowotworowej.

Z uwagi na wcześniej potwierdzone właściwości nanocząstek Fe@C jako typowych negatywnych środków cieniujących w sekwencjach T2- i T2\*-zależnych, technika ta została uznana za odpowiednią do oceny ich zachowania farmakokinetycznego *in vivo*.

Badania przeprowadzono na szczurach Wistar z guzami glejaka C6, którym dożylnie podano pojedynczy bolus nanocząstek Fe@C-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CONH-anty-CD61 sprzężonych z przeciwciałami monoklonalnymi rozpoznającymi podjednostkę  $\beta 3$  integryny  $\alpha V\beta 3$ .

Ponieważ czas przepływu środka cieniującego przez daną tkankę trwa zwykle kilka sekund, do prawidłowej charakterystyki intensywności sygnału wymagane jest zastosowanie szybkich technik obrazowania MRI. W takich badaniach powszechnie stosuje się obrazowanie echa planarnego (EPI, *ang. Echo Planar Imaging*) i szybkie sekwencje o niskim kącie akwizycji [38]. Sekwencje T2\*-zależne oparte na pomiarze perfuzji stosuje się w przypadku przemieszczania się środka cieniującego tylko w świetle naczyń krwionośnych [39]. Badania DSC-MRI pozwalają na monitorowanie pierwszego przejścia bolusa środka cieniującego przez łożysko naczyniowe tkanki i są szczególnie wrażliwe na zmiany podatności magnetycznej obserwowane w sekwencjach T2\*-zależnych [40]. Obrazowanie DSC-MRI wykazało **selektywną i nasiloną akumulację funkcjonalizowanych nanocząstek w tkankach guza**, co skutkowało wyraźnym spadkiem intensywności sygnału na obrazach T2\*-zależnych. Efekt ten nie był obserwowany w porównywalnym stopniu w wątrobie ani nerkach, co wskazuje na preferencyjną depozycję nanocząstek w obrębie glejaka. Zaobserwowane zjawisko można wiązać z nasilonym efektem zwiększonej przepuszczalności i retencji (EPR, *ang. Enhanced Permeability and Retention*), charakterystycznym dla nowotworów o nieprawidłowej architekturze naczyniowej, a także z obecnością receptorów integryny  $\alpha V\beta 3$  zarówno w komórkach glejaka, jak i w jego unaczynieniu [41].

Ilościowa analiza danych kinetycznych wykazała szybki wzrost stężenia nanocząstek w obrębie guza bezpośrednio po podaniu bolusa, a następnie ustabilizowanie się sygnału na poziomie trwałego *plateau* utrzymującego się do około 750 sekund. Taki profil czasowy wskazuje na zdolność nanocząstek do ekstrawazacji i retencji w tkance nowotworowej. Minimalne zmiany sygnału obserwowane w wątrobie i nerkach miały wyraźnie mniejszą amplitudę i nie wykazywały trwałego charakteru, co sugeruje korzystny profil biodystrybucji badanego biokoniugatu.

Uzyskane wyniki pozostają w pełnej zgodności z moimi wcześniejszymi badaniami relaksometrycznymi prowadzonymi w modelu mysim glejaka, potwierdzając czasową i selektywną akumulację nanocząstek  $Fe@C-(CH_2)_2-CONH-anty-CD61$  w tkankach nowotworowych. Przeprowadzone badania dostarczają zatem dodatkowego dowodu na skuteczność funkcjonalizacji nanocząstek magnetycznych przeciwciałami skierowanymi przeciwko integrynie  $\beta 3$  w obrazowaniu MRI guzów mózgu pochodzenia glejowego.

Przedstawione wyniki wskazują, że **funkcjonalizowane przeciwciałami nanocząstki magnetyczne typu żelazo-grafen mogą pełnić rolę zaawansowanych, celowanych środków cieniujących w dynamicznym obrazowaniu perfuzyjnym**, umożliwiając bardziej precyzyjną

charakterystykę guzów, co istotnie poszerza potencjał wykorzystania magnetycznych nanostruktur w przedklinicznej diagnostyce glejaków. Jednocześnie obserwowany profil akumulacji nanocząstek sugeruje potencjalne możliwości ich dalszego wykorzystania jako nośników terapeutycznych, w tym również w obrazowaniu hepatotropowym nowotworów z ekspresją integryny  $\alpha V\beta 3$ .

### ***Połączenie napromieniowania rentgenowskiego z hipertermią magnetyczną jako strategia poprawy skuteczności leczenia raka płuca [H3]***

W dalszej części moich prac rozszerzyłam opracowaną wcześniej koncepcję celowanych magnetycznych nanostruktur typu żelazo-grafen na **zastosowania terapeutyczne**, koncentrując się na przedklinicznych badaniach ludzkiego niedrobnokomórkowego raka płuca. Rak płuca pozostaje jedną z głównych przyczyn śmiertelności onkologicznej, a radioterapia stanowi jedną z podstawowych metod jego leczenia [42]. Skuteczność tej metody jest jednak ograniczona przez m.in. uszkodzenia tkanek zdrowych, co jest podyktowane w szczególności brakiem specyficzności i selektywności oraz oporność nowotworów na promieniowanie [12,43]. W ramach tego kierunku badań zaproponowałam **nową, multimodalną strategię terapeutyczną**, łączącą radioterapię rentgenowską z magnetyczną hipertermią, wspomaganą przez **funkcjonalizowane magnetyczne nanocząstki żelaza otoczone grafenem (Fe@C)**. W badaniach wykorzystałam nanocząstki Fe@C otoczone polietylenoiminą (PEI, *ang. Polyethylenimine*), funkcjonalizowane monoklonalnym przeciwciałem IgG skierowanym przeciwko podjednostce  $\beta 3$  receptora integryny  $\alpha V\beta 3$  (CD61), na których umieszczono oksydazę glukozową (GOX, *ang. Glucose Oxidase*), otrzymując nano(bio)koniugat **Fe@C-PEI-IgG-enzym**. Wybór integryny  $\alpha V\beta 3$  jako celu molekularnego stanowił logiczne rozwinięcie moich wcześniejszych badań nad celowanymi nanocząstkami w glejakach i pozwolił zachować spójność koncepcji ukierunkowania molekularnego.

Skuteczność zaprojektowanych nano(bio)koniugatów oceniałam w badaniach *in vitro* z wykorzystaniem ludzkich komórek raka płuca A549 oraz *in vivo* w modelu ksenoprzeszczepów A549 u myszy NUDE BALB/c.

W badaniach przedklinicznych, myszy z guzami A549 poddawano radioterapii lub terapii skojarzonej obejmującej radioterapię i hipertermię magnetyczną. W obu modelach zwierzęta otrzymywały nanocząstki Fe@C-PEI-IgG-enzym przed rozpoczęciem leczenia. Magnetyczna hipertermia była indukowana lokalnie z wykorzystaniem zmiennego pola magnetycznego, co

umożliwiało kontrolowane podniesienie temperatury guza do zakresów przedablacyjnych (43-35°C). Zastosowanie hipertermii magnetycznej w obecności nanocząstek prowadziło do nasilenia efektu radioterapii raka płuca.

Wyniki badań *in vivo* wykazały, że zastosowanie terapii skojarzonej w obecności funkcjonalizowanych nanocząstek indukowało istotne zahamowanie progresji nowotworu oraz znamienne wydłużenie czasu przeżycia zwierząt doświadczalnych w porównaniu zarówno z grupami kontrolnymi, jak i grupą poddaną monoradioterapii. Najwyższy odsetek przeżycia obserwowano w grupie otrzymującej terapię skojarzoną, a uzyskane różnice osiągnęły istotność statystyczną. Efekt terapeutyczny został dodatkowo zwalidowany z wykorzystaniem obrazowania metodą rezonansu magnetycznego, które umożliwiło kompleksową ocenę zmian objętości guza oraz architektury jego unaczynienia na podstawie obrazów T2-zależnych oraz sekwencji angiograficznych TOF (*ang. Time of Flight*).

Badania *in vitro* wykazały, że nanocząstki Fe@C-PEI-IgG-enzym znacząco obniżały żywotność komórek A549 oraz całkowicie hamowały zdolność tworzenia kolonii. Efekt ten był związany z obecnością oksydazy glukozowej (GOX), która w komórkach nowotworowych generuje nadtlenek wodoru (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) jako ko-produkt rozkładu glukozy. Zastosowanie magnetycznych nanostruktur umożliwiło ponadto stabilne i selektywne dostarczanie GOX do komórek nowotworowych, ograniczając jego potencjalną immunogenność i krótki czas półtrwania.

Przeprowadzone badania wykazały, że **połączenie ukierunkowanego dostarczania nanocząstek, terapii metabolicznej, radioterapii oraz magnetycznej hipertermii** poprawia skuteczność leczenia i skutkuje wydłużeniem przeżycia w przedklinicznym modelu raka płuca. Badanie to stanowi logiczne rozwinięcie moich wcześniejszych prac nad magnetycznymi nanostrukturami w diagnostyce MRI i potwierdza ich potencjał jako **wielofunkcyjnych narzędzi nanobiotechnologii** w zintegrowanych podejściach diagnostyczno-terapeutycznych nowotworów.

**Znaczenie i oryginalność przedstawionych badań polega na wykazaniu, że nanocząstki żelaza enkapsulowane grafenem i funkcjonalizowane przeciwciałem monoklonalnym mogą jednocześnie pełnić rolę nośników terapeutycznych, radiosensybilizatorów oraz mediatorów hipertermii, tworząc spójną platformę do rozwoju spersonalizowanych strategii leczenia nowotworów w badaniach przedklinicznych.**

#### ***Profil metaboliczny raka płuca w modelu mysim jako biomarker w badaniach translacyjnych [H4]***

W uzupełnieniu badań nad celowanymi magnetycznymi nanostrukturami w diagnostyce i terapii nowotworów podjęłam **metabolomiczną charakterystykę przedklinicznego modelu raka płuca**, której celem było lepsze zrozumienie biologicznego i metabolicznego tła obserwowanych wcześniej efektów diagnostycznych i terapeutycznych. Metabolomika stanowi obecnie jedno z kluczowych narzędzi identyfikacji biomarkerów nowotworowych, umożliwiając ilościową ocenę zmian metabolicznych towarzyszących progresji nowotworu oraz jego odpowiedzi na leczenie.

W badaniach wykorzystałam **syngeniczny model raka płuca Lewisa (LLC)**, szeroko stosowany w badaniach przedklinicznych niedrobnokomórkowego raka płuca. Model ten został dotychczas scharakteryzowany genetycznie i genomowo, natomiast **nie był wcześniej przedmiotem systematycznej analizy metabolomicznej**. Celem moich badań była kompleksowa identyfikacja zmian metabolicznych w guzach LLC, ze szczególnym uwzględnieniem metabolizmu węglowodanów, aminokwasów i lipidów oraz wskaźników związanych z hipoksją guza.

Profilowanie metabolomiczne przeprowadziłam z wykorzystaniem **spektroskopii  $^1\text{H}$  NMR (NMR, ang. Nuclear Magnetic Resonance) (400 MHz)**, jednej z podstawowych technik analizy metabolomicznej. Zastosowałam standardowe procedury ekstrakcji wodno-metanolowej i chloroformowej, umożliwiające rozdzielenie frakcji metabolitów polarnych i niepolarnych w tkankach nowotworowych.

Analiza widm  $^1\text{H}$  NMR frakcji chloroformowej wykazała dominację sygnałów lipidowych, obejmujących głównie kwasy tłuszczowe, trójglicerydy i estry cholesterolu. Wyniki te potwierdzają aktywne przeprogramowanie metabolizmu lipidów w komórkach nowotworowych, umożliwiające ich przetrwanie i wzrost w niekorzystnych warunkach mikrośrodowiska guza. Obserwacje te pozostają w zgodzie z moimi wcześniejszymi badaniami, w których wykazywałam kluczową rolę lipidów w progresji nowotworów [44, 45].

Analiza frakcji polarnej ujawniła istotne zmiany w metabolizmie glukozy, aminokwasów rozgałęzionych (leucyny i izoleucyny), alaniny, glutaminianu, lizyny, kreatyny oraz choliny. Jednym z najważniejszych obserwowanych efektów była nasilona glikoliza i zwiększona produkcja kwasu mlekowego, charakterystyczna dla efektu Warburga. Zwiększone stężenie mleczanu, prawdopodobnie pochodzącego z przekształceń pirogronianu, sprzyja rozwojowi

hipoksji guza, które stanowi istotną barierę w skutecznej chemo- i radioterapii raka płuca. Uzyskane dane wskazują również na aktywne wykorzystanie glutaminy jako alternatywnego źródła węgla oraz na zwiększoną produkcję alaniny, kreatyny, mioinozytolu i tauryny, metabolitów istotnych dla utrzymania homeostazy energetycznej i osmotycznej komórek nowotworowych.

Przeprowadzone przeze mnie badanie stanowi, według mojej najlepszej wiedzy, **pierwszą kompleksową analizę metabolomiczną modelu raka płuca Lewisa z wykorzystaniem spektroskopii  $^1\text{H}$  NMR**, dostarczającą jakościowych i ilościowych danych metabolomicznych. Uzyskane wyniki potwierdzają, że mysie guzy LLC wykazują charakterystyczne zaburzenia metaboliczne typowe dla ludzkiego raka płuca, co czyni ten model szczególnie wartościowym narzędziem w badaniach przedklinicznych.

Włączenie metabolomicznej charakterystyki guza do prowadzonych przeze mnie badań nad nanostrukturami magnetycznymi i terapiami skojarzonymi **poszerza interdyscyplinarny wymiar osiągnięcia naukowego**, umożliwiając lepsze zrozumienie mechanizmów odpowiedzialnych za odpowiedź nowotworu na obrazowanie i leczenie. Zidentyfikowane zmiany metaboliczne, takie jak podwyższony poziom mleczanu, zaburzenia metabolizmu aminokwasów i lipidów, mogą w przyszłości stanowić **potencjalne biomarkery wczesnej diagnostyki oraz cele terapii ukierunkowanej metabolicznie**, uzupełniając strategię diagnostyczno-terapeutyczne rozwijane w ramach mojego programu badawczego.

**Znaczenie i oryginalność tego badania polega na połączeniu metabolomicznej charakterystyki nowotworu z wcześniejszymi badaniami obrazowymi i terapeutycznymi, co tworzy spójną, wielopoziomową koncepcję badań przedklinicznych nad rakiem płuca, łączącą diagnostykę molekularną, obrazowanie MRI oraz terapie oparte na zaawansowanych magnetycznych nanostrukturach.**

#### ***Pęcherzyki zewnątrzkomórkowe jako nośniki pDNA w terapii molekularnej raka płuca [H5]***

W kolejnym etapie moich badań rozszerzyłam zakres prac nad nowoczesnymi narzędziami nanobiotechnologii o **pęcherzyki zewnątrzkomórkowe (ang. *Extracellular Vesicles - EVs*)** będące naturalnymi nośnikami informacji biologicznej oraz potencjalnymi platformami terapeutycznymi. EVs odgrywają kluczową rolę w komunikacji międzykomórkowej, uczestnicząc w procesach fizjologicznych i patologicznych, w tym w modulacji odpowiedzi immunologicznej, przebudowie tkanek oraz progresji nowotworów [26]. Ze względu na ich

niską immunogenność oraz zdolność do transportu biologicznie aktywnych cząsteczek, EVs stanowią szczególnie obiecujące narzędzie w terapiach ukierunkowanych molekularnie.

W swoich badaniach skoncentrowałam się na **zastosowaniu EVs jako nośników genów terapeutycznych**, analizując ich potencjał w regulacji aktywności metaloproteinaz macierzy (MMP, *ang. Matrix Metalloproteinases*) w komórkach raka płuca. Przedmiotem badań był wpływ pęcherzyków zewnątrzkomórkowych załadowanych plazmidem kodującym tkankowy inhibitor metaloproteinaz 2 (pTIMP2) na ekspresję i aktywność MMP-1, MMP-2 i MMP-9 w ludzkiej linii komórek raka płuca A549.

Pęcherzyki zewnątrzkomórkowe izolowałam z medium hodowlanego komórek A549 metodą wirowania gradientowego i ultrawirowania, a plazmid pTIMP2 wprowadzałam do EVs za pomocą elektroporacji. Otrzymane EVs charakteryzowałam przy użyciu analizy PCR (PCR, *ang. Polymerase Chain Reaction*) oraz NTA (NTA, *ang. Nanoparticle Tracking Analysis*).

Celem badania była ocena wpływu EVs załadowanych pTIMP2 na poziomy metaloproteinaz MMP-1, MMP-2 oraz MMP-9 w komórkach raka płuca. Komórki A549 poddawałam działaniu różnych stężeń EVs, a poziomy MMP analizowałam w lizatach komórkowych oraz w medium po 24 i 48 godzinach ekspozycji. Takie podejście umożliwiło ocenę zależnych od czasu oraz dawki zmian w regulacji aktywności metaloproteinaz.

Nie stwierdzono istotnych zmian poziomów MMP-1 w lizatach komórkowych oraz w medium hodowlanym po ekspozycji komórek A549 na EVs załadowane pTIMP-2. Jednocześnie zaobserwowałam **istotne, zależne od czasu i stężenia zahamowanie ekspresji MMP-2 w medium po 48 godzinach**, co wskazuje na skuteczną regulację tego enzymu przez EVs zawierające TIMP-2. Jest to szczególnie istotne, ponieważ MMP-2 odgrywa kluczową rolę w degradacji składników macierzy zewnątrzkomórkowej, sprzyjając inwazji komórek nowotworowych i formowaniu przerzutów.

W przypadku MMP-9 zaobserwowałam zmniejszenie jej poziomu zależne od stężenia EVs po 48 godzinach ekspozycji. Uzyskane wyniki sugerują złożoną, nieliniową regulację aktywności MMP-2 i MMP-9, potencjalnie obejmującą mechanizmy kompensacyjne i sprzężenia zwrotnego. Brak istotnych zmian w poziomach MMP-1 przy jednoczesnej modulacji MMP-2 i MMP-9 wskazuje na **selektywny charakter działania TIMP-2**, co może wynikać z odmiennych mechanizmów regulacyjnych i interakcji białkowych poszczególnych metaloproteinaz.

Uzyskane przeze mnie wyniki dostarczają dowodów, że **pęcherzyki zewnątrzkomórkowe załadowane genem TIMP2 mogą skutecznie i selektywnie modulować aktywność metaloproteinaz macierzy**, potencjalnie ograniczając inwazję i przerzutowanie komórek raka płuca. Badanie to wskazuje na EVs jako obiecującą platformę terapii genowej o wysokim stopniu ukierunkowania i bezpieczeństwa biologicznego.

**Znaczenie i oryginalność przedstawionego badania polega na wykazaniu, że naturalne pęcherzyki zewnątrzkomórkowe mogą być wykorzystane jako skuteczne nośniki genów terapeutycznych do selektywnej regulacji metaloproteinaz w komórkach raka płuca, co stanowi istotne uzupełnienie rozwijanych przeze mnie strategii diagnostyczno-terapeutycznych opartych na nanostrukturach biologicznych i podejściu molekularnym w badaniach przedklinicznych nowotworów.**

***Pęcherzyki zewnątrzkomórkowe w diagnostyce i terapii jako produkty lecznicze terapii zaawansowanej (ATMP) [H6]***

Istotnym uzupełnieniem prowadzonych przeze mnie badań eksperymentalnych nad biologicznymi nanostrukturami (EVs) było opracowanie **pracy przeglądowej poświęconej translacyjnemu aspektowi zastosowania EVs w diagnostyce i terapii nowotworów**, ze szczególnym uwzględnieniem wyzwań związanych z ich produkcją w skali przemysłowej, kontrolą jakości oraz regulacjami prawnymi. Praca ta wpisuje się w całościową koncepcję mojego programu badawczego, łączącego badania podstawowe i przedkliniczne z perspektywą ich wdrożenia klinicznego.

W artykule omówiłam aktualny stan wiedzy dotyczący **produkcji pęcherzyków zewnątrzkomórkowych zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Produkcyjnej (GMP, ang. *Good Manufacturing Practice*)**, niezbędnej do wykorzystania EVs jako nośników biologicznych w diagnostyce molekularnej oraz jako ATMP. Przedstawiłam szczegółową analizę procesów *upstream* i *downstream*, obejmujących wybór i charakterystykę komórek źródłowych, warunki hodowli, metody izolacji i oczyszczania EVs oraz technologie skalowania produkcji, które stanowią jedno z kluczowych ograniczeń w translacji EVs do praktyki klinicznej.

Istotną część pracy poświęciłam **zagadnieniom kontroli jakości (QC, ang. *Quality Control*)** w produkcji EVs, podkreślając znaczenie kompleksowej oceny tożsamości, czystości, stabilności i funkcjonalności pęcherzyków zewnątrzkomórkowych. Omówiłam obowiązujące

i postulowane standardy QC, obejmujące charakterystykę fizykochemiczną EVs, testy funkcjonalne, ocenę bezpieczeństwa biologicznego oraz wymagania dotyczące zgodności regulacyjnej. Zwróciłam uwagę na konieczność ciągłego monitorowania i doskonalenia procedur QC w celu zapewnienia powtarzalności, bezpieczeństwa i skuteczności produktów opartych na EVs.

W pracy przeglądowej szczególnie nacisk położyłam na **postprodukcyjne strategie bioinżynierii pęcherzyków zewnątrzkomórkowych**, takie jak modyfikacje powierzchniowe, ładowanie cząsteczek terapeutycznych i diagnostycznych oraz ukierunkowanie molekularne. Przedstawione zagadnienia zostały odniesione do potencjalnych zastosowań EVs w nowoczesnych metodach diagnostyki oraz w terapii ukierunkowanej, w tym terapiach genowych i molekularnych, co stanowi bezpośrednie rozwinięcie moich wcześniejszych badań eksperymentalnych nad EVs i nanostrukturami.

W kontekście dynamicznego rozwoju badań klinicznych z udziałem EVs, dokonałam **przeglądu aktualnie prowadzonych i zarejestrowanych badań klinicznych** o różnym stopniu zaawansowania, wskazując na rosnące zainteresowanie zastosowaniem EVs w medycynie translacyjnej. Praca obejmuje także analizę **wyzwań regulacyjnych**, wynikających z braku jednoznacznych i szczegółowych wytycznych dotyczących diagnostyki i produktów leczniczych opartych na EVs, co obecnie stanowi jedną z głównych barier ich szerokiego wdrożenia klinicznego.

Istotnym elementem artykułu jest również omówienie **zagadnień bezpieczeństwa i nadzoru farmakoterapii** po wprowadzeniu produktów opartych na EVs do obrotu, w tym oceny ryzyka oraz strategii zarządzania ryzykiem. Podkreśliłam znaczenie długoterminowego monitorowania bezpieczeństwa terapii opartych na EVs, co jest szczególnie istotne w przypadku bioinżynieryjnych, wielofunkcyjnych nanonośników stosowanych u pacjentów.

**Znaczenie i oryginalność tej pracy przeglądowej polega na kompleksowym połączeniu wiedzy z zakresu biologii pęcherzyków zewnątrzkomórkowych, inżynierii biomedycznej, regulacji jakości GMP oraz wymagań prawnych**, co pozwala na realistyczną ocenę potencjału EVs jako narzędzi diagnostycznych i terapeutycznych. Praca ta stanowi istotny element mojego dorobku, pokazując zdolność do krytycznej syntezy wiedzy oraz wskazywania kierunków dalszego rozwoju i standaryzacji technologii EVs, niezbędnych do ich bezpiecznego i skutecznego wykorzystania w praktyce klinicznej.

## Pozostałe publikacje powiązane z cyklem

Część moich prac badawczych powiązanych tematycznie z cyklem [H1] - [H6] została również opublikowana w czasopiśmie recenzowanym [D35, D36], jednak udział mojej osoby w tych pracach uważam za odpowiednio mniejszy.

[D35] Bamburowicz-Klimkowska M., Rużycka-Ayoush M., Targońska A., **Stawarska A.**, Grudziński I.P.: Loading of enzymatic cargos into extracellular vesicles derived from lung cancer cells, *International Journal of Nanomedicine* 2025, Volume 2025 (20): 9931-9944, DOI: 10.2147/IJN.S528193

**IF=6,5; Q1, 140 pkt.**

[D36] Grudzinski I.P., Bamburowicz-Klimkowska M., Sochanowicz B., Brzoska K., Prochorec-Sobieszek M., Cabaj M., Targonska A., **Stawarska A.** and Kruszewski M.: Systemic toxicity and immunotoxicity studies of glucose oxidase-loaded extracellular vesicles derived from lung cancer cells, *Frontiers in Immunology* 2026, 17,1842887: 1-19, DOI:10.3389/fimmu.2026.1842887

**IF=5,9; Q1, 140 pkt.**

### 3.3.4. Podsumowanie oraz wpływ uzyskanych wyników badań na rozwój dyscypliny: nauki farmaceutyczne

Przedstawiony cykl sześciu prac stanowi **spójne i interdyscyplinarne osiągnięcie naukowe**, którego celem było opracowanie i przedkliniczna walidacja **nowych narzędzi nanobiotechnologii w diagnostyce i terapii nowotworów**, ze szczególnym uwzględnieniem nowotworów mózgu i płuca. Badania łączą podejścia z zakresu nanomateriałów magnetycznych, biologii nowotworów, obrazowania metodą rezonansu magnetycznego, terapii skojarzonych oraz biologii molekularnej, tworząc kompleksową koncepcję badań diagnostyczno-terapeutycznych.

Istotnym elementem osiągnięcia jest wykazanie, że **funkcjonalizowane magnetyczne nanostruktury** mogą skutecznie zwiększać swoistość biologiczną obrazowania MRI poprzez ukierunkowanie na wybrane cele molekularne, co pozwala na lepszą identyfikację i charakterystykę tkanek nowotworowych w modelach przedklinicznych. Równolegle

pokazałam, że te same lub pokrewne nanostruktury mogą pełnić funkcje terapeutyczne, wzmacniając skuteczność klasycznych metod leczenia, takich jak radioterapia, m.in. poprzez radiosensytyzację, hipertermię magnetyczną oraz modulację stresu oksydacyjnego.

Uzupełnieniem podejść opartych na nanocząstkach magnetycznych była **charakterystyka biologiczna nowotworów na poziomie metabolicznym**, która pozwoliła na identyfikację kluczowych zaburzeń metabolicznych towarzyszących progresji raka płuca, w tym przeprogramowania metabolizmu lipidów, nasilonej glikolizy oraz zmian w metabolizmie aminokwasów. Uzyskane dane dostarczają biologicznego kontekstu dla interpretacji wyników obrazowych i terapeutycznych oraz wskazują potencjalne biomarkery stanu guza i jego mikrośrodowiska.

Kolejnym istotnym aspektem osiągnięcia było włączenie **pęcherzyków zewnątrzkomórkowych jako biologicznych nanostruktur**, zdolnych do selektywnego przekazywania informacji genetycznej i modulowania kluczowych procesów związanych z inwazją i przerzutowaniem nowotworów. Badania te rozszerzają koncepcję nanobiotechnologii o komponenty biologiczne, oferując alternatywne i komplementarne strategie terapii molekularnej.

Całość osiągnięcia została osadzona w **kontekście translacyjnym** poprzez analizę wyzwań związanych z produkcją, kontrolą jakości, bezpieczeństwem oraz regulacjami prawnymi nowoczesnych produktów opartych na nanostrukturach i pęcherzykach zewnątrzkomórkowych. Takie podejście podkreśla praktyczny potencjał prowadzonych badań oraz ich znaczenie dla rozwoju przyszłych, spersonalizowanych metod diagnostyki i leczenia nowotworów.

**Znaczenie przedstawionego osiągnięcia polega na stworzeniu spójnej, wielopoziomowej koncepcji przedklinicznych badań diagnostyczno-terapeutycznych, integrującej obrazowanie MRI, nanostruktury magnetyczne, biologię molekularną oraz analizę metabolomiczną. Osiągnięcie to wnosi oryginalny wkład w rozwój nanobiotechnologii i wskazuje realne kierunki translacji do nowoczesnej, ukierunkowanej medycyny onkologicznej.**

Uzyskane wyniki wnoszą istotny wkład w rozwój dziedziny nauk farmaceutycznych, poszerzając ich zakres o nowoczesne strategie diagnostyczne i terapeutyczne oraz dostarczając podstaw przedklinicznych do projektowania innowacyjnych, ukierunkowanych teranostyków w onkologii.

## Piśmiennictwo

1. Siegel, R.L.; Miller, K.D.; Wagle, N.S.; Jemal, A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin* **2023**, *73*, 17-48, doi:10.3322/caac.21763.
2. Dyba, T.; Randi, G.; Bray, F.; Martos, C.; Giusti, F.; Nicholson, N.; Gavin, A.; Flego, M.; Neamtiu, L.; Dimitrova, N.; et al. The European cancer burden in 2020: Incidence and mortality estimates for 40 countries and 25 major cancers. *Eur J Cancer* **2021**, *157*, 308-347, doi:10.1016/j.ejca.2021.07.039.
3. Jachowski, A.; Marcinkowski, M.; Szydłowski, J.; Grabarczyk, O.; Nogaj, Z.; Marcin, Ł.; Pławski, A.; Jagodziński, P.P.; Słowikowski, B.K. Modern therapies of nonsmall cell lung cancer. *J Appl Genet* **2023**, *64*, 695-711, doi:10.1007/s13353-023-00786-4.
4. Gupta, A.K.; Gupta, M. Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical applications. *Biomaterials* **2005**, *26*, 3995-4021, doi:10.1016/j.biomaterials.2004.10.012.
5. Hou, Z.; Liu, Y.; Xu, J.; Zhu, J. Surface engineering of magnetic iron oxide nanoparticles by polymer grafting: synthesis progress and biomedical applications. *Nanoscale* **2020**, *12*, 14957-14975, doi:10.1039/d0nr03346d.
6. Ahmad, K.; Lee, E.J.; Shaikh, S.; Kumar, A.; Rao, K.M.; Park, S.Y.; Jin, J.O.; Han, S.S.; Choi, I. Targeting integrins for cancer management using nanotherapeutic approaches: Recent advances and challenges. *Semin Cancer Biol* **2021**, *69*, 325-336, doi:10.1016/j.semcancer.2019.08.030.
7. Pang, X.; He, X.; Qiu, Z.; Zhang, H.; Xie, R.; Liu, Z.; Gu, Y.; Zhao, N.; Xiang, Q.; Cui, Y. Targeting integrin pathways: mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduct Target Ther* **2023**, *8*, 1, doi:10.1038/s41392-022-01259-6.
8. Farzin, A.; Etesami, S.A.; Quint, J.; Memic, A.; Tamayol, A. Magnetic Nanoparticles in Cancer Therapy and Diagnosis. *Adv Healthc Mater* **2020**, *9*, e1901058, doi:10.1002/adhm.201901058.
9. He, M.; Chen, S.; Yu, H.; Fan, X.; Wu, H.; Wang, Y.; Wang, H.; Yin, X. Advances in nanoparticle-based radiotherapy for cancer treatment. *iScience* **2025**, *28*, 111602, doi:10.1016/j.isci.2024.111602.
10. Bamburowicz-Klimkowska, M.; Poplawska, M.; Grudzinski, I.P. Nanocomposites as biomolecules delivery agents in nanomedicine. *J Nanobiotechnology* **2019**, *17*, 48, doi:10.1186/s12951-019-0479-x.
11. Vinod, S.K.; Hau, E. Radiotherapy treatment for lung cancer: Current status and future directions. *Respirology* **2020**, *25 Suppl 2*, 61-71, doi:10.1111/resp.13870.
12. Arif, M.; Nawaz, A.F.; Ullah Khan, S.; Mueen, H.; Rashid, F.; Hemeg, H.A.; Rauf, A. Nanotechnology-based radiation therapy to cure cancer and the challenges in its clinical applications. *Heliyon* **2023**, *9*, e17252, doi:10.1016/j.heliyon.2023.e17252.
13. Begg, A.C.; Stewart, F.A.; Vens, C. Strategies to improve radiotherapy with targeted drugs. *Nat Rev Cancer* **2011**, *11*, 239-253, doi:10.1038/nrc3007.
14. Woodman, C.; Vundu, G.; George, A.; Wilson, C.M. Applications and strategies in nanodiagnosis and nanotherapy in lung cancer. *Semin Cancer Biol* **2021**, *69*, 349-364, doi:10.1016/j.semcancer.2020.02.009.

15. Nisar, S.; Masoodi, T.; Prabhu, K.S.; Kuttikrishnan, S.; Zarif, L.; Khatoon, S.; Ali, S.; Uddin, S.; Akil, A.A.; Singh, M.; et al. Natural products as chemo-radiation therapy sensitizers in cancers. *Biomedicine & Pharmacotherapy* **2022**, *154*, doi:10.1016/j.biopha.2022.113610.
16. Tao, L.; Zhou, Y.; Luo, Y.; Qiu, J.H.; Xiao, Y.Z.; Zou, J.; Zhang, Y.; Liu, X.C.; Yang, X.Y.; Gou, K.; et al. Epigenetic regulation in cancer therapy: From mechanisms to clinical advances. *Medcomm-Oncology* **2024**, *3*, doi:10.1002/mog2.59.
17. Haque, M.; Shakil, M.S.; Mahmud, K.M. The Promise of Nanoparticles-Based Radiotherapy in Cancer Treatment. *Cancers (Basel)* **2023**, *15*, doi:10.3390/cancers15061892.
18. Fathi Karkan, S.; Mohammadhosseini, M.; Panahi, Y.; Milani, M.; Zarghami, N.; Akbarzadeh, A.; Abasi, E.; Hosseini, A.; Davaran, S. Magnetic nanoparticles in cancer diagnosis and treatment: a review. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* **2017**, *45*, 1-5, doi:10.3109/21691401.2016.1153483.
19. Lin, H.; Yin, L.; Chen, B.; Ji, Y. Design of functionalized magnetic silica multi-core composite nanoparticles for synergistic magnetic hyperthermia/radiotherapy in cancer cells. *Colloids Surf B Biointerfaces* **2022**, *219*, 112814, doi:10.1016/j.colsurfb.2022.112814.
20. Spirou, S.V.; Basini, M.; Lascialfari, A.; Sangregorio, C.; Innocenti, C. Magnetic Hyperthermia and Radiation Therapy: Radiobiological Principles and Current Practice (†). *Nanomaterials (Basel)* **2018**, *8*, doi:10.3390/nano8060401.
21. Wang, H.; Jiang, H.; Van de Gucht, M.; De Ridder, M. Hypoxic Radioresistance: Can ROS Be the Key to Overcome It? *Cancers* **2019**, *11*, doi:10.3390/cancers11010112.
22. Kwon, S.; Jung, S.; Baek, S.H. Combination Therapy of Radiation and Hyperthermia, Focusing on the Synergistic Anti-Cancer Effects and Research Trends. *Antioxidants (Basel)* **2023**, *12*, doi:10.3390/antiox12040924.
23. Szwed, M.; Marczak, A. Application of Nanoparticles for Magnetic Hyperthermia for Cancer Treatment-The Current State of Knowledge. *Cancers (Basel)* **2024**, *16*, doi:10.3390/cancers16061156.
24. Xie, S.M.; Zhang, Q.; Jiang, L. Current Knowledge on Exosome Biogenesis, Cargo-Sorting Mechanism and Therapeutic Implications. *Membranes* **2022**, *12*, doi:10.3390/membranes12050498.
25. Schulz-Siegmund, M.; Aigner, A. Nucleic acid delivery with extracellular vesicles. *Advanced Drug Delivery Reviews* **2021**, *173*, 89-111, <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.03.005>.
26. Greening, D.W.; Xu, R.; Rai, A.; Suwakulsiri, W.; Chen, M.; Simpson, R.J. Clinical relevance of extracellular vesicles in cancer - therapeutic and diagnostic potential. *Nat Rev Clin Oncol* **2025**, *22*, 924-952, doi:10.1038/s41571-025-01074-2.
27. Akuma, P.; Okagu, O.D.; Udenigwe, C.C. Naturally Occurring Exosome Vesicles as Potential Delivery Vehicle for Bioactive Compounds. *Frontiers in Sustainable Food Systems* **2019**, *3*, doi:10.3389/fsufs.2019.00023.
28. Cao, X.H.; Liang, M.X.; Wu, Y.; Yang, K.; Tang, J.H.; Zhang, W. Extracellular vesicles as drug vectors for precise cancer treatment. *Nanomedicine* **2021**, *16*, 1519-1537, doi:10.2217/nmm-2021-0123.
- [H6]** 29. Stawarska, A.; Bamburowicz-Klimkowska, M.; Runden-Pran, E.; Dusinska, M.; Cimpan, M.R.; Rios-Mondragon, I.; Grudzinski, I.P. Extracellular Vesicles as Next-Generation

Diagnostics and Advanced Therapy Medicinal Products. *Int J Mol Sci* **2024**, *25*, doi:10.3390/ijms25126533.

[H1] 30. Stawarska, A.; Bamburowicz-Klimkowska, M.; Bystrzejewski, M.; Kasprzak, A.; Grudzinski, I.P. Carbon-Encapsulated Iron Nanoparticles Seeking Integrins in Murine Glioma. *Int J Nanomedicine* **2025**, *20*, 5475-5488, doi:10.2147/ijn.S511286.

[H2] 31. Stawarska, A.; Bamburowicz-Klimkowska, M.; Szeszkowski, W.; Grudzinski, I.P. Dynamic Susceptibility Contrast Magnetic Resonance Imaging with Carbon-Encapsulated Iron Nanoparticles Navigated to Integrin Alfa V Beta 3 Receptors in Rat Glioma. *Nanomaterials (Basel)* **2025**, *15*, doi:10.3390/nano15161277.

[H3] 32. Stawarska, A.; Bamburowicz-Klimkowska, M.; Kasprzak, A.; Ruzicka-Ayoush, M.; Bystrzejewski, M.; Wojewodzka, M.; Wieteska, M.; Grudzinski, I.P. Magnetic thermoradiotherapy for lung cancer: evaluation in A549-based preclinical models. *Frontiers in Oncology* **2026**, *Volume 16 - 2026*, doi:10.3389/fonc.2026.1828140.

[H4] 33. Stawarska, A.; Bamburowicz-Klimkowska, M.; Pisklak, D.M.; Gawlak, M.; Grudzinski, I.P. A Pilot Study on Qualitative Metabolomics to Characterize Lewis Lung Carcinoma in Mice. *Life* **2025**, *15*, 202.

[H5] 34. Stawarska, A.; Bamburowicz-Klimkowska, M.; Małeck, M.; Nowicka, A.M.; Słyk, Ż.; Kowalczyk, A.; Targonska, A.; Grudzinski, I.P. Extracellular vesicles delivering TIMP-2 modulate MMP-1, MMP-2, and MMP-9 expression in human lung adenocarcinoma A549 cells. *Frontiers in Pharmacology* **2026**, *Volume 17 - 2026*, doi:10.3389/fphar.2026.1784404.

35. Incekara, F.; Koene, S.; Vincent, A.J.P.E.; van den Bent, M.J.; Smits, M. Association Between Supratotal Glioblastoma Resection and Patient Survival: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurgery* **2019**, *127*, 617-+, doi:10.1016/j.wneu.2019.04.092.

36. Kaliamurthi, S.; Demir-Korkmaz, A.; Selvaraj, G.; Gokce-Polat, E.; Wei, Y.K.; Almessiere, M.A.; Baykal, A.; Gu, K.R.; Wei, D.Q. Viewing the Emphasis on State-of-the-Art Magnetic Nanoparticles: Synthesis, Physical Properties, and Applications in Cancer Theranostics. *Current Pharmaceutical Design* **2019**, *25*, 1505-1523, doi:10.2174/1381612825666190523105004.

37. Shevtsov, M.; Multhoff, G. Recent Developments of Magnetic Nanoparticles for Theranostics of Brain Tumor. *Current Drug Metabolism* **2016**, *17*, 737-744, doi:10.2174/1389200217666160607232540.

38. Halder, A.; Harris, C.T.; Wiens, C.N.; Soddu, A.; Chronik, B.A. Optimization of Gradient Echo-Planar Imaging for T(2)\* Contrast in the Brain at 0.5 T. *Sensors (Basel)* **2023**, *23*, doi:10.3390/s23208428.

39. Sachdev, P.; Wen, W.; Shnier, R.; Brodaty, H. Cerebral blood volume in T2-weighted white matter hyperintensities using exogenous contrastbased perfusion MRI. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* **2004**, *16*, 83-92, doi:10.1176/jnp.16.1.83.

40. Arvidsson, J.; Starck, G.; Lagerstrand, K.; Ziegelitz, D.; Jalnefjord, O. Effects of bolus injection duration on perfusion estimates in dynamic CT and dynamic susceptibility contrast MRI. *Magma* **2023**, *36*, 95-106, doi:10.1007/s10334-022-01038-y.

41. Günther, M. Perfusion imaging. *J Magn Reson Imaging* **2014**, *40*, 269-279, doi:10.1002/jmri.24382.

42. Van De Luecht, M.R.; Reed, W.M. The cognitive and perceptual processes that affect observer performance in lung cancer detection: a scoping review. *J Med Radiat Sci* **2021**, *68*, 175-185, doi:10.1002/jmrs.456.
43. Meyer, M.L.; Fitzgerald, B.G.; Paz-Ares, L.; Cappuzzo, F.; Jänne, P.A.; Peters, S.; Hirsch, F.R. New promises and challenges in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Lancet* **2024**, *404*, 803-822, doi:10.1016/s0140-6736(24)01029-8.
- [D21]** 44. Stawarska, A.; Białek, A.; Stanimirova, I.; Stawarski, T.; Tokarz, A. The effect of conjugated linoleic acids (CLA) supplementation on the activity of enzymes participating in the formation of arachidonic acid in liver microsomes of rats--probable mechanism of CLA anticancer activity. *Nutr Cancer* **2015**, *67*, 145-155, doi:10.1080/01635581.2015.967875.
- [D29]** 45. Stawarska, A.; Lepionka, T.; Białek, A.; Gawryjołek, M.; Bobrowska-Korczak, B. Pomegranate Seed Oil and Bitter Melon Extract Affect Fatty Acids Composition and Metabolism in Hepatic Tissue in Rats. *Molecules* **2020**, *25*, doi:10.3390/molecules25225232.
- [D35]** 46. Bamburowicz-Klimkowska, M.; Ruzycka-Ayoush, M.; Targonska, A.; Stawarska, A.; Grudzinski, I.P. Loading of Enzymatic Cargos into Extracellular Vesicles Derived from Lung Cancer Cells. *Int J Nanomedicine* **2025**, *20*, 9931-9944, doi:10.2147/ijn.S528193.
- [D36]** 47. Grudzinski, I.P.; Bamburowicz-Klimkowska, M.; Sochanowicz, B.; Brzoska, K.; Prochorec-Sobieszek, M.; Cabaj, M.; Targonska, A.; Stawarska, A.; Kruszewski, M. Systemic toxicity and immunotoxicity studies of glucose oxidase-loaded extracellular vesicles derived from lung cancer cells. *Frontiers in Immunology* **2026**, *Volume 17 - 2026*, doi:10.3389/fimmu.2026.1842887.

### 3.4. Dodatkowe osiągnięcie naukowe w dyscyplinie nauki farmaceutyczne

Oprócz osiągnięć wskazanych w punkcie 3.1 będących podstawą postępowania habilitacyjnego, posiadam dodatkowe osiągnięcie naukowe w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

#### ***Modulacja aktywności desaturaz i metabolizmu lipidów przez bioaktywne składniki diety w zróżnicowanych stanach metabolicznych – implikacje farmaceutyczne***

Celem przeprowadzonych badań było zidentyfikowanie aktywności desaturaz jako wspólnego, farmakologicznie istotnego punktu regulacyjnego, poprzez który bioaktywne składniki diety - w zależności od ich składu chemicznego i formy fizycznej - mogą modulować metabolizm lipidów w stanie fizjologicznym oraz w przebiegu chorób związanych z procesem zapalnym i nowotworowym.

Dodatkowe osiągnięcie obejmuje spójny cykl badań eksperymentalnych z zakresu nauk farmaceutycznych, ukierunkowanych na analizę mechanizmów modulacji metabolizmu lipidów przez bioaktywne składniki diety, ze szczególnym uwzględnieniem aktywności desaturaz jako kluczowych enzymów regulujących szlak kwasu arachidonowego i syntezę eikozanoidów. Badania były prowadzone w zróżnicowanych stanach metabolicznych, obejmujących zarówno warunki fizjologiczne [D25, D29], jak i modele przedkliniczne procesu nowotworowego [D27, D31, D32].

Pierwsza część badań koncentrowała się na bioaktywnych lipidach pochodzenia roślinnego, w szczególności sprzężonych trienach kwasu linolenowego (CLnA, *ang. Conjugated Linolenic Acid*), obecnych w oleju z nasion granatu oraz ekstrakcie z owoców przepękli ogórkowatej (*Momordica charantia*). Wykazano, że związki te istotnie wpływają na profil kwasów tłuszczowych w surowicy, wątrobie i frakcji mikrosomalnej, prowadząc do modulacji aktywności  $\Delta 6$ - i  $\Delta 5$ -desaturazy, redukcji dostępności kwasu arachidonowego oraz zmian w syntezie jego biologicznie czynnych pochodnych [D27, D29]. Istotnym wynikiem było potwierdzenie endogennej konwersji CLnA do *cis-9, trans-11* CLA (CLA, *ang. Conjugated Linoleic Acid*) bez kumulacji form pierwotnych w tkankach, co wskazuje na mechanizm pośredniego działania farmakologicznego tych lipidów. Ponadto wykazano, że modulacja aktywności desaturaz przez CLnA przekłada się na zmiany w szlakach zależnych od eikozanoidów, co sugeruje ich potencjalny wpływ na procesy zapalne oraz zaburzenia

metaboliczne towarzyszące różnym stanom chorobowym. W szerszym ujęciu wyniki te wskazują, że bioaktywne lipidy mogą stanowić istotny element regulacji homeostazy lipidowej w zróżnicowanych stanach metabolicznych, w tym w warunkach towarzyszących chorobom o podłożu zapalnym i nowotworowym [D25].

Naturalnym rozwinięciem powyższych obserwacji była druga część badań, realizowana w ramach grantu, który otrzymałam z Narodowego Centrum Nauki (Miniatura 3 DEC-2019/03/X/NZ9/01753), w której oceniono wpływ cynku podawanego w formach makro-, mikro- i nanostrukturalnych na metabolizm lipidów i aktywność desaturaz w warunkach procesu nowotworowego [P2]. Badania te, prowadzone we współpracy z Katedrą i Zakładem Chemii Farmaceutycznej i Biomateriałów Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego pozwoliły wykazać, że forma fizyczna substancji biologicznie czynnej ma kluczowe znaczenie dla jej efektu metabolicznego.

Suplementacja cynkiem w postaci nanocząstek prowadziła do obniżenia aktywności  $\Delta 6$ -desaturazy, korzystnej modyfikacji profilu kwasów tłuszczowych oraz ograniczenia syntezy mediatorów prozapalnych, takich jak prostaglandyna E<sub>2</sub>, czemu towarzyszył łagodniejszy przebieg procesu nowotworowego. Odmienny efekt obserwowano w przypadku cynku podawanego w postaci mikrocząstek, który sprzyjał wzrostowi stężenia cholesterolu, oksysteroli oraz eikozanoidów o działaniu prozapalnym, wskazując na istotne znaczenie postaci farmaceutycznej w modulacji szlaków metabolicznych [D31, D32].

Wyniki przeprowadzonych badań wykazały, że zarówno bioaktywne składniki diety, takie jak lipidy pochodzenia roślinnego, jak i pierwiastki w postaciach mikro- i nanostrukturalnych, oddziałują na wspólny, farmakologicznie istotny punkt regulacyjny, jakim jest aktywność desaturaz. Ich modulacja prowadzi do zmian w metabolizmie kwasów tłuszczowych, w tym w dostępności kwasu arachidonowego oraz syntezie eikozanoidów, wpływając tym samym na procesy zapalne i nowotworowe. Wykazano również znaczenie przemian metabolicznych bioaktywnych lipidów oraz formy fizycznej substancji, co potwierdzono na przykładzie cynku.

Osiągnięcie to wnosi istotny wkład w rozwój badań nad dietetycznymi i materiałowymi modulatorami metabolizmu lipidów, podkreślając regulacyjną rolę desaturaz. Uzyskane wyniki mają wyraźne implikacje farmaceutyczne, wskazując na możliwość opracowania strategii terapeutycznych i chemoprewencyjnych opartych na ukierunkowanej modulacji metabolizmu lipidów w chorobach o podłożu zapalnym i nowotworowym.

Uzyskane wyniki zostały opisane w pięciu publikacjach, przy czym w trzech z nich pełnię rolę autora pierwszego i/lub korespondującego:

[D25] Białek A., **Stawarska A.**, Bodecka J., Białek M., Tokarz A.: Pomegranate seed oil influences the fatty acids profile and reduces the activity of desaturases in livers of Sprague-Dawley rats, *Prostaglandins and Other Lipid Mediators* 2017, 131: 9–16; DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2017.05.004

IF=2,991; 25 pkt.

[D27] Lepionka T., Białek A., Białek M., Czauderna M., **Stawarska A.**, Wrzesień R., Bielecki W., Paśko P., Galanty A., Bobrowska-Korczak B.: Mammary cancer risk and serum lipid profile of rats supplemented with pomegranate seed oil and bitter melon extract, *Prostaglandins and Other Lipid Mediators* 2019, 142: 33–45; DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2019.03.005

IF=2,283; 100 pkt.

[D29] **Stawarska A.\***, Lepionka T., Białek A., Gawryjolek M., Bobrowska-Korczak B.: Pomegranate seed oil and bitter melon extract affect fatty acids composition and metabolism in hepatic tissue in rats, *Molecules* 2020, 25 (22), 5232; DOI:10.3390/molecules25225232

IF=4,412; 140 pkt.

[D31] **Stawarska A.**, Czerwonka M., Wyrębiak R., Wrzesień R., Bobrowska-Korczak B.: Zinc affects cholesterol oxidation products and fatty acids composition in rats' serum, *Nutrients* 2021, 13(5), 1563; DOI: 10.3390/nu13051563

IF=6,706; 140 pkt.

[D32] **Stawarska A.**, Czerwonka M., Jelińska M., Piasecka I., Bobrowska-Korczak B.: The Influence of Supplementation with Zinc in Micro and Nano Forms on the Metabolism of Fatty Acids in Livers of Rats with Breast Cancer. *Nutrients* 2021, 13 (11), 3821; DOI: 10.3390/nu13113821

IF=6,706; 140 pkt.

[P2] **NCN Miniatura 3 nr decyzji DEC-2019/03/X/NZ9/01753**: Wpływ cynku w formie nano- i mikrocząstek na aktywność desaturaz w mikrosomach wątrobowych szczurów w warunkach procesu nowotworowego (2019-2020), **kierownik projektu**

## 4. OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO-BADAWCZYCH

Najistotniejsze prace naukowo-badawcze nie wchodzące w skład głównego oraz dodatkowego osiągnięcia stanowiącego podstawę ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego przedstawiam w podziale na dwie części: przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora nauk farmaceutycznych (podrozdział 4.1) oraz po uzyskaniu stopnia naukowego doktora nauk farmaceutycznych (podrozdział 4.2). Spis wszystkich prac opublikowanych przed uzyskaniem stopnia doktora nauk farmaceutycznych znajduje się w podrozdziale 4.3, natomiast prace opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora nauk farmaceutycznych (z wyłączeniem prac wchodzących w skład cyklu) w podrozdziale 4.4.

### 4.1. Działalność naukowo-badawcza przed uzyskaniem stopnia doktora nauk farmaceutycznych

#### *Ocena sposobu żywienia studentów*

Moja praca naukowo-badawcza w Zakładzie Bromatologii (obecnie Zakład Toksykologii i Bromatologii) rozpoczęła się w 1999 roku i początkowo dotyczyła oceny sposobu żywienia wybranych grup ludności: studentów, osób starszych oraz dzieci.

Młodzież akademicka jest specyficznym środowiskiem, w którym szereg negatywnych czynników takich jak nieregularny tryb życia i związany z tym sposób odżywiania, stres czy też nałogi mogą w przyszłości wywołać określone skutki zdrowotne. Dlatego ważne jest monitorowanie sposobu żywienia studentów, dzięki któremu istnieje możliwość wykazania wad i nieprawidłowości, co pozwala na odpowiednią ich korektę. W roku akademickim 1999/2000 przeprowadzono ocenę sposobu żywienia studentów Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej w Warszawie [D1] oraz ocenę jakościową sposobu żywienia studentów Wydziału Chemicznego Politechniki Warszawskiej [D3], każdorazowo na losowo wybranej grupie około 100 osób. W obu badanych populacjach studentów analiza jakościowa wykazała, że żywienie młodzieży akademickiej nie było zgodne z zaleceniami racjonalnego żywienia, choć korzystniejsze cechy stwierdzono w grupie kobiet oraz studentów mieszkających podczas roku akademickiego w domu rodzinnym [D1, D3].

### ***Ocena sposobu żywienia osób starszych***

Poprawa ogólnych warunków życia i osiągnięcia medycyny powodują, że powiększa się znacząco odsetek ludzi w wieku podeszłym. Właściwe odżywianie jest jednym z podstawowych czynników mających wpływ na stan zdrowia, co szczegółowo opisałam w publikacji przeglądowej [D15]. Badania ankietowe i epidemiologiczne dowodzą, że ludzie starsi często odżywiają się nieprawidłowo, a ponadto cechują ich specyficzne potrzeby żywieniowe. Uwzględniając wysoką częstotliwość występowania u nich chorób dietozależnych, niezbędna wydaje się konieczność prowadzenia badań stwarzających podstawę do eliminowania błędów żywieniowych i prowadzących do poprawy jakości życia. To skłoniło mnie do przeprowadzenia oceny sposobu żywienia ludzi starszych, zrzeszonych w wybranych warszawskich stowarzyszeniach społecznych. Ocena jakościowa wykazała, że żywienie osób w wieku od 60 do 96 lat nie było zgodne z zaleceniami racjonalnego żywienia, a najwięcej błędów w żywieniu zaobserwowano w grupie osób chorych na cukrzycę typu 2 i otyłość [D5]. Z kolei ocena ilościowa wykazała między innymi zbyt niską podaż energii oraz zbyt małe spożycie błonnika i cholesterolu, a także brak wypełnienia poziomu bezpiecznego spożycia na większość składników mineralnych (szczególnie potas, wapń i miedź) [D7, D9]. Ponadto przeprowadziłam analizę dotyczącą stosowania suplementacji witaminowo-mineralnej w badanej populacji osób starszych, która wykazała między innymi, że ponad połowa stosowała suplementację, choć w przypadku witamin: A, E, B12 i C była ona niezasadna [D10]. Dodatkowo dokonałam oceny sposobu żywienia osób starszych pod kątem występowania schorzeń typowych dla wieku podeszłego takich jak: choroby sercowo-naczyniowe, cukrzyca typu 2, osteoporoza, przerost prostaty czy otyłość [D6, D8]. U osób z chorobami sercowo-naczyniowymi wykazałam przede wszystkim duże niedobory witaminy D i folianów, a także przekroczenie bezpiecznego poziomu spożycia na witaminę A i B12 [D8]. Co istotne, żadna z analizowanych grup nie odżywiała się w sposób prawidłowy, a najniższą realizacją zapotrzebowania na wapń wykazali się chorzy na osteoporozę i otyłość [D6].

### ***Ocena sposobu żywienia dzieci***

Kolejną badaną populacją były dzieci i młodzież szkolna, u których tylko zbilansowana dieta, obejmująca również optymalną ilość składników mineralnych i witamin, jest w stanie zapewnić prawidłowy rozwój młodego organizmu i zredukować ryzyko powstania chorób dietozależnych w wieku dojrzałym. Badania zostały przeprowadzone dwukrotnie, w odstępie 5 lat wśród dzieci w tym samym wieku (10-12 lat), uczęszczających do tej samej szkoły [D19].

Szkoła ta została wybrana ze względu na realizowany przez nią program racjonalnego żywienia. Stwierdzono brak wypełnienia poziomu bezpiecznego spożycia na wapń, potas, żelazo i fosfor, przy czym w przeciągu 5 lat zwiększyło się spożycie sodu oraz nadal utrzymuje się zbyt niskie spożycie wapnia i żelaza [D19].

### ***Opracowanie metody oznaczania aktywności enzymów – desaturaz***

Równolegle kontynuowałam tematykę rozpoczętą podczas pracy magisterskiej, dotyczącą opracowania nowej metody oznaczania  $\Delta^6$ -desaturazy, alternatywnej dla dotychczas stosowanej metody radiometrycznej, która wymusza konieczność dysponowania pracownią radiometryczną, relatywnie kosztownym rozwiązaniem, co nie czyni tej techniki powszechną i dostępną dla wielu laboratoriów. Początkowo próbowałam stosować chromatografię gazową, a aktywność enzymu oznaczać w homogenatach wątrobowych, a następnie w mikrosomach wątrobowych szczurów [D2]. Następnie podjęłam badania, których celem było wykazanie możliwości zastosowania wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) z detekcją UV, jako podstawowej metody analitycznej podczas wykonywania pomiarów określających aktywność  $\Delta^5$ - i  $\Delta^6$ -desaturazy [D11, D17]. Opracowanie i wykorzystanie powyższej metody do oznaczania aktywności desaturaz w mikrosomach wątrobowych szczurów, poddanych uprzednio oddziaływaniu szeregu czynników dietetycznych, stało się podstawą mojej pracy doktorskiej.

## **4.2. Działalność naukowo-badawcza po uzyskaniu stopnia doktora nauk farmaceutycznych**

### ***Oleje w diecie a profil lipidowy oraz aktywność desaturaz w surowicy i mikrosomach wątrobowych szczurów***

Celem przeprowadzonych badań była ocena możliwości modulowania aktywności  $\Delta^6$ - i  $\Delta^5$ -desaturazy poprzez skład diety, ze szczególnym uwzględnieniem rodzaju spożywanych olejów roślinnych oraz wpływu ich krótkotrwałej obróbki termicznej. W doświadczeniach zastosowano olej rzepakowy, słonecznikowy oraz oliwę, podawane w postaci nieogrzewanej oraz po podgrzaniu (200°C, 10 min), co pozwoliło na analizę zmian w profilu kwasów tłuszczowych surowicy oraz aktywności enzymów uczestniczących w biosyntezie kwasu arachidonowego (AA, ang. *Arachidonic acid*) [D22].

Doświadczalnie wykazano, że suplementacja diety olejami bogatymi w wielonienasycone kwasy tłuszczowe istotnie wpływa na skład kwasów tłuszczowych surowicy oraz na aktywność  $\Delta 6$ - i  $\Delta 5$ -desaturazy w mikrosomach wątroby szczura, przy czym efekt ten był zależny od rodzaju oleju. Zastosowanie olejów podgrzanych prowadziło do zwiększenia syntezy kwasu arachidonowego, a w przypadku oleju rzepakowego i słonecznikowego również do istotnego wzrostu aktywności  $\Delta 6$ -desaturazy, co sugeruje udział sprzężonych dienów kwasów tłuszczowych powstających podczas ogrzewania olejów w regulacji aktywności enzymatycznej.

Dalsze badania wykazały, że suplementacja olejami jadalnymi o zróżnicowanym profilu kwasów tłuszczowych wpływa nie tylko na profil lipidowy surowicy, lecz także na aktywność enzymów oraz na stężenia metabolitów lipooksygenaz kwasu arachidonowego, linolowego i eikozapentaenowego (EPA, *ang. eicosapentaenoic acid*) [D28]. Jednocześnie stwierdzono, że zmiany te nie zawsze bezpośrednio odzwierciedlają skład kwasów tłuszczowych podawanych olejów, co wskazuje na złożoną regulację endogenego metabolizmu lipidów. Wykazano ponadto ujemną korelację pomiędzy spożyciem kwasów tłuszczowych n-3 a aktywnością desaturaz oraz obniżoną aktywność  $\Delta 6$ -desaturazy w warunkach ograniczenia podaży energii w diecie.

Uzyskane wyniki potwierdzają, że jakość lipidów pokarmowych oraz ich obróbka technologiczna stanowią istotne czynniki modulujące aktywność kluczowych enzymów metabolizmu kwasów tłuszczowych, a tym samym mogą wpływać na syntezę związków o znaczeniu biologicznym i prozapalnym.

### ***Metaboliczne mechanizmy przeciwnowotworowego działania sprzężonych dienów kwasu linolowego w regulacji syntezy kwasu arachidonowego***

Celem przeprowadzonych badań było wyjaśnienie mechanizmów oddziaływania sprzężonych dienów kwasu linolowego na metabolizm kwasów tłuszczowych, ze szczególnym uwzględnieniem regulacji aktywności  $\Delta 6$ - i  $\Delta 5$ -desaturazy – kluczowych enzymów uczestniczących w biosyntezie AA, stanowiącego prekursor eikozanoidów o działaniu prozapalnym i pronowotworowym. Badania te wpisywały się w nurt poszukiwań metabolicznych mechanizmów modulacji procesów nowotworowych przez składniki diety.

Eksperymenty przeprowadziłam z wykorzystaniem modelu mikrosomów wątrobowych szczurów, zarówno w warunkach fizjologicznych, jak i w modelu chemicznie indukowanego procesu nowotworowego (DMBA, *ang. 7,12-dimethylbenz[a]anthracene*), co umożliwiło

równoczesną ocenę efektów suplementacji CLA oraz zmian metabolicznych towarzyszących kancerogenezie. Zastosowane podejście badawcze pozwoliło na funkcjonalną ocenę aktywności desaturaz, opartą na ilościowym oznaczeniu *in vitro* syntetyzowanego kwasu arachidonowego, zamiast pośrednich wskaźników aktywności enzymatycznej.

Nowatorski charakter przeprowadzonych badań polegał na jednoznacznym wykazaniu  $\Delta 6$ -desaturazy jako krytycznego punktu regulacyjnego metabolizmu kwasów tłuszczowych w przebiegu procesu nowotworowego oraz na identyfikacji metabolicznego mechanizmu przeciwnowotworowego działania CLA [D21]. Po raz pierwszy w sposób systematyczny wykazano, że rozwój nowotworu prowadzi do istotnej indukcji aktywności  $\Delta 6$ -desaturazy, skutkującej wzmożoną syntezą kwasu arachidonowego. Jednocześnie udowodniono, że suplementacja CLA istotnie obniża aktywność tego enzymu, zarówno w warunkach fizjologicznych, jak i w przebiegu procesu nowotworowego, przy czym obserwowany efekt był zależny od czasu trwania suplementacji. Uzyskane wyniki wskazują, że przeciwnowotworowe działanie CLA wynika przede wszystkim z metabolicznego hamowania syntezy AA, a nie wyłącznie z mechanizmów cytotoksycznych czy antyoksydacyjnych [D21].

Wykazano również, że suplementacja CLA prowadzi do istotnego obniżenia aktywności  $\Delta 6$ -desaturazy oraz zmniejszenia syntezy kwasu arachidonowego w mikrosomach wątrobowych szczurów, co pozwoliło na zaproponowanie hamowania  $\Delta 6$ -desaturazy jako kluczowego mechanizmu przeciwnowotworowego działania CLA. Badania przeprowadzone w modelu DMBA potwierdziły, że proces nowotworowy indukuje aktywność  $\Delta 6$ -desaturazy, natomiast długotrwała suplementacja CLA istotnie ogranicza ten efekt, prowadząc do zmniejszenia syntezy AA i potwierdzając antagonistyczne działanie CLA wobec zmian metabolicznych towarzyszących kancerogenezie [D23].

Zakres badań został dodatkowo rozszerzony o model żywienia okołoporodowego. Wykazano, że suplementacja CLA w diecie matek wpływa na aktywność desaturaz oraz profil kwasów tłuszczowych u potomstwa, prowadząc do zmniejszenia ich podatności na rozwój zmian nowotworowych. Wyniki te wskazały na długofalowy, epigenetyczno-metaboliczny wymiar działania CLA oraz na możliwość programowania metabolicznego ryzyka nowotworowego już na etapie wczesnego rozwoju [D20].

Przedstawiony cykl badań stanowi istotny i oryginalny wkład w rozwój wiedzy z zakresu biochemii żywienia oraz biologii nowotworów. Dostarczył on nowych danych dotyczących roli desaturaz kwasów tłuszczowych w procesie nowotworzenia oraz pozwolił na identyfikację spójnego mechanizmu przeciwnowotworowego działania CLA, opartego na regulacji syntezy

kwasu arachidonowego. Uzyskane wyniki mają zarówno znaczenie poznawcze, jak i aplikacyjne, wskazując na potencjał wykorzystania składników diety jako modulatorów kluczowych szlaków metabolicznych zaangażowanych w procesy nowotworowe.

### ***Pozostałości substancji leczniczych, metali toksycznych oraz oksysteroli w rybach Morza Bałtyckiego - implikacje dla bezpieczeństwa żywności***

Celem przeprowadzonych badań była wieloaspektowa i kompleksowa ocena bezpieczeństwa zdrowotnego ryb pochodzących z Morza Bałtyckiego, oparta na jednoczesnym oznaczeniu szerokiego spektrum współczesnych zanieczyszczeń chemicznych oraz wybranych związków bioaktywnych. Badania były prowadzone we współpracy z Zakładem Analizy Farmaceutycznej (obecnie Zakład Chemii Leków, Analizy Farmaceutycznej i Biomedycznej) WUM (prof. J. Giebułtowicz) oraz Narodowym Instytutem Leków (prof. A. Szterk, dr K. Ofiara). Zakres badań obejmował oznaczenie 98 substancji farmaceutycznych reprezentujących różne grupy terapeutyczne, wybranych metali ciężkich i pierwiastków śladowych (Hg, Pb, Cd, As, Ni), a także cholesterolu i jego produktów utleniania (oksysteroli) w mięśniach siedmiu gatunków ryb o istotnym znaczeniu konsumpcyjnym. Uzyskane dane miały na celu ocenę potencjalnego narażenia konsumentów oraz identyfikację nowych, dotychczas słabo rozpoznanych zagrożeń zdrowotnych wynikających ze środowiskowego skażenia żywności pochodzenia morskiego [D30].

Wyniki badań wykazały obecność 11 spośród 98 analizowanych substancji czynnych, w tym antybiotyków oraz leków przeciwdepresyjnych, przeciwpadaczkowych i kardiologicznych. Występowanie oraz poziomy stężeń substancji farmaceutycznych były wyraźnie zróżnicowane w zależności od gatunku ryby. Najwyższe stężenia odnotowano dla ofloksacyny i tiabendazolu, natomiast w mięśniach leszcza i karasia nie stwierdzono obecności żadnej z badanych substancji. Analiza zawartości metali ciężkich potwierdziła obecność rtęci, ołowiu oraz arsenu we wszystkich próbkach ryb, przy jednoczesnym braku przekroczeń dopuszczalnych limitów określonych w obowiązujących regulacjach Unii Europejskiej dla Hg, Pb i Cd. Przeprowadzona ocena ryzyka zdrowotnego (THQ) wskazała na brak istotnego zagrożenia dla konsumentów w odniesieniu do większości analizowanych metali, z wyjątkiem arsenu, dla którego wartości wskaźników sygnalizowały potencjalne ryzyko zdrowotne.

Ponadto we wszystkich analizowanych próbkach ryb wykazano obecność oksysteroli, których udział stanowił od 0,7 do 1,5% całkowitej zawartości cholesterolu. Wśród oznaczonych produktów utleniania cholesterolu dominowały 7-ketocholesterol oraz hydroksypochodne

cholesterolu. Uzyskane wyniki dostarczają nowych i oryginalnych danych dotyczących jednoczesnej obecności pozostałości produktów leczniczych, toksycznych metali oraz produktów utleniania cholesterolu w rybach bałtyckich. Badania te podkreślają zasadność systematycznego monitorowania jakości zdrowotnej żywności pochodzenia morskiego oraz wskazują na konieczność dalszej, pogłębionej oceny skumulowanego ryzyka zdrowotnego dla konsumentów [D30].

#### 4.3. Publikacje opublikowane przed uzyskaniem stopnia doktora nauk farmaceutycznych

##### Prace oryginalne

[D1] Olędzka R., Wiśniewska J., Rogalska-Niedźwiedz M., Bobrowska B., **Stawarska A.**: Ocena sposobu żywienia studentów Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej w Warszawie w roku akademickim 1999/2000, *Żywnienie Człowieka i Metabolizm*, 2001, suplement, XXVIII: 514-519.

[D2] Tokarz A., **Stawarska A.**, Kopec G.: Wpływ tłuszczów diety i dimetylobenzantracenu na aktywność  $\Delta 6$ -desaturazy w mikrosomach wątrobowych szczurów, *Bromatologia i Chemia Toksykologiczna*, 2002, XXXV, 3: 209-214.

[D3] Olędzka R., Moczydłowska I., Rogalska-Niedźwiedz M., **Stawarska A.**: Ocena jakościowa sposobu żywienia studentów Wydziału Chemicznego Politechniki Warszawskiej w roku akademickim 1999/2000, *Bromatologia i Chemia Toksykologiczna*, 2002, XXXV, 4: 309-314.

[D4] Tokarz A., Białek A., **Stawarska A.**, Gołębiowska L.: Porównanie zawartości sprzężonych dienów kwasu linolowego – CLA w masłach dostępnych na rynku warszawskim w 2006 roku, *Żywnienie Człowieka i Metabolizm*, 2007, XXXIV, ½: 118-127.

[D5] Tokarz A., **Stawarska A.**, Kolczewska M.: Ocena jakościowa sposobu żywienia ludzi starszych zrzeszonych w wybranych stowarzyszeniach społecznych. Cz. I., *Bromatologia i Chemia Toksykologiczna*, 2007, XL, 4: 359-364.

[D6] Tokarz A., **Stawarska A.**, Kolczewska M.: Ocena sposobu żywienia osób starszych (60-96 lat) z wybranymi schorzeniami, *Bromatologia i Chemia Toksykologiczna*, 2008, XLI, 3: 419-423.

[D7] **Stawarska A.**, Tokarz A., Kolczewska M.: Wartość energetyczna oraz zawartość składników podstawowych w dietach ludzi starszych zrzeszonych w wybranych warszawskich stowarzyszeniach społecznych. Cz. II, *Bromatologia i Chemia Toksykologiczna*, 2008, XLI, 4: 987-991.

[D8] Tokarz A., **Stawarska A.**, Kolczewska M.: Ocena sposobu żywienia i suplementacji u ludzi starszych z chorobami sercowo-naczyniowymi z terenu Warszawy, *Roczniki PZH*, 2008, 59, 4: 467-472.

[D9] **Stawarska A.**, Tokarz A., Kolczewska M.: Ocena ilościowa składników mineralnych i witamin w dietach ludzi starszych zrzeszonych w wybranych warszawskich stowarzyszeniach społecznych. Cz. III, *Bromatologia i Chemia Toksykologiczna*, 2009, XLII, 2: 117-122.

[D10] Tokarz A., **Stawarska A.**, Kolczewska M.: Suplementacja witaminowo-mineralna u ludzi starszych zrzeszonych w wybranych warszawskich stowarzyszeniach społecznych. Cz. III, *Bromatologia i Chemia Toksykologiczna*, 2009, XLII, 1: 30-35.

[D11] **Stawarska A.**, Tokarz A., Seweryn T.: Wpływ wybranych czynników dietetycznych na aktywność  $\Delta 6$ -desaturazy w mikrosomach wątrobowych szczurów, *Bromatologia i Chemia Toksykologiczna*, 2012, XLV, 3: 427-432.

[D12] Stawarski T., Sieradzki E. Baran B., **Stawarska A.**: The influence of coating on release of paracetamol from the multi-compartment systems, *Current issues in pharmacy and medical sciences*, 2013, 26, 2: 160-162.

### **Prace poglądowe**

[D13] Olędzka R., **Nowak A. (nazwisko panięskie)**: Postęp badań nad witaminą D i nowe kierunki jej zastosowania w lecznictwie, *Farmacja Polska*, 2000, 56, 21: 1020-1024.

[D14] Olędzka R., **Stawarska A.**: Rola kwasu foliowego w profilaktyce niektórych schorzeń, *Bromatologia i Chemia Toksykologiczna*, 2001, XXXIV, 4: 277-283.

[D15] **Stawarska A.**, Tokarz A.: Żywienie a choroby wieku podeszłego, *Farmacja Polska*, 2006, t. LXII, 11: 517-525.

### **Rozdziały w monografii naukowej**

[D16] Olędzka R., **Stawarska A.**: Znaczenie kwasu foliowego w profilaktyce niektórych schorzeń, *Farmacja Warszawska społeczeństwu*, monografia wydana z okazji 75-lecia Wydziału Farmaceutycznego, 2001: 37-41.

[D17] **Stawarska A.**, Siwek P., Tokarz A.: Sprzężone dieny kwasu linolowego w diecie a aktywność desaturaz ( $\Delta 5$  i  $\Delta 6$ ) w stanie fizjologicznym i w warunkach procesu nowotworowego, *Nauka o żywieniu człowieka – osiągnięcia i wyzwania*, Wydawnictwo SGGW, 2013: 487-494.

#### 4.4. Publikacje opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora nauk farmaceutycznych (bez publikacji wchodzących w skład cyklu)

##### Prace oryginalne

[D18] Stawarski T., Sieradzki E., Bartos N., **Stawarska A.**: Porównanie szybkości uwalniania pantoprazolu z tabletek dojelitowych i układów wielozbiornikowych, *Farmacja Polska*, 2014, 70 (5): 231-235.

[D19] **Stawarska A.**, Sarnocińska J., Samad F. A., Stawarski, Tokarz A.: Spożycie składników mineralnych w dietach dzieci w wieku 10-12 lat – porównanie po 5 latach, *Bromatologia i Chemia Toksykologiczna*, 2014, XLVII, 3: 742-746.

[D20] Białek A., **Stawarska A.**, Tokarz A., Czuba K., Konarska A., Mazurkiewicz M., Stanimirova I.: Enrichment of maternal diet with conjugated linoleic acids influence desaturases activity and fatty acids profile in livers and hepatic microsomes of the offsprings with 7,12-dimethylbenz[a]anthracene – induced mammary tumors, *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*, 2014, 71(5): 747-761.

[D21] **Stawarska A.\***, Białek A., Stanimirova I., Stawarski T., Tokarz A.: The effect of conjugated linoleic acids (CLA) supplementation on the activity of enzymes participating in the formation of arachidonic acid in liver microsomes of rats – probable mechanism of CLA anticancer activity, *Nutrition and Cancer*, 2015, 67 (1): 145-155. DOI: 10.1080/01635581.2015.967875

[D22] **Stawarska A.\***, Białek A., Tokarz A.: Heating of vegetable oils influences the activity of enzymes participating in arachidonic acid formation in Wistar rats, *Nutrition Research*, 2015, 35: 930-938. DOI: 10.1016/j.nutres.2015.05.022

[D23] **Stawarska A.**, Białek A., Łukasik M., Tokarz A.: Wpływ suplementacji diety sprzężonymi dienami kwasu linolowego na aktywność desaturaz ( $\Delta 6$ ,  $\Delta 5$ ) w mikrosomach wątrobowych szczurów z indukowanym procesem nowotworowym, *Bromatologia i Chemia Toksykologiczna*, 2015, XLVIII (3): 533-538.

- [D24] **Stawarska A.**, Dębowska D., Tokarz A.: Analiza zawartości wybranych cukrów w sokach owocowych i nektarach, *Bromatologia i Chemia Toksykologiczna*, 2016, XLIX (3): 412-416.
- [D25] Białek A., **Stawarska A.**, Bodecka J., Białek M., Tokarz A.: Pomegranate seed oil influences the fatty acids profile and reduces the activity of desaturases in livers of Sprague-Dawley rats, *Prostaglandins and Other Lipid Mediators* 131, 2017: 9–16, DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2017.05.004.
- [D26] **Stawarska A.\***, Białek A., Tokarz A.: The type of dietary fat and dietary energy restriction affects the activity of the desaturases in the liver microsomes, *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 128, 2018: 62-66, DOI: 10.1016/j.plefa.2017.12.001.
- [D27] Lepionka T., Białek A., Białek M., Czauderna M., **Stawarska A.**, Wrzesień R., Bielecki W., Paśko P., Galanty A., Bobrowska-Korczak B.: Mammary cancer risk and serum lipid profile of rats supplemented with pomegranate seed oil and bitter melon extract, *Prostaglandins and Other Lipid Mediators* 142, 2019: 33–45, DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2019.03.005
- [D28] **Stawarska A.**, Jelińska M., Czaja J., Pacześniak E., Bobrowska-Korczak B.: Oils' impact on comprehensive fatty acid analysis and their metabolites in rats, *Nutrients*, 2020, 12 (5), 1232: 1-20, DOI:10.3390/nu12051232
- [D29] **Stawarska A.\***, Lepionka T., Białek A., Gawryjolek M., Bobrowska-Korczak B.: Pomegranate seed oil and bitter melon extract affect fatty acids composition and metabolism in hepatic tissue in rats, *Molecules*, 2020, 25 (22), 5232, DOI:10.3390/molecules25225232
- [D30] Bobrowska-Korczak B., **Stawarska A.**, Szterk A., Ofiara K., Czerwonka M., Giebułtowicz J.: Determination of Pharmaceuticals, Heavy Metals, and Oxysterols in Fish Muscle, *Molecules*, 2021, 26, 1229, DOI:10.3390/molecules26051229
- [D31] **Stawarska A.**, Czerwonka M., Wyrębiak R., Wrzesień R., Bobrowska-Korczak B.: Zinc affects cholesterol oxidation products and fatty acids composition in rats' serum, *Nutrients*, 2021, 13(5), 1563: 1-13, DOI:10.3390/nu13051563
- [D32] **Stawarska A.**, Czerwonka M., Jelińska M, Piasecka I., Bobrowska-Korczak B.: The Influence of Supplementation with Zinc in Micro and Nano Forms on the Metabolism of Fatty Acids in Livers of Rats with Breast Cancer. *Nutrients*, 2021, 13 (11), 3821: 1-14, DOI:10.3390/nu13113821

[D33] Banyś K., **Stawarska A.**, Wyrębiak R., Bielecki W., Bobrowska-Korczak B.: The Effect of Genistein Supplementation on Cholesterol Oxidation Products and Fatty Acid Profiles in Serums of Rats with Breast Cancer. *Foods*, 2022, 11 (4), 1-16, DOI: 10.3390/foods11040605

[D34] Jelińska M., Białek A., Czerwonka M., Skrajnowska D., **Stawarska A.**, Bobrowska-Korczak B.: Knowledge of Food–Drug Interactions among Medical University Students. *Nutrients*, 2024, 16, 2425, 1-13. DOI:10.3390/nu1615242

[D35] Bamburowicz-Klimkowska M., Rużycka-Ayoush M., Targońska A., **Stawarska A.**, Grudziński I.P.: Loading of enzymatic cargos into extracellular vesicles derived from lung cancer cells, *International Journal of Nanomedicine*, 2025, Volume 2025(20): 9931-9944, DOI: 10.2147/IJN.S528193

[D36] Grudzinski I.P., Bamburowicz-Klimkowska M., Sochanowicz B., Brzoska K., Prochorec-Sobieszek M., Cabaj M., Targonska A., **Stawarska A.** and Kruszewski M.: Systemic toxicity and immunotoxicity studies of glucose oxidase-loaded extracellular vesicles derived from lung cancer cells, *Frontiers in Immunology*, 2026, 17,1842887: 1-19, DOI:10.3389/fimmu.2026.1842887

## Skrypty

[D37] Skrypt do ćwiczeń z analizy składu i bezpieczeństwa żywności dla studentów Dietetyki Wydziału Nauki o Zdrowiu WUM, praca zbiorowa pod red. A. Tokarza, Warszawa, 2014 r.

[D38] Olędzka R., Białek A., Bobrowska-Korczak B., Czerwonka M., Jelińska M., Skrajnowska D., **Stawarska A.**, Tokarz A., *Handbook of Bromatology for students of Faculty of Pharmacy. Part 1 - Basic Course*, Warszawa, 2019 r.

[D39] Bobrowska-Korczak B., Czerwonka M., Jelińska M., Skrajnowska D., **Stawarska A.**, Stanisławska I.: *Handbook of Bromatology for students of faculty of pharmacy Part 2. - Food Safety*. Warsaw, Medical University of Warsaw, 2020.

## 4.5. Analiza bibliometryczna

Pełna analiza bibliometryczna mojego dorobku naukowego wykonana przez Bibliotekę Główną WUM znajduje się w Załączniku nr 6.

Poza zgłaszanym jako osiągnięcie cyklem prac, jestem autorem lub współautorem:

- 31 oryginalnych publikacji naukowych (w tym 13 jako autor pierwszy i/lub korespondujący)

- 3 prac poglądowych

- 3 skryptów

- 2 rozdziałów w monografiach naukowych

Łączna wartość dorobku naukowego poza publikacjami wchodzącymi w skład Osiągnięcia wynosi 1504 pkt. MNiSW oraz posiada współczynnik IF = 64,709

Całkowity dorobek naukowy ma wartość **2165 pkt. MNiSW**

oraz posiada współczynnik **IF = 91,909**

Z czego przed uzyskaniem stopnia doktora nauk farmaceutycznych zgromadziłam dorobek o wartości 60 punktów MNiSW ze współczynnikiem IF = 0 oraz po uzyskaniu stopnia dra nauk farmaceutycznych wartość dorobku naukowego to 2105 punktów MNiSW oraz współczynnik IF = 91,909

Całkowita liczba cytowań moich prac wynosi (na dzień 25.05.2026 r.) 206 (184 bez autocytowań) według źródła Web of Science Core Collection, 227 (204 bez autocytowań) według źródła Scopus oraz 423 cytowań wg Google Scholar. Indeks Hirscha wynosi 8 według źródła Web of Science Core Collection, 8 według źródła Scopus oraz 12 wg Google Scholar.

## 5. INFORMACJA O WYKAZYWANIU SIĘ ISTOTNĄ AKTYWNOŚCIĄ NAUKOWĄ ALBO ARTYSTYCZNĄ REALIZOWANĄ W WIĘCEJ NIŻ JEDNEJ UCZELNI, INSTYTUCJI NAUKOWEJ LUB INSTYTUCJI KULTURY, W SZCZEGÓLNOŚCI ZAGRANICZNEJ.

### 5.1. Staże i szkolenia w krajowych i zagranicznych ośrodkach naukowych lub akademickich

#### 5.1.1. Staże naukowe

##### 1. Narodowy Instytut Leków: grudzień 2021- styczeń 2022

W czasie stażu poznałam organizację badań w zakresie kontroli produktów leczniczych stosownie do aktualnie obowiązujących wymagań. Uczestniczyłam w wykonywaniu

badania analitycznych aerozoli leczniczych w zakresie dawki dostarczanej stosownie do monografii ogólnej Ph. Eur. Ponadto poszerzyłam warsztat analityczny w zakresie metod chromatograficznych, które były ukierunkowane na praktyczne rozwiązanie problemów analitycznych. Zapoznałam się także z problemem oznaczania nitrozoamin w surowcach farmaceutycznych i produktach leczniczych.

2. **Staż w ramach Projektu pt.: „Staż Sukcesem Naukowca”**, finansowanego z Priorytetu VIII Regionalne kadry gospodarki, Działania 8.2 Transfer wiedzy, Poddziałanie 8.2.1 Wsparcie dla współpracy sfery nauki i przedsiębiorstw Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki współfinansowanego przez Unię Europejską w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego. Organizator: Poznański Akademicki Inkubator Przedsiębiorczości, 01.09.2013– 28.02.2014 r., Accupharma Sp. z o. o.

W ramach stażu brałam udział w realizacji projektu badawczego dotyczącego nowego leku, poprzez zaproponowanie nowego sposobu dokumentowania wyników prac badawczo-rozwojowych ułatwiających zarządzanie informacją o projekcie.

3. **Staż w ramach Projektu „VI edycja TEKLA PLUS – Stolica staży”** (UDA-POKL.08.02.01-14-021/12-00). Projekt „VI edycja TEKLA PLUS – Stolica staży” zrealizowany został w Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki 2007-2013, Priorytetu VIII „Regionalne kadry gospodarki”, Działania 8.2 „Transfer wiedzy”, Poddziałania 8.2.1 „Wsparcie dla współpracy sfery nauki i przedsiębiorstw” 01.06.2014– 01.12.2014 r., Accupharma Sp. z o. o.

Uczestniczyłam w projekcie badawczo-rozwojowym związanym z opracowaniem innowacyjnego produktu leczniczego stosowanego w leczeniu bólu różnego pochodzenia.

Potwierdzenia odbytych staży zamieszczono w załączniku 7.

### 5.1.2. Szkolenia

W okresie mojej pracy zawodowej uczestniczyłam w licznych kursach, szkoleniach i seminariach, organizowanych przez jednostki naukowe i komercyjne w kraju i za granicą. Wybrane z nich zamieszczam poniżej.

- Kurs pedagogiczny dla nauczycieli akademickich i słuchaczy studiów doktoranckich Akademii Medycznej w Warszawie. Organizator: Akademia Pedagogiki Specjalnej im. Marii Grzegorzewskiej i Akademia Medyczna w Warszawie, rok akademicki 2005/2006, Warszawa.
- Szkolenie dla osób sprawujących opiekę nad zwierzętami doświadczalnymi, organizator: PolLasa, Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN i Uniwersytet Warszawski Wydział Biologii, Warszawa, 30 listopada – 2 grudnia 2011; Warszawski Uniwersytet Medyczny.
- Seminarium „Praktyczna statystyka w medycynie i farmacji. Planowanie badań i opracowywanie wyników”, organizator: StatSoft Polska, Warszawa, 11 marca 2008; Warszawski Uniwersytet Medyczny.
- Seminarium naukowe: „Optymalizacja warunków analizy w pracy z HPLC i UHPLC oraz spektrometrami mas” – Warszawa, marzec 2013 r.
- Szkolenie w zakresie ochrony własności intelektualnej i komercjalizacji wiedzy zorganizowane w ramach projektu ”Staż Sukcesem Naukowca” przez Poznański Akademicki Inkubator Przedsiębiorczości, 14-15.09.2013 r., Warszawa
- Seminarium „Statystyka w badaniach biomedycznych” , StatSoft Polska, Warszawa, 14 maja 2014 r.
- Seminarium „Technika Real-Time PCR, odwrotna transkrypcja, klonowanie i interferencja RNA”, Warszawa 21.05.2014 r. (organizator: ABO Sp. z o.o.)
- Szkolenie z zakresu doskonalenia dydaktycznego w ramach projektu „Q: Kultura Jakości Uczelni”, Warszawa 12.11.2014 r.
- Szkolenie: Interakcje leku z pożywieniem – aspekty dydaktyczne. Uniwersytet Jagielloński, Zakład Bromatologii Wydziału Farmaceutycznego Collegium Medicum, Kraków 23.01.2015 r.
- Konferencja w ramach obchodów Światowego Dnia Zdrowia: Bezpieczna żywność – od pola do stołu; NIZP - PZH, 31.03.2015 r.
- Szkolenie dla osób wykonujących procedury, szkolenie dla osób odpowiedzialnych za planowanie i przeprowadzanie doświadczeń oraz ich prowadzenie, szkolenie dla osób uśmiercających zwierzęta wykorzystywane w procedurach. Organizator: I Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny, 25.11.-16.12.2015 r., Warszawa

- Szkolenie „Nowe możliwości wysokoprzepustowych badań *in vivo* i *in vitro*”, ANIMALAB i CEPT - Warszawa, 31 marca 2016 r.
- Szkolenie - JAX Training: Generale quality data by ensuring the Health and genetic quality of your mouse colonies. Comparing models for obesity and diabetes research. Introduction to humanized mice for cancer immunotherapy. AnimaLab i Centralne Laboratorium Zwierząt Doświadczalnych CEPT Warszawa, 16 maja 2016 r.
- Summer School 2016 on “*IN SILICO/IN VITRO* APPROACHES FOR FOOD SCIENCE”, EFSA, Parma, September, 9th, 2016.
- Warsztaty EASYtab 21-23 września 2016 r., JRS Pharma, Józefów
- Szkolenie – Międzynarodowe Agendy Badawcze – Fundacja na rzecz Nauki Polskiej – 16 marca 2017 r.
- Seminarium – The functional cell-based assays and advanced products for cellular microscopy, Warszawa 24.05.2017 r.
- Warsztaty EASYtab 20-22 września 2017 r., JRS Pharma, Józefów
- Warsztaty EASYtab 12-14 września 2018 r., JRS Pharma, Jachranka
- Seminarium naukowe: Najnowsze rozwiązania technologiczne dla chemii analitycznej”, SHIM-POL, Warszawa, 02.10.2018 r.
- Udział w Międzynarodowej Konferencji pt. „Substandardowe leki, wyroby medyczne i suplementy diety - identyfikacja i minimalizacja zagrożeń dla zdrowia publicznego” „Substandard medicines, medical devices and dietary supplements – identification and minimalisation of the public health risks”; Warszawa, 09.12.2021 r.
- Szkolenie w ramach projektu WUM AID Akademia Innowacyjnej Dydaktyki WUM: Narzędzia do weryfikacji wiedzy studentów na platformach e-learningowych (w tym Moodle) – 19 października 2022 r.
- Training towards excellence in alternative methods for toxicity assessment; Norwegian Institute for Air Research, 2-5 października 2023 r.

## 5.2. Projekty badawcze

### [P1] FW 12/WB3/08

Projekt młodego badacza, Warszawski Uniwersytet Medyczny (2008-2010)

"Wpływ czynników dietetycznych na aktywność delta-6-desaturazy w mikrosomach wątrobowych szczurów z wyindukowanymi DMBA nowotworami", **kierownik projektu**

[P2] Narodowe Centrum Nauki, **NCN Miniatura 3, nr decyzji DEC-2019/03/X/NZ9/01753**  
(2019-2020)

„Wpływ cynku w formie nano- i mikrocząstek na aktywność desaturaz w mikrosomach wątrobowych szczurów w warunkach procesu nowotworowego”, **kierownik projektu**

### 5.3. Współpraca naukowa z innymi jednostkami potwierdzona publikacjami

1. Norwegian Institute for Air Research, Health Effects Laboratory, Department of Environmental Chemistry, Norwegia (prof. Elise Runden-Pran i prof. Maria Dusinska) – wspólna publikacja **H6**
2. University of Bergen, Biomaterials - Department of Clinical Dentistry, Faculty of Medicine, Norwegia (prof. Mihaela Roxana Cimpan i dr Ivan Rios-Mondragon) - wspólna publikacja **H6**
3. Katedra Chemii Fizycznej, Wydział Chemii, Uniwersytet Warszawski (dr hab. Michał Bystrzejewski) – wspólne publikacje **H1, H3**
4. Katedra Chemii Organicznej, Wydział Chemiczny, Politechnika Warszawska (dr hab. inż. Artur Kasprzak) – wspólne publikacje **H1, H3**
5. Zakład Radiologii Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny (dr Wojciech Szeszkowski) – wspólna publikacja **H2**
6. Wydział Chemii, Uniwersytet Warszawski (prof. dr hab. Anna Nowicka, dr hab. Agata Kowalczyk) – wspólne publikacje **H5**
7. Instytut Chemii i Techniki Jądrowej, Warszawa (prof. Marcin Kruszewski, dr hab. Kamil Brzóska, prof. IChTJ, dr Barbara Sochanowicz, dr Maria Wojewódzka) – wspólna publikacja **H3, D36**
8. Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa (prof. Monika Prochorec-Sobieszek, Marzena Cabaj) – wspólna publikacja **D36**
9. Instytut Biologii Doświadczalnej im. Marcelego Nenckiego Polskiej Akademii Nauk w Warszawie (Dr Alicja Targońska) – wspólne publikacje **H5, D35, D36** oraz **KM14**
10. Instytut Chemii, Uniwersytet Śląski w Katowicach (dr hab. Ivana Stanimirova) – wspólne publikacje **D20, D21**

11. Instytut Radioelektroniki i Technik Multimedialnych, Politechnika Warszawska (mgr inż. Michał Wieteska) - wspólna publikacja **H3**
12. Zakład Metod Spektrometrycznych, Narodowy Instytut Leków (prof. A. Szterk, dr K. Ofiara) - wspólna publikacja **D30**
13. Instytut Fizjologii i Żywienia Zwierząt im. Kielanowskiego PAN, Jabłonna (Prof. Marian Czauderna, dr hab. Małgorzata Białek) – wspólne publikacje **D25, D27**
14. Zakład Chemii Organicznej i Fizycznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny (dr hab. Dariusz Maciej Pisklak) - wspólna publikacja **H4**
15. Katedra i Zakład Farmakoterapii i Opieki Farmaceutycznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny (dr Maciej Gawlak) - wspólna publikacja **H4**
16. Zakład Farmacji Stosowanej, Warszawski Uniwersytet Medyczny (Prof. Maciej Małecki, dr Żaneta Słyk) - wspólna publikacja **H5**
17. Zakład Chemii Leków, Analizy Farmaceutycznej i Biomedycznej (prof. Joanna Giebułtowicz) – wspólna publikacja **D30**
18. Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej i Biomateriałów, Warszawski Uniwersytet Medyczny (mgr Rafał Wyrebiak) – wspólne publikacje **D31, D33**
19. Zakład Bromatologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego (prof. P. Zagrodzki, dr hab. P. Paśko) – wspólna publikacja **D27** oraz **KM4**
20. Katedra Farmakognozji, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego (dr hab. Agnieszka Galanty) – wspólna publikacja **D27**

## 5.4. Konferencje naukowe

### 5.4.1. Konferencje międzynarodowe

#### **Przed uzyskaniem stopnia doktora nauk farmaceutycznych**

[KM1] Tokarz A., **Stawarska A.**, Białek A., Kolczewska M.: Nutrition in the population of elderly people from Warsaw, 4th Vienna Biocenter PhD Student Symposium, Timing Age, 2 – 3.11.2006 r., Wiedeń, Austria (plakat w języku angielskim).

[KM2] Tokarz A., **Stawarska A.**, Białek A., Kolczewska M.: Nutrition in a population of elderly people: members of Warsaw community – 5 th European Congress on Nutrition and Health in the Elderly People, 15-17.09.2008 r., Warszawa, Polska (plakat w języku angielskim).

[KM3] **Stawarska A.**, Białek A., Tokarz A.: Effect of Conjugated Linoleic Acids (CLA) supplementation on the activity of  $\Delta^6$ -desaturase in liver of rats with mammary tumors – 5<sup>th</sup> International Congress on Nutrition & Cancer, Elazig, Turcja, 9-11.09.2012 r. (plakat w języku angielskim)

[KM4] Białek A., Tokarz A., **Stawarska A.**, Zagrodzki P.: Influence of Conjugated Linoleic Acids in diet of female Sprague-Dawley rats on mammary tumours appearance and fatty acid distribution in tissues of their offspring, 5<sup>th</sup> International Congress on Nutrition & Cancer, Elazig, Turcja, 9-11.09.2012 r. (plakat w języku angielskim) [N9]

[KM5] **Stawarska A.**, Siwek P., Tokarz A.: Sprzężone dieny kwasu linolowego w diecie a aktywność desaturaz ( $\Delta^5$  i  $\Delta^6$ ) w stanie fizjologicznym i w warunkach procesu nowotworowego, Human nutrition and consumer sciences – achievements and challenges, 2013 r., Warszawa, Polska (doniesienie naukowe)

#### Po uzyskaniu stopnia doktora nauk farmaceutycznych

[KM6] **Stawarska A.**, Białek A., Tokarz A.: The effect of selected unheated and heated oils on the activity of enzymes participating in arachidonic acid formation and fatty acids profile, Analytical methods to study oxidative damage, antioxidants and drugs, Białystok, Polska, 4-7 czerwca 2015 r. (plakat w języku angielskim)

[KM7] Białek A., **Stawarska A.**, Tokarz A.: Pomegranate seed oil decreases desaturases activity and influences fatty acids profile in serum and tissues of rats, “Plants in Pharmacy and Nutrition”, 2<sup>nd</sup> International Young Scientists Symposium, 15-17 września 2016, Wrocław, Polska (plakat w języku angielskim)

[KM8] **Stawarska A.**, Czaja J., Bobrowska-Korczak B.: The effect of selected oils on the activity of desaturases and fatty acids profile in rats, Metabolomics Circle, 15-16 listopada 2019, Olsztyn, Polska (poster w języku angielskim)

[KM9] **Stawarska A.**, Czerwonka M., Bobrowska-Korczak B.: Zinc affects cholesterol oxidation products and fatty acids composition in rats' serum, Interdisciplinary Conference on Drug Sciences, ACCORD 2022, Warszawa, Polska, 26-28.06.2022 r. (plakat w języku angielskim)

[KM10] **Stawarska A.**, Czerwonka M., Jelińska M., Bobrowska-Korczak B.: The Influence of Supplementation with Zinc in Micro and Nano Forms on the Metabolism of Fatty Acids in

Livers of Rats with Breast Cancer, Interdisciplinary Conference on Drug Sciences, ACCORD 2022, Warszawa, Polska, 26-28.06.2022 r. (plakat w języku angielskim)

[KM11] Bamburowicz-Klimkowska M., Ruzycka-Ayoush M., **Stawarska A.**, Grudzinski I.P.: Loading of enzymatic cargo into extracellular vesicles derived from lung cancer cells, Interdisciplinary Conference on Drug Sciences, ACCORD 2024, Warszawa, Polska 23-25.05.2024 r. (plakat w języku angielskim)

[KM12] Majdan M., Maciąg P., **Stawarska A.**, Rogalska A., Małkowska A.: Studies on the embryotoxic effect of quinoline yellow in zebrafish, Interdisciplinary Conference on Drug Sciences, ACCORD 2024, Warszawa, Polska 23-25.05.2024 r. (plakat w języku angielskim)

[KM13] Ruzycka-Ayoush M., Głuchowska A., Sobczak K., **Stawarska A.**, Grudzinski I.P.: The stability studies of exosomes derived from lung cancer cells, Interdisciplinary Conference on Drug Sciences, ACCORD 2024, Warszawa, Polska, 23-25.05.2024 r. (plakat w języku angielskim)

[KM14] Ruzycka-Ayoush M., Targonska A., Sobczak K., **Stawarska A.**, Grudzinski I.P.: Large volume production of extracellular vesicles in a hollow fiber bioreactor, Interdisciplinary Conference on Drug Sciences, ACCORD 2024, Warszawa 23-25.05.2024 r. (plakat w języku angielskim)

#### 5.4.2. Konferencje krajowe

#### **Przed uzyskaniem stopnia doktora nauk farmaceutycznych**

[KK1] Olędzka R., Wiśniewska J., **Stawarska A.**, Rogalska-Niedźwiedz M.: Ocena sposobu żywienia studentów Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej w Warszawie w roku akademickim 1999/2000, „Higiena żywności i żywienia podstawą zdrowia, bezpieczna żywność, racjonalne żywienie, zdrowe społeczeństwo”, Solina 2001 r.

[KK2] Olędzka R., **Stawarska A.**, Rogalska-Niedźwiedz M.: Ocena jakościowa sposobu żywienia studentów Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej w Warszawie w roku akademickim 1997/1998, XVIII Naukowy Zjazd PTFarm., Poznań 2001 r.

[KK3] Olędzka R., **Stawarska A.**, Rogalska-Niedźwiedz M.: Ocena ilościowa sposobu żywienia studentów Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej w Warszawie w roku akademickim 1997/1998, XVIII Naukowy Zjazd PTFarm., Poznań 2001 r.

[KK4] Tokarz A., **Stawarska A.**, Kopec G.: Wpływ tłuszczów diety i dimetylobenzantracenu na aktywność  $\Delta^6$ -desaturazy w mikrosomach wątrobowych szczurów, Ogólnopolskie Sympozjum Bromatologiczne, Wrocław 2002 r.

[KK5] Ołędzka R., Moczydłowska I., Rogalska-Niedźwiedź M., **Stawarska A.**: Ocena jakościowa sposobu żywienia studentów Wydziału Chemicznego Politechniki Warszawskiej w roku akademickim 1999/2000, Ogólnopolskie Sympozjum Bromatologiczne, Wrocław 2002 r.

[KK6] Tokarz. A., Białek A., **Stawarska A.**: Opracowanie i walidacja metody oznaczania sprzężonych dienów kwasu linolowego metodą chromatografii gazowej, Ogólnopolskie Sympozjum Bromatologiczne, Ustroń 2006 r.

[KK7] Tokarz A., **Stawarska A.**, Kolczewska M.: Ocena jakościowa sposobu żywienia ludzi starszych zrzeszonych w wybranych warszawskich stowarzyszeniach społecznych, XX Naukowy Zjazd PTFarm, Katowice 2007 r.

[KK8] Tokarz A, Białek A, **Stawarska A**, Gołębiowska L. Porównanie zawartości sprzężonych dienów kwasu linolowego - CLA w masłach dostępnych na rynku warszawskim w 2006 r., V Krajowa Konferencja Naukowo – Szkoleniowa „Higiena żywności i żywienia podstawą zdrowia”, 3 – 6.09.2007 r., Zakopane (Komunikat w języku polskim).

[KK9] Tokarz A., **Stawarska A.**, Białek A., Kolczewska M.: Ocena sposobu żywienia ludzi starszych z terenu Warszawy, VIII Krajowe Warsztaty Żywieniowe, Marózek k./Olsztyna 2008 r.

[KK10] Tokarz A., **Stawarska A.**, Kolczewska M.: Ocena sposobu żywienia osób starszych (60-96 lat) z wybranymi schorzeniami, XIX Ogólnopolskie Sympozjum Bromatologiczne, Łódź 2008 r.

[KK11] Tokarz A., **Stawarska A.**, Kolczewska M: Ocena sposobu żywienia i suplementacji u ludzi starszych z chorobami sercowo-naczyniowymi z terenu Warszawy, VII Krajowe Warsztaty Żywieniowe, Rogów 2008 r.

[KK12] Tokarz A., **Stawarska A.**, Samad F. A.: Ocena stanu odżywienia dzieci w wieku szkolnym na przykładzie wybranej szkoły podstawowej w Warszawie, Ogólnopolska Konferencja, II Warszawskie Dni Nauki o Żywieniu Człowieka, Warszawa 2010 r.

[KK13] Tokarz A., Jelińska M., Białek A., **Stawarska A.**, Gmurczyk M., Seweryn T., Wagner P., Wiśniowska A.: Tłuszcz diety i ich przemiany zachodzące w organizmie szczurów, VIII Ogólnopolska Konferencja Chemii Analitycznej, Kraków 2010 r. [N8]

[KK14] **Stawarska A.**, Tokarz A., Seweryn T.: Wpływ wybranych czynników dietetycznych na aktywność  $\Delta^6$ -desaturazy w mikrosomach wątrobowych szczurów, XXII Ogólnopolskie Sympozjum Bromatologiczne, Wisła 2012 r.

[KK15] **Stawarska A.**, Tokarz A., Białek A.: Wpływ diety suplementowanej CLA na aktywność enzymów biorących udział w powstawaniu kwasu arachidonowego w mikrosomach wątrobowych szczurów, VII Konferencja: Analityczne zastosowania chromatografii cieczowej, Warszawa 2012 r.

[KK16] Stawarski T., Sieradzki E., Baran B., **Stawarska A.**: Wpływ powlekania na uwalnianie paracetamolu z układów wielokompartmentowych, Ogólnopolska Konferencja Naukowo-Szkoleniowa „Farmacja dziś i jutro-wytwarzanie i ocena jakości produktów farmaceutycznych”, Lublin, 13-14 czerwca 2013 r.

[KK17] **Stawarska A.**, Konarska A., Tokarz A.: Wpływ diety suplementowanej CLA na aktywność desaturaz ( $\Delta^6$  i  $\Delta^5$ ) w mikrosomach wątrobowych szczurów w warunkach procesu nowotworowego, XXII Naukowy Zjazd PTFarm, Farmacja-Nauka-Społeczeństwo, Białystok, 2013 r.

[KK18] Siwek P., **Stawarska A.**, Tokarz A.: Wpływ suplementacji CLA na aktywność desaturaz w mikrosomach wątrobowych szczurów w stanie fizjologicznym i w warunkach procesu nowotworowego, Ogólnopolskie Sympozjum Naukowe Studentów Wydziałów Farmaceutycznych, Warszawa, 16.02.2013 r.

### **Po uzyskaniu stopnia doktora nauk farmaceutycznych**

[KK19] **Stawarska A.**, Sarnocińska J., Samad F. A., Tokarz A.: Spożycie składników mineralnych w dietach dzieci w wieku 10-12 lat – porównanie po 5 latach, XXII Ogólnopolskie Sympozjum Bromatologiczne „Bromatologia dla społeczeństwa XXI wieku, Kraków, 10-12 września 2014 r.

[KK20] **Stawarska A.**, Białek A., Łukasik M., Tokarz A.: Wpływ suplementacji CLA na aktywność  $\Delta^6$  i  $\Delta^5$ -desaturazy w mikrosomach wątrobowych szczurów w stanie fizjologicznym i w warunkach procesu nowotworowego, XXIV Ogólnopolskie Sympozjum Bromatologiczne

„Bezpieczna żywność i racjonalne żywienie podstawą zdrowia człowieka”, Wrocław, 17-18 września 2015 r.

[KK21] **Stawarska A.**, Tokarz A.: Suplementacja sprzężonymi dienami kwasu linolowego (CLA) a aktywność  $\Delta^6$  i  $\Delta^5$ -desaturazy w warunkach procesu nowotworowego, Konferencja „Współczesna analityka farmaceutyczna i biomedyczna w ochronie zdrowia”, Poznań, 17-18 września 2015 r.

[KK22] **Stawarska A.**, Dębowska D., Tokarz A.: Analiza wybranych cukrów w sokach owocowych i nektarach, XXV Ogólnopolskie Sympozjum Bromatologiczne „Jakość zdrowotna żywności i żywienia”, Warszawa – Józefów, 12-13 września 2016 r.

[KK23] **Stawarska A.**, Białek A., Tokarz A.: Wpływ procesu nowotworowego i zróżnicowanej diety na aktywność  $\Delta^6$  i  $\Delta^5$ -desaturazy, XXV Ogólnopolskie Sympozjum Bromatologiczne „Jakość zdrowotna żywności i żywienia”, Warszawa – Józefów, 12-13 września 2016 r. [N10]

[KK24] **Stawarska A.**, Gawryjołek M., Bobrowska-Korczak B., Tokarz A.: Wpływ diety wzbogaconej w sprzężone trieny kwasu linolenowego na zawartość prostaglandyny E2 w wątrobie szczurów w stanie fizjologicznym, XXIII Naukowy Zjazd PTFarm, Kraków 19-22.09.2017 r.

[KK25] **Stawarska A.**, Hryniuk M., Bobrowska-Korczak B.: Ocena zawartości azotanów (III) i (V) w wybranych produktach ekologicznych dostępnych na rynku, X WARSZAWSKIE DNI NAUKI O ŻYWIENIU CZŁOWIEKA, Wybrane współczesne problemy żywienia człowieka, Warszawa 18.04.2018 r.

[KK26] **Stawarska A.**, Knopczyk M., Białek A., Bobrowska-Korczak B.: Wpływ przepętkli ogórkowatej i/lub granatowca właściwego na zawartość prostaglandyny E2 w wątrobie szczurów w warunkach procesu nowotworowego, X Konferencja Adeptów Fizjologii, Homeostaza – mikrobiom – ksenobiotyki, Lublin 13-14 września 2018 r.

[KK27] **Stawarska A.**, Tokarz A., Bobrowska-Korczak B.: Wpływ rodzaju diety na aktywność desaturaz w mikrosomach wątrobowych szczurów, XXVI Ogólnopolskie Sympozjum Bromatologiczne, „Żywność i żywienie człowieka – kierunki rozwoju”, Białystok, 13-15 września 2018 r.

[KK28] Hryniuk M., **Stawarska A.**, Bobrowska-Korczak B.: Ocena zawartości azotanów (III) i (V) w wybranych kiełkach uprawianych metodami ekologicznymi, konwencjonalnymi oraz

w warunkach domowych, XI WARSZAWSKIE DNI NAUKI O ŻYWIENIU CZŁOWIEKA, Warszawa, 10 kwietnia 2019 r.

[KK29] **Stawarska A.**, Piasecka I., Bobrowska-Korczak B.: Wpływ cynku w formie nano- i mikrocząstek na zawartość prostaglandyny E2 w wątrobie szczurów w warunkach procesu nowotworowego, XXVIII Ogólnopolskie Sympozjum Bromatologiczne „Innowacyjne podejście do bezpiecznej żywności i racjonalnego żywienia”, Gdańsk, 28-29 września 2020 r.

[KK30] Bamburowicz-Klimkowska M., Ruzycka-Ayoush M., Sikorska M., **Stawarska A.**, Grudzinski I.P.: Cytotoxicity of extracellular vesicles loaded with glucose oxidase in lung cancer cells, XIV Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Polskiego Towarzystwa Toksykologicznego, Poznań, 4-6 września 2024 r.

[KK31] **Stawarska A.**, Masiukiewicz K., Zamielska A., Kulesza A., Małkowska A.: Studies on the effect of different folic acid dosing alone and in the situation of exposure to ethanol in the zebrafish embryonic model, XIV Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Polskiego Towarzystwa Toksykologicznego, Poznań, 4-6 września 2024 r. [N11]

## 6. INFORMACJA O OSIĄGNIĘCIACH DYDAKTYCZNYCH, ORGANIZACYJNYCH ORAZ POPULARYZUJĄCYCH NAUKĘ LUB SZTUKĘ

### 6.1. Osiągnięcia dydaktyczne i organizacyjne

#### ZAJĘCIA DYDAKTYCZNE

Od 1999 roku zajmuję się dydaktyką akademicką. Prowadzę/prowadziłam wykłady, seminaria i ćwiczenia laboratoryjne dla studentów kierunku:

##### 1. Farmacja

Przedmioty: Toksykologia, Bromatologia, Fakultatywny Blok Programowy Toksykologia Farmaceutyczna i Środowiskowa, Fakultatywny Blok Programowy Farmacja Analityczna, Fakultatywny Blok Programowy Kosmetologia Farmaceutyczna z Elementami Medycyny Estetycznej

##### 2. Analityka Medyczna

Przedmioty: Diagnostyka toksykologiczna

### **3. Toksykologia z elementami kryminalistyki**

### **4. Dietetyka**

Przedmioty: Higiena, Toksykologia i bezpieczeństwo żywności, Analiza i ocena jakości żywności, Jakość i bezpieczeństwo żywności

W latach: 2016/2017 i 2019/2020 byłam kierownikiem ćwiczeń w Zakładzie Bromatologii. Obecnie jestem koordynatorem następujących przedmiotów: Higiena, Toksykologia i bezpieczeństwo żywności; Analiza i ocena jakości żywności.

### **PRACE MAGISTERSKIE**

Byłam opiekunem i/lub promotorem:

19 prac wykonanych na Wydziale Farmaceutycznym WUM,

2 prac wykonanych na Wydziale Nauki o Zdrowiu WUM

- Praca, której byłam opiekunem naukowym, zajęła I miejsce w 53. Konkursie Prac Magisterskich na Wydziale Farmaceutycznym WUM w 2018 r.

### **PRACE LICENCJACKIE**

Byłam opiekunem i promotorem 2 prac wykonanych na Wydziale Nauki o Zdrowiu WUM.

### **RECENZJE PRAC DYPLOMOWYCH**

Pełniłam rolę recenzenta 16 prac magisterskich na Wydziale Farmaceutycznym WUM: na kierunku Farmacja (12), Analityka Medyczna (1), Toksykologia z elementami kryminalistyki (3). Od 2024 roku jestem recenzentem w Wydziałowym Konkursie Prac Magisterskich.

- Byłam opiekunem Koła naukowego „Bromatos” w roku akademickim 2021/22.
- Jestem członkiem Komitetu Organizacyjnego z okazji obchodów 100-lecia WF WUM (2026 r.).
- W latach 2017 – 2020 byłam członkiem Uczelnianej Komisji Dyscyplinarnej dla studentów.
- Od 2016 roku wchodzę w skład Wydziałowego Zespołu ds. Jakości Kształcenia na Wydziale Farmaceutycznym WUM (członek/sekretarz/z-ca Przewodniczącego).
- Byłam członkiem/sekretarzem Rady Programowej „Biofarmacja i skutki działania leków” na Wydziale Farmaceutycznym WUM (2017- 2020).

- Byłam opiekunem specjalizacji z farmacji aptecznej (7).
- Jestem członkiem Rady Wydziału Farmaceutycznego WUM (od 2019 roku).
- Byłam elektorem WUM w kadencji 2020-2024.
- Byłam sekretarzem zespołu przygotowującego raport samooceny na potrzeby wizytacji Polskiej Komisji Akredytacyjnej (PKA) w 2019 roku.
- Od 2014 roku jestem członkiem Zespołu hospitującego zajęcia dydaktyczne na Wydziale Farmaceutycznym WUM.

## **CZŁONKOSTWO W TOWARZYSTWACH NAUKOWYCH**

- Polskie Towarzystwo Toksykologiczne
- Polskie Towarzystwo Nauk Żywnościowych

## **6.2. Osiągnięcia popularyzujące naukę**

- Wykład na zaproszenie

„Suplementacja u kobiet w ciąży - modny trend, czy naukowo potwierdzona konieczność?” wykład podczas posiedzenia naukowo-szkoleniowego, organizowanego przez Okręgową Izbę Aptekarską w Warszawie we współpracy z Oddziałem Warszawskim Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego, 13.02.2024 r.

- Pełnienie funkcji redaktora gościnnego (Guest Editor)

Pełniłam funkcję redaktora w specjalnym wydaniu czasopisma „Life” sekcja: Physiology and Pathology, Special Issue pt.: "Nutrients and Dietary Supplements in Health and Disease"; (nauki farmaceutyczne, IF 3,4; 70 pkt. MNiSW); (18.07. 2022- 22.12.2024 r.).

- Od 2023 roku jestem recenzentem w ramach Warsaw International Medical Congress – WIMC (sesja: PhD Basic & Preclinical Science).
- Od 2024 roku pełnię rolę recenzenta w Wydziałowym Konkursie Prac Magisterskich, odbywającym się na Wydziale Farmaceutycznym WUM.
- Należałam do komitetów organizacyjnych konferencji międzynarodowych i krajowych:
  - Interdisciplinary Conference on Drug Sciences ACCORD 2022, Warszawa 2022 r.

- 2 th Interdisciplinary Conference on Drug Sciences ACCORD 2024, Warszawa 2024 r.
- XXV Ogólnopolskie Sympozjum Bromatologiczne Warszawa-Józefów, 12-13.09.2016 r.
- Należałam do komitetu naukowego Konferencji „100 lat tradycji – 100 lat innowacji”, Wydział Farmaceutyczny Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Warszawa, maj 2026 r.
- Prowadziłam warsztaty dla licealistów z warszawskich szkół: Poznaj nasz Wydział/Odkryj nasz Wydział (2015 - 2017)
- Brałam aktywny udział w Festiwalu Nauki, Warszawa, 19.09.2015 r.
- Prowadziłam warsztaty w salonie popularno-naukowym firmy Bayer – BayLab w latach 2012-2013.

## RECENZOWANIE PRAC NAUKOWYCH

Wykaz recenzowanych prac naukowych lub artystycznych, w szczególności publikowanych w czasopismach międzynarodowych.

Wykonałam 53 recenzje w standardzie peer review (na podstawie zestawiania zweryfikowanego i opublikowanego przez Web of Science):

1. Nutrients, IF= 5,0	27 recenzji
2. Molecules, IF=4,6	4 recenzje
3. Metabolites, IF=3,7	3 recenzje
4. International Journal of Molecular Sciences, IF=4,9	2 recenzje
5. Journal of Xenobiotics IF=4,4	2 recenzje
6. Biomedicines IF=3,9	4 recenzje
7. Foods IF=5,1	3 recenzje
8. Diagnostics IF=3,3	2 recenzje
9. Healthcare IF=2,7	2 recenzje
10. Journal of Clinical Medicine IF=2,9	2 recenzje
11. Dietetics	2 recenzje

Dodatkowo wykonałam recenzje dla innych czasopism spoza bazy Web of Science, m.in. African Journal of Biotechnology (1), Journal of Agricultural and Food Chemistry (1), Journal of Pediatrics and Child Nutrition (1), World Journal of Gastroenterology (1), Current Cancer Therapy Reviews (1), Annals of Women’s Health (1), Risk Management and Healthcare Policy (1), Biochemistry Research International (2), Bromatologia i Chemia Toksykologiczna (3).

## 7. OPRÓCZ KWESTII WYMIENIONYCH W PKT. 1-6, WNIOSKODAWCA MOŻE PODAĆ INNE INFORMACJE, WAŻNE Z JEGO PUNKTU WIDZENIA, DOTYCZĄCE JEGO KARIERY ZAWODOWEJ

W czasie mojej dotychczasowej pracy zostałam dwukrotnie uhonorowana nagrodą dydaktyczną oraz naukową JM Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, raz nagrodą organizacyjną oraz specjalną JM Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Ponadto, czterokrotnie moje prace prezentowane na krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych zostały wyróżnione i nagrodzone za wysoką wartość merytoryczną. 2 września 2016 roku otrzymałam Brązowy Krzyż Zasługi, przyznany przez Prezydenta Rzeczypospolitej Polski. Pełna lista otrzymanych nagród została zamieszczona poniżej.

[N1] Nagroda zespołowa dydaktyczna III stopnia Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego za opracowanie skryptu do ćwiczeń z analizy składu i bezpieczeństwa żywności przeznaczonego dla studentów dietetyki Wydziału Nauki o Zdrowiu, przyznana w 2015 roku.

[N2] Nagroda zespołowa organizacyjna III stopnia przyznana przez Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego za organizację Sympozjum Bromatologicznego, 2017 rok.

[N3] Nagroda dydaktyczna zespołowa II stopnia przyznana przez Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego za opracowanie skryptu pt: "Handbook of bromatology for students of Faculty of Pharmacy part 1 - Basic Course", 2020 rok.

[N4] Nagroda specjalna zespołowa przyznana przez Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego za napisanie Raportu Samooceny na potrzeby wizytacji PKA, jak również opracowanie i dostosowanie nowych cykli kształcenia wynikających z wejścia nowych standardów nauczania dla kierunku farmacja, 2020 rok.

[N5] Nagroda naukowa zespołowa III stopnia przyznana przez Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego za osiągnięcia naukowe, 2021 rok.

[N6] Nagroda naukowa zespołowa III stopnia przyznana przez Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego za osiągnięcia naukowe, 2025 rok.

[N7] Brązowy Krzyż Zasługi przyznany przez Prezydenta Rzeczypospolitej Polski w 2016 roku.

[N8] Nagroda w sesji posterowej podczas VIII Polskiej Konferencji Chemii Analitycznej, 4 - 9 lipca 2010 roku, Kraków.

[N9] I Nagroda w sesji posterowej podczas 5th International Congress on Nutrition and Cancer, 9-11 września 2012 roku, Elazig, Turcja.

[N10] Wyróżnienie za pracę prezentowaną podczas XXV Ogólnopolskiego Symposium Bromatologicznego, Warszawa - Józefów, 12-13 września 2016 r.

[N11] II Nagroda w sesji posterowej podczas XIV Konferencji Naukowo-Szkoleniowej Polskiego Towarzystwa Toksykologicznego, Poznań, 4-6 września 2024 r.

## **WSPÓŁPRACA Z ORGANAMI ADMINISTRACJI RZĄDOWEJ/PODMIOTAMI ZEWNĘTRZNYMI**

### **• Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi**

Autor pytań do Farmaceutycznego Egzaminu Weryfikacyjnego (FEW) w dziedzinach: Biofarmacja i skutki działania leków oraz Biomedyczne podstawy farmacji dla Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi (od 2021 roku).

### **• Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych**

- członek/sekretarz Komisji ds. Produktów Leczniczych (od 2021 r.)
- członek Grupy eksperckiej ds. Produktów Leczniczych Roślinnych Komisji ds. Produktów Leczniczych URPL (od 2014 r.)
- ekspert zewnętrzny (2007-2009)

### **• Polska Agencja Rozwoju Przedsiębiorczości**

- ekspert zewnętrzny (03.2010 – 07.2011)

(podpis wnioskodawcy)