dr hab. Piotr J. Rudzki

Dział Obsługi Rady ds. Nauki i Doktorantów
WPŁYNĘŁO
29. 04. 2026
RND/RDNF/U-166/8/125/26

Warszawa, 28.04.2026 r.

Recenzja osiągnięć naukowych dr n. farm. Marioli Barbary Napiórkowskiej w postępowaniu habilitacyjnym w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki farmaceutyczne prowadzonym przez Radę Dyscypliny Nauk Farmaceutycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

1. Wykształcenie i doświadczanie zawodowe

Dr M. Napiórkowska ukończyła studia magisterskie na Wydziale Chemii Uniwersytetu Warszawskiego w 1999 r. Stopień naukowy doktora nauk farmaceutycznych nadany przez Wydział Farmaceutyczny WUM uzyskała w 2005 r. na podstawie pracy „Synteza N-podstawionych pochodnych wybranych izoindoli o spodziewanym działaniu farmakologicznym".

Zgodnie z Autoreferatem dr M. Napiórkowska jest absolwentką studiów podyplomowych w zakresie prowadzenia i monitorowania badań klinicznych. Studia te ukończyła w 2011 roku na Akademii Leona Koźmińskiego w Warszawie. Dr M. Napiórkowska w punkcie 13 Autoreferatu zatytułowanym „Kursy i szkolenia" podała tylko jedną pozycję - kurs pedagogiczny dla nauczycieli akademickich Akademii Medycznej w Warszawie (obecnie WUM). Tak niska liczba kursów i szkoleń od czasu obrony pracy magisterskiej jest zaskakująca i wskazuje na potrzebę zdecydowanie większego zaangażowania w doskonalenie zawodowe.

Doświadczenie zawodowe Habilitantki obejmuje zatrudnienie w Katedrze i Zakładzie Chemii Medycznej na I Wydziale Lekarskim w Akademii Medycznej w Warszawie (obecnie WUM) kolejno na stanowiskach: asystenta (1999-2001), specjalisty chemika (2001-2003), wykładowcy (2003-2006), starszego wykładowcy (2006-2011) i adiunkta (2011-2013). Od 2013 r. dr M. Napiórkowska jest zatrudniona w Katedrze i Zakładzie Biochemii na tym samy wydziale.

Wykształcenie i doświadczenie zawodowe w pełni uzasadniają prowadzenie postępowania habilitacyjnego dr M. Napiórkowskiej w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

2. Działalność naukowa

Zgodnie z analizą bibliometryczną wykonaną przez Bibliotekę Uczelnianą WUM, po uzyskaniu doktoratu, dr M. Napiórkowska (numer ORCID 0000-0002-1174-2208) powiększyła dorobek o:

- 34 prace oryginalnych w czasopismach posiadających impact factor (w tym 7 prac w ocenianym cyklu),
- 5 prac oryginalnych w czasopismach nie posiadających impact factor,
- 1 pracę przeglądową w czasopiśmie posiadającym impact factor
- oraz 1 pracę w suplemencie do czasopisma posiadającego impact factor.

W 6 pracach poza ocenianym cyklem dr M. Napiórkowska jest pierwszym autorem, a w 5 jest autorem korespondencyjnym. Dorobek przed doktoratem nie obejmował żadnej pracy w czasopismach

posiadających impact factor. W dorobku po doktoracie wyróżnia się pozytywny trend czasowy dotyczący wzrostu rangi czasopism, w których dr M. Napiórkowska publikuje prace – zarówno rosnący impact factor jaki i kwartyl.

Dr M. Napiórkowska ma udokumentowaną publikacjami współpracę z ośrodkami zagranicznymi z Włoch (1 praca oryginalna) i Chile (1 praca w suplemencie i 1 praca przeglądowa). Jest autorką 3 patentów i jednego zgłoszenia patentowego. W pkt 9 Autoreferatu zaprezentowano 39 komunikatów na konferencjach z lat 2020-2022 nie precyzując charakteru prezentacji. W pkt 12 Autoreferatu zaprezentowano wykaz 13 nagród z lat 2001-2023: Brązowy Krzyż Zasługi oraz 12 Zespołowych Nagród Naukowych JM Rektora WUM. Liczba nagród naukowych jest znacząca biorąc pod uwagę interdyscyplinarność i czasochłonność badań prowadzonych przez Habilitantkę.

W pkt 15 Autoreferatu dr M. Napiórkowska deklaruje działalność recenzencką w 5 czasopismach wydawanych przez MDPI nie precyzując liczby recenzowanych prac. Przesłany przez Sekretarza Komisji Habilitacyjnej certyfikat z dn. 18 VI 2025 potwierdza wykonanie 8 recenzji dla czasopism MDPI w latach 2022-2025. W momencie przygotowania niniejszej recenzji profil ORCID dr M. Napiórkowskiej nie potwierdzał aktywności recenzenckiej. Ponieważ nie wszystkie czasopisma współpracują z ORCID, proponuję rozważyć uzupełnienie profilu osobiście. Działalność recenzencka jest cennym uzupełnieniem dorobku naukowego i potwierdza ekspercką wiedzę Habilitantki.

Z obowiązku recenzenta wskazuję poniżej obszary wymagające większego zaangażowania w dalszej karierze naukowej. W Autoreferacie dr M. Napiórkowskiej nie udało mi się znaleźć informacji o mobilności (stażach zagranicznych lub krajowych), działalności eksperckiej (np. dla instytucji przyznających środki finansowe na badania naukowe), członkostwie w towarzystwach naukowych, działalności organizacyjnej w zakresie konferencji naukowych, ani współpracy z otoczeniem gospodarczym. Pozytywnie oceniam aktywność w zakresie zabezpieczania praw własności intelektualnej. Wszystkie 3 patenty wymienione w Załączniku 4, Rozdział III zostały zgłoszone przez jednostki naukowe, a prawa wygasły z powodu braku wniesienia opłat przez właścicieli patentów. W tej sytuacji, niezależnej od dr M. Napiórkowskiej, patenty nie wskazują na dotychczasową ani planowaną współpracę z otoczeniem gospodarczym. Informacji o wygaśnięciu patentów zabrakło w Autoreferacie.

Deklarowany w Autoreferacie dorobek publikacyjny jest dojrzały i bardzo bogaty jak na oceniany etap kariery naukowej. Łącznie z działalnością dydaktyczną, autorstwem 3 patentów i 1 zgłoszenia oraz wielokrotnym docenieniem pracy naukowej dr M. Napiórkowskiej przez JM Rektora WUM, dorobek ten kompensuje wymienione powyżej obszary działalności naukowej wymagające większej aktywności w przyszłości.

3. Osiągnięcie naukowe będące podstawą habilitacji

Dr M. Napiórkowska przedstawiła do oceny osiągnięcie pod tytułem **„Synteza i aktywność biologiczna wybranych pochodnych benzofuranów"**. Osiągnięcie naukowe będące podstawą habilitacji oceniłem na podstawie art. 219 ust. 1 pkt. 2 i 3 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1668 z późn. zm.) oraz Uchwały Rady Dyscypliny Nauk Farmaceutycznych WUM nr 3/2019 z dn. 20.11.2019 r., zwanej dalej „Uchwałą RDNF".

Autoreferat wyróżnia się starannym przygotowaniem, logicznie ułożoną treścią, kompleksowym opisem drogi badawczej oraz licznymi odniesieniami do piśmiennictwa (111 cytowanych pozycji). Drobnym mankamentem jest nie w pełni zgodna numeracja stron w spisie treści. W recenzji starałem

się wskazać obszary do optymalizacji w przyszłych pracach, dlatego krytyczne spostrzeżenia proszę traktować jako wskazówki do ewentualnego wykorzystania w kolejnych badaniach.

a. Osiągnięcie naukowe

Osiągnięcie składa się z cyklu 7 spójnych tematycznie prac oryginalnych z lat 2010-2025 oraz 2 patentów przyznanych w latach 2014-2016. Dr M. Napiórkowska 6 pracach oryginalnych jest pierwszym autorem, w 1 pracy drugim, a we wszystkich pracach cyklu jest autorem korespondencyjnym. Prace zostały opublikowane w czasopismach wydawanych przez różnych wydawców. Osiągnięcie spełnia wymagania Uchwały RDNF w zakresie liczby prac wynoszącej 7 (wymagane ≥ 5), sumarycznego impact factor wynoszącego 23,142 (wymagane ≥ 15) oraz średniego impact factor wynoszącego 3.3 (wymagane ≥ 2).

Tytuł osiągnięcia *„Synteza i aktywność biologiczna wybranych pochodnych benzofuranów"* został dobrany adekwatnie i w sposób zwięzły określa zawartość prac cyklu. Pozycja pierwszego lub drugiego autora, oświadczenie o wkładzie w powstanie każdej z prac cyklu (Załącznik 7, str. 2) oraz oświadczenia współautorów (Załącznik 7) nie pozostawiają wątpliwości odnośnie kluczowej roli dr M. Napiórkowskiej dla powstania osiągnięcia naukowego będącego przedmiotem oceny. Numeracja prac w dalszej części recenzji jest zgodna z numeracją prac w pkt 4.2. Autoreferatu.

Cykl prac powstał na przestrzeni 15 lat co pozwala zaobserwować znaczący wzrost dojrzałości naukowej pomiędzy pracami H1/H2 a H6/H7. Przejawia się on w rozbudowie warsztatu naukowego, pogłębionej interpretacji wyników badań, a także w jakości i liczbie graficznych ilustracji wyników. Prosta graficzna prezentacja wyników poprawia czytelność prac, zwłaszcza w przypadku badań interdyscyplinarnych. Widoczna jest zmiana optyki z chemii medycznej na biochemiczne uwarunkowania aktywności, mająca najprawdopodobniej związek ze zmianą jednostki zatrudniającej.

Pozytywnie oceniam jakość prac wchodzących w skład cyklu – nie tylko pod względem merytorycznym, ale także pod względem skrupulatności przygotowania materiału do publikacji. Jedynie nieliczne są niedopasowania treści pomiędzy sekcjami metod i wyników, tzn. metody bywają prezentowane w sekcji dotyczącej wyników i vice versa. Brakuje wyodrębnionego pod koniec dyskusji paragrafu opisującego zwięźle podsumowującego ograniczenia metodyki i ograniczenia w uogólnianiu wyników. Taka informacja jest cenna dla czytelnika, zwłaszcza w pracy interdyscyplinarnej, ponieważ podnosi wiarygodność i transparentność badań.

Uważam, że w niewystarczającym stopniu wykorzystano (lub opisano) techniki obliczeniowe, np. modelowanie zależności struktura-aktywność (SAR lub QSAR) do oceny wpływu halogenacji na polarność, logP, steryczność i aktywność biologiczną oraz modelowanie interakcji z potencjalnymi celami molekularnymi. Rozszerzenia współpracy naukowej, także o grupy stosujące narzędzia oparte o AI/ML, w celu wykorzystania bogatego materiału doświadczalnego do budowy odpowiednich modeli byłoby cennym wzmocnieniem kolejnych publikacji. Ważnym dopełnieniem samego cyklu byłaby praca przeglądowa podsumowująca aktywność biologiczną halogenopochodnych benzofuranów na podstawie wyników własnych i dostępnych w piśmiennictwie. Tak praca przeglądowa może pozwolić na zdefiniowanie luk badawczych i pomóc ukierunkować dalsze prace. Sposób prezentowania danych z analizy za pomocą spektrometrii mas wymaga poprawy. W pracy H3 niezrozumiałe jest używanie oznaczeń $[L+H^+]$ oraz $[L+Na^+]$, bardziej właściwe byłyby odpowiednio $[M+H]^+$ oraz $[M+Na]^+$. W pracy H4 w pkt 4.2.1 oraz w pracy H5 w pkt 3.2 błędnie użyto oznaczeń [M+Na], ponieważ w spektrometrii mas analizowane są jony to właściwym oznaczeniem dla użytej jonizacji dodatniej jest $[M+Na]^+$. W pracy H6 w pkt 2.2.1 błędnie użyto oznaczeń $[M+Na^+]$ zamiast $[M+Na]^+$. W pracach H1, H3-H6

zabrakło informacji dlaczego dla wybranych lub wszystkich związków widmo masowe rejestrowano dla jonu $[M+Na]^+$ zamiast dla $[M+H]^+$.

Wszystkie prace cyklu zawierają istotne osiągnięcia z zakresu syntezy nowych związków (halogenopochodnych benzofuranów) i/lub oceny ich wybranych aktywności biologicznych. Uzyskane wyniki wnoszą istotny wkład w rozwój dyscypliny nauki farmaceutyczne i są właściwym fundamentem do planowania dalszych badań z zakresu chemii medycznej, biochemii i farmakologii.

Prace dotyczące syntezy pochodnych benzofuranu i oceny ich potencjalnej aktywności przeciwdrobnoustrojowej (Prace H1, H2)

Prace H1 i H2 zostały opublikowane w latach 2010-2012 i są wynikiem współpracy między Zakładem Chemii Medycznej i Zakładem Mikrobiologii Farmaceutycznej WUM oraz Zakładem Krystalografii na Wydziale Chemii Uniwersytetu Adama Mickiewicza w Poznaniu. Prace mają zbliżony wstęp, w którym zabrakło informacji o wysokim potencjale amiodaronu do klinicznie istotnych interakcji. Obie prace opisują wyniki badań dotyczących pochodnych benzofuranu o potencjalnej aktywności przeciwdrobnoustrojowej, jednak różnią się w doborze substratów, strategii syntezy oraz typach wprowadzanych podstawników.

W pracy H1 punktem wyjścia był kwas 6-acetylo-5-hydroksy-2-metylo-1-benzofurano-3-karboksylowy, a synteza objęła: (1) monometylację lub dimetylację substratu, (2) halogenację (Br_2 lub Cl_2) prowadzącą do podstawienia na C4 i w grupie acetylowej, (3) otrzymanie pochodnych z mono- lub dihalogenacją grupy acetylowej.

W pracy H2 punktem wyjścia był kwas 5-hydroksy-2-metylo-1-benzofurano-3-karboksylowy, który najpierw był metylowany, a dopiero potem halogenowany. Halogenacja zachodziła w pierścieniu oraz w grupie metylowej. Synteza objęła: (1) metylację substratu do estru, (2) halogenację pierścienia (Br_2, Cl_2), (3) bromowanie grupy metylowej, (4) dalsze przekształcenia do aminoalkilowych pochodnych. Praca H2 ma bardziej rozbudowaną część syntezy i większą różnorodność struktur w stosunku do H1.

W obu pracach aktywność przeciwdrobnoustrojowa była badana na podobnym zestawie mikroorganizmów (bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne, drożdże). W pracy H1 zidentyfikowano związki wykazujące aktywność (wyłącznie pochodne halogenowane): III, IV i VI (MIC: 50–200 μg/mL dla bakterii, 100 μg/mL dla drożdży). Aktywności były gorsze niż dla związków referencyjnych: przeciwbakteryjne gorsze niż dla ciprofloksacyny, a przeciwgrzybowe gorsze niż dla flukonazolu. W pracy H2 żaden związek nie wykazał aktywności przy 512 μg/mL, co wskazuje, że różnice w strukturach przekładają się na zupełnie odmienne wyniki biologiczne. Praca H2 zawiera bardziej rozbudowaną analizę krystalograficzną.

Spostrzeżenia odnośnie pracy H1 (będące równocześnie sugestiami do wykorzystania w dalszej pracy naukowej, podobnie jak spostrzeżenia dla kolejnych prac) zestawiono poniżej:

- brak przedstawienia kryterium wyboru organizmów testowych;
- brak informacji dlaczego tylko dla pochodnej VI możliwe było otrzymanie kryształów możliwych do analizy za pomocą dyfrakcji rentgenowskiej;
- Tabela 3 nie zawiera jednostki, w której podane są wartości MIC, informacja ta zawarta jest jedynie w pkt. 3.5. Tabela powinna być zrozumiała samodzielnie bez konieczności odwoływania się do tekstu.

Spostrzeżenia odnośnie pracy H2:

- w przedostatnim paragrafie wstępu amiodaron jest określany jako związek o działaniu przeciwgrzybiczym (bez podania piśmiennictwa), co nie ma odzwierciedlenia w charakterystyce produktu leczniczego;
- nieścisłością jest wskazanie w pracy z roku 2012, że niedawno zaobserwowano aktywność przeciwbakteryjną pochodnych benzofuranu i powołanie się w tym kontekście na pracę Ismail et al. z 1977 r.;
- wartościowy byłby komentarz odnośnie ograniczenia liczby organizmów testowych w stosunku do pracy H1;
- brak komentarza dlaczego badania krystalograficzne przeprowadzono tylko dla związków 1 i 2;
- w schemacie doświadczenia mikrobiologicznego zabrakło oceny związków modelowych (jaką przeprowadzono w pracy H1), co utrudnia interpretację wyniku doświadczenia .

Powyższe spostrzeżenia nie wpływają na pozytywną oceną prac, które pozwoliły na zgromadzenia bogatego materiału doświadczalnego. Głównym aspektem nowości prac H1 i H2 jest otrzymanie nowych związków organicznych oraz wstępna ocena ich aktywności przeciwbakteryjnej i przeciwgrzybiczej. Z uwagi na niższą aktywność niż modelowe związki (cyprofloksacyna i flukonazol) lub brak aktywności w wysokim stężeniu prace te przyczyniły się do zmiany kierunku badanej aktywności na cytotoksyczność.

Prace dotyczące syntezy pochodnych benzofuranu oraz oceny ich potencjalnej aktywności cytotoksycznej i przeciwnowotworowej (Prace H3, H4, H5)

Prace H3, H4 i H5 dotyczą syntezy nowych pochodnych i oceny ich cytotoksyczności w kierunku potencjalnej aktywności przeciwnowotworowej. Zostały opublikowane w latach 2015-2024 i są wynikiem współpracy Zakładu Biochemii z:

- Zakładem Chemii Medycznej WUM (H3)
- Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych PAN w Łodzi (H3, H4)
- Zakładem Immunologii na Wydziale Biologii UW (H5)
- Zakładem Biochemii i Diagnostyki Laboratoryjnej w Collegium Medicum UKSW (H5).

Prace są logicznym rozwinięciem wcześniejszych badań, np. wykazujący cytotoksyczność związek I z pracy H3 to związek 4 z pracy H1. Stopień skomplikowania badań stopniowo rośnie pomiędzy pracami.

Praca H3 opisuje syntezę nowych pochodnych, w tym 6 związków z podstawnikami aromatycznymi, badaniom cytotoksyczności na 4 liniach komórkowych poddano 11 związków. Praca pozwoliła na zidentyfikowanie związków cytotoksycznych wobec komórek nowotworowych HL60 (związki 2-5), K562 (związki 2-4) oraz HeLa (związki 3-5). Związki te nie wykazały toksyczności względem normalnych komórek HUVEC. Badania wskazują na interakcję z DNA dla związku 2 oraz brak interakcji dla związków 3-5. Spostrzeżenia odnośnie pracy H3:

- zabrakło skonfrontowania wyników MS z widmem teoretycznym, np. dla związku 2 izotopomer o M+2 stanowi teoretycznie 97% intensywności dla izotopomeru o masie M, a eksperymentalna wartość wynosi 90%;

- zabrakło komentarza odnośnie różnic w teoretycznej i zmierzonej zawartości pierwiastków, w szczególności dla zawartości węgla w pochodnej 2a (teoretyczna 63,49%, zmierzona 50,67%), oraz potencjalnym wpływie tych różnic na prawidłowość identyfikacji struktury;
- opis syntezy w części dotyczącej wyników bardziej pasuje do części związanej z metodami, natomiast dane przedstawione w sekcji dotyczącej metod (wydajność syntezy i dane analityczne) bardziej pasują do sekcji z wynikami

Praca H4 opisuje syntezę 14 nowych pochodnych, badania cytotoksyczności na 4 liniach komórkowych dla 5 związków oraz badania interakcji z DNA dla 4 związków. Nowością w stosunku do poprzednich prac jest rozszerzenie zestawu narzędzi użytych do oceny związków o badania aktywności kaspaz 3 i 7. Wszystkie związki wykazały aktywność cytotoksyczną (IC50 dla stężeń 6-180 μM, Tabela 2). Związki nie wykazały selektywności – dla normalnych komórek HUVEC zaobserwowano wyższą toksyczność niż dla komórek nowotworowych (HeLa, K562 i MOLT-4). Z tego powodu praca ma charakter poznawczy bez możliwości aplikacyjnych w kierunku rozwijania nowego leku przeciwnowotworowego. Uważam, że opublikowanie negatywnych jest cennym źródłem wiedzy dla innych grup badawczych. Spostrzeżenia odnośnie pracy H4:

- w tekście deklarowane jest badanie aktywności kaspaz wobec stężeń 5-krotnie większych niż IC_{50} dla danego związku wobec komórek K562; porównanie wartości w Tabeli 2 i na Rycinie 5 wskazuje, że użyto stężeń 3-krotnie większych niż IC_{50};
- postępem w stosunku do pracy H3 jest podanie zarówno teoretycznej jak i zmierzonej intensywności, obie wartości wykazują duże zgodności co potwierdza prawidłową identyfikację związków.

Praca H5 opisuje syntezę 9 nowych pochodnych, badania cytotoksyczności na 5 liniach komórkowych dla 5 związków oraz badanie aktywności przeciwbakteryjnej dla 1 związku. Praca obejmuje także zastosowanie nowych narzędzi badawczych (dla 2 związków): badanie aktywności przeciwzapalnej wobec IL-6, oraz badanie powstawania reaktywnych form tlenu (ROS). Praca pozwoliła na zidentyfikowanie związków 6 i 8 jako cytotoksycznych wobec komórek nowotworowych K562, równocześnie o 3- i 9-krotnie mniejszej toksyczności wobec zdrowych komórek HaCaT. Związek 6 wykazał silniejsze efekty pro-oksydacyjny i obniżający stężenie IL-6 niż związek 8. W teście aktywności przeciwbakteryjnej dla każdego badanego szczepu zaobserwowano MIC było wyższe dla związku 7 niż dla ciprofloksacyny, co potwierdziło prawidłowość decyzji o ukierunkowaniu prac badawczych w stronę aktywności cytotoksycznych. Spostrzeżenia odnośnie pracy H5:

- w Tabeli 1 podsumowującej IC_{50} z 3 eksperymentów wartości średniej i odchylenia standardowego wskazują na wysokie RSD, np. dla związku 8 będącego przedmiotem dalszych badań RSD = 45%; w przypadku tak dużej zmienności dla wybranych związków celowe wydaje się zwiększenie liczby powtórzeń eksperymentu;
- w pkt 2.2.2 deklarowany jest nieznaczny efekt antyproliferacyjny dla związku 6 wynoszący 13% w stosunku do kontroli, równocześnie w Tabeli 2 dla związku 6 wartość RSD dla liczby komórek wynosi 67% dla HaCaT oraz 19% dla K562; obserwowana efekt jest niższy od zmienności, co powinno być opisane w pracy;
- zaletą pracy jest prosta prezentacja wyników w formie graficznej
- Tabela 3 nie zawiera jednostki stężenia, a wartości podano z nadmierną dokładnością – wystarczyło podać SD z dokładnością do jednego miejsca dziesiętnego i analogicznie zaokrąglić średnią.

Pozytywnie oceniam, zainspirowane cytowany w Autoreferacie piśmiennictwem, ukierunkowanie prac H3-H5 na badanie cytotoksyczności. Pozwoliło to na zgromadzenie kolejnego zestawu danych doświadczalnych dotyczących nowych pochodnych i nowego rodzaju aktywności biologicznej. Związki wykazały silniejszą aktywność cytotoksyczną niż przeciwdrobnoustrojową. Na podkreślenie zasługuje fakt, że w pracy H5 opublikowanej w 2024 dyskusja i interpretacja wyników jest bardziej rozbudowana niż we wcześniejszych pracach.

Prace dotyczące rozszerzonej oceny aktywności biologicznej wybranych pochodnych benzofuranu o aktywności cytotoksycznej (Prace H6, H7)

Prace H6 i H7 dotyczą rozszerzonych badań aktywności biologicznej tych pochodnych 3, 4 oraz 5 opisanych w pracy H3, które wykazały cytotoksyczność wobec komórek nowotworowych. Prace powstały w latach 2024-2025 i są wynikiem współpracy Zakładu Biochemii z:

- Instytutem Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN w Warszawie (H6)
- Zakładem Patologii Ogólnej na Wydziale Medycyny i Stomatologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie (H6)
- Katedrą i Zakładem Technologii Leków i Biotechnologii Farmaceutycznej na Wydziale Farmaceutycznym WUM (H7)
- Zakładem Biochemii i Diagnostyki Laboratoryjnej w Collegium Medicum UKSW (H7).

Praca H6 dotyczy związku 3 z pracy H3 i opisuje badania *in vivo* u myszy z ksenoprzeszczepem przewlekłej białaczki szpikowej oraz badania *in vitro* w innych liniach komórek nowotworowych niż opisane w pracy H3. Podobnie jak w pracy H5 przeprowadzono badanie aktywności przeciwzapalnej wobec IL-6 oraz badanie powstawania reaktywnych form tlenu (ROS). Badanie *in vivo* zostało zaplanowane prawidłowo – uwzględniono grupę kontrolną, kontrolę placebo, związek BM7 w dawce 5 mg/kg, komparatory (hydroksymocznik w dawce 500 mg/kg, imatynib w dawce 100 mg/kg) oraz kombinację „BM7 5 mg/kg + imatynib 100 mg/kg". Na tym etapie badań zamiast dwóch komparatorów można było zastosować tylko imatynib, a w zamian podać dwie różne dawki związku BM7. Wyniki pomiarów masy nowotworu wskazują na porównywalną skuteczność badanego związku i komparatorów podanych w dużo wyższych dawkach niż BM7. Podana dawka związku BM7 nie wywołała widocznych efektów toksycznych, co wskazuje na możliwość podania wyższych dawek niż zastosowana w badaniu. Ze względu na niską toksyczność związku BM7 wyniki badania cytotoksyczności *in vitro* są również obiecujące, nawet przy wyższych wartościach IC_{50} w komórkach nowotworowych dla BM7 niż dla doksorubicyny i cisplatyny. Wyniki kompleksowej oceny aktywności biologicznej (cytotoksyczność, aktywność antyproliferacyjna, apoptozy, kaspazy 3 i 7, cykl komórkowy, ROS, interleukina-6) pozwalają na ukierunkowanie dalszych badań. Gratuluję uzyskania wyników, które są ważnym krokiem w ocenie możliwość zastosowania BM7 jako substancji leczniczej o działaniu przeciwnowotworowym.

Głównym zastrzeżeniem do pracy H6 jest przesadzone stwierdzenie w tytule „BM7, a derivative of benzofuran, effectively fights cancer by promoting cancer cell apoptosis and impacting IL-6 levels". Stwierdzenie, że BM7 skutecznie walczy z rakiem, bez zastrzeżenia dotyczącego badania w modelach zwierzęcym oraz *in vitro*, sugeruje efektywność kliniczną i może budzić nieuzasadnione nadzieje pacjentów na skuteczną terapię. Doceniam zwięzłość tytułu i jednocześnie dziwię się, że w procesie redakcyjnym tytuł nie został skorygowany. Sugeruję większą ostrożność w formułowaniu tytułów przyszłych prac.

Niezrozumiałe dla mnie jest stwierdzenie w rozdziale 3.2.1, że nie można było ocenić farmakokinetyki BM7 z powodu braku właściwego wzorca do analiz za pomocą spektrometrii mas. Jako wzorzec analitu mogła być użyta substancja BM7, którą podano myszom. W spektrometrii mas sprzężonej z wysokosprawną chromatografią cieczową, będącą techniką najczęściej używana do oceny farmakokinetyki, zalecane jest zastosowanie znakowanego izotopowo (np. deuterowanego) wzorca wewnętrznego w celu minimalizacji wpływu matrycy. Jednak na wczesnych etapach przedklinicznej oceny cząsteczki synteza deuterowanego BM7 nie byłaby uzasadniona ekonomicznie. Dlatego jako wzorzec wewnętrzny można było zastosować inną z syntetyzowanych pochodnych benzofuranu – taką, która miałaby inną masę, ale jak najbardziej zbliżony czas retencji w warunkach analizy. Dane farmakokinetyczne są krytycznie ważne do ustalenia drogi podania i schematu dawkowania, dlatego sugeruję przeprowadzenie przedklinicznego badania farmakokinetycznego jako następnego kroku w poznawaniu właściwości cząsteczki BM7. Wydział Farmaceutyczny WUM posiada wysokie kompetencje w tym zakresie, więc łatwo będzie nawiązać współpracę. Inne spostrzeżenia odnośnie pracy H6:

- W Tabelach 2 i 3 oraz na Rycinie 6 użyto nazwy związku „7" zamiast „BM7", zastosowanie ujednoliconej nazwy związku w całej pracy ułatwia jej zrozumienie czytelnikowi;
- komentarz do zaokrągleń średniej i SD w Tabelach 2 i 3 analogiczny jak dla pracy H5;
- na stronie 9 wspomniano o dokowaniu związku BM7 kieszeni wiążącej β-tubulinę, szersze opisanie metody i wyników modelowania byłoby bardzo cennym uzupełnieniem pracy.

Praca H7 dotyczy związków 4 i 5 z pracy H3 (odpowiednio pochodne 8 i 7 w pracy H7) i opisuje badania *in vitro* w innych liniach komórek nowotworowych niż opisane w pracy H3. Aktywność biologiczną badano podobnym zestawem narzędzi jak w pracy H6 ograniczając się do linii komórkowych o najniższym IC_{50} (HepG2, A549). Nie jestem pewny czy takie kryterium jest wystarczające, ponieważ obie pochodne mają niską toksyczność. Zatem nawet stężenia wyższe niż stężenia doksorubicyny i cisplatyny mogą być dobrze tolerowane. Dlatego w kolejnych badaniach proponuję zmienić kryterium wyboru testowanych linii i badać również związki działające na te typy nowotworów, dla których obecnie dostępność/skuteczność farmakoterapii jest niska. Inne spostrzeżenia odnośnie pracy H7:

- komentarz do zaokrągleń średniej i SD w Tabeli 2 analogiczny jak dla pracy H5;
- w opisie do Ryciny 6 zabrakło wyjaśnienia znaczenia poszczególnych kwartyli, które w czytelny sposób przedstawiono w opisie do Ryciny 4 w pracy H6.

Podsumowanie

Zgadzam się ze stwierdzeniami zawartymi w pkt 4.3.3 autoreferatu, że uzyskane wyniki mają istotny wpływ na rozwój chemii i biologii medycznej oraz farmakologii, w szczególności w zakresie poszukiwania związków o selektywnym działaniu przeciwnowotworowym. Prace dr M. Napiórkowskiej dostarczają cennych informacji na temat ich syntezy pochodnych kwasu 2-metylo-1-benzofurano-3-karboksylowego, kwasu 5-hydroksy-2-metylo-1-benzofurano-3-karboksylowego i 1,1'-(5,6-dimetoksy-3-metylo-1-benzofuran-2,7-diylo)dietanonu, ich właściwości fizykochemicznych oraz mechanizmów działania. Najważniejszym osiągnięciem jest wykazanie w pracy H6 skuteczności przeciwnowotworowej związku BM7 na ludzkich liniach komórek nowotworowych *in vitro* oraz w mysim modelu przewlekłej białaczki szpikowej *in vivo*. Związek ten, podawany dootrzewnowo w badaniu *in vivo*, nie wykazywał znaczącej cytotoksyczności względem prawidłowych komórek, a jednocześnie znacząco zmniejszał rozmiar guza, do poziomu porównywalnego z imatynibem. Wynik ten jest równocześnie potwierdzeniem prawidłowości wyboru tematyki wieloletnich i interdyscyplinarnych badań. Stanowi

także zachętę do kontynuowania prac we współpracy z partnerem nastawionym na komercjalizację. Pomocne do osiągnięcia tego ostatniego celu może być zwiększenie aktywności konferencyjnej i działalność w towarzystwach naukowych.

b. Sumaryczny impact factor

Zgodnie z analizą bibliometryczną przygotowaną przez Bibliotekę Uczelnianą WUM, sumaryczny *Impact Factor* dorobku dr M. Napiórkowskiej wynosi IF = 99,887 i spełnia zalecenia Uchwały RDNF (IF ≥ 35).

c. Pierwszy i/lub korespondencyjny autor

Zgodnie z analizą bibliometryczną przygotowaną przez Bibliotekę Uczelnianą WUM, w trakcie całej działalności dr M. Napiórkowska jest pierwszym i/lub korespondencyjnym autorem 13 prac w czasopismach posiadających *Impact Factor*, co spełnia zalecenia Uchwały RDNF (minimum 8 prac jako pierwszy i/lub korespondencyjny autor):

- 11 prac – pierwszy i korespondencyjny autor, po doktoracie (w tym 6 prac z cyklu powiązanych tematycznie prac stanowiących osiągnięcie naukowe)
- 2 prace – korespondencyjny autor, po doktoracie (w tym 1 prac z cyklu powiązanych tematycznie prac stanowiących osiągnięcie naukowe).

d. Staże naukowe, kierowanie projektami, index Hirscha

W Autoreferacie nie udało mi się znaleźć informacji o stażach naukowych ani zagranicznych, ani krajowych. Wymieniony w pkt 17 Autoreferatu tygodniowy wyjazd dydaktyczny w ramach programu ERASMUS+ do Universita degli Studi di Napoli Frederico II we Włoszech (2022/2023) nie spełnia w mojej ocenie kryterium stażu naukowego.

W pkt 11. Autoreferatu wykazano 1 projekt ze źródeł zewnętrznych (projekt NCN 2014/15/B/NZ7/00966, kierowany przez prof. Urszula Wojdę z Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN, źródło https://projekty.ncn.gov.pl/index.php?projekt_id=276497, dostęp 25.04.2026). W projekcie tym dr M. Napiórkowska uczestniczyła jako „kierownik i wykonawca z ramienia WUM" co interpretuję jako osobę kierującą zadaniami WUM w projekcie, a nie całym projektem. Jedynym projektem, którym kierowała dr M. Napiórkowska jest praca własna WUM z lat 2008-2009 (pkt 11 Autoreferatu). Wyniki opublikowane w pracy H6 stanowią silną podstawę i zdecydowaną zachętę do podjęcia intensywnych starań o grantowe finasowanie kolejnych badań.

Zgodnie z analizą bibliometryczną przygotowaną przez Bibliotekę Uczelnianą WUM, w trakcie całej działalności dr M. Napiórkowska uzyskała indeks Hirscha H = 9. Zgodnie z wyjaśnieniem Pani A. Czarneckiej (Dyrektorki Biblioteki Uczelnianej WUM, email z dn. 28.04.2026) wartość indeksu Hirscha w analizie bibliometrycznej uwzględnia autocytowania, a wartość Indeksu Hirscha bez autocytowań, na dzień wydania analizy bibliometrycznej, wynosiła 8 (w Scopus i w Web of Science). Indeks Hirscha bez autocytowań (H = 8) spełnia zalecenia Uchwały RDNF (H ≥ 5).

Ponieważ wystarczające jest spełnienie jednego z powyższych warunków, całość kryterium opisanego w pkt 4 Uchwały RDNF jest spełniona dzięki indeksowi Hirscha.

4. Działalność dydaktyczno-organizacyjna

Punkt 17 Autoreferatu wskazuje na satysfakcjonującą działalność dydaktyczną. Drobnym mankamentem opisów w pkt 17.1. Autoreferatu jest brak przedstawienia liczby godzin dydaktycznych wykładów i zajęć. Dr M. Napiórkowska deklaruje od 2001 r. „prowadzenie wykładów z chemii na kursach przygotowawczych do egzaminu maturalnego" jako działalność popularyzatorską, w mojej ocenie jest to raczej działalność dydaktyczna, bardzo ważna dla rekrutacji przyszłych studentów. Dr M. Napiórkowska nie wykazała opieki nad pracami magisterskim (co można tłumaczyć specyfiką pracy na Wydziale Lekarskim, gdzie nie ma prac magisterskich), ani pełnienia roli promotora pomocniczego przy doktoracie.

Współpraca z ośrodkami krajowymi jest silnym atutem Habilitantki i jest bogatsza niż opisana w rozdziale 10.1 Autorefratu. Rozdział ten nie uwzględnia wszystkich ośrodków, w których były wykonywane badania do cyklu prac (np. Zakład Immunologii na Wydziale Biologii UW, Zakład Biochemii i Diagnostyki Laboratoryjnej w Collegium Medicum UKSW, Zakład Patologii Ogólnej na Wydziale Medycyny i Stomatologii PUM). Wykonywanie badań w różnych ośrodkach w pewnym stopniu bilansuje brak stażu naukowego. Jednocześnie dotychczasowe, udokumentowane publikacjami, współprace mogą ułatwić organizację stażu w przyszłości.

5. Wniosek końcowy

Osiągnięcie podlegające ocenie składa się z cyklu 7 prac oryginalnych oraz 2 patentów. Prace układają się w logiczną całość: od syntezy nowych pochodnych i badania ich aktywności przeciwdrobnoustrojowej, przez syntezę i badanie aktywności cytotoksycznej po rozbudowane badania wyselekcjonowanych związków w kierunku aktywności przeciwnowotworowej. Ukoronowaniem cyklu jest praca H6 opisująca bardzo obiecujące wyniki *in vivo* w modelu mysim dla związku BM7. Analiza przedstawionych dokumentów wskazuje na wysoką aktywność publikacyjną i dotyczącą ochrony własności intelektualnej (3 patenty i jedno zgłoszenie patentowe) jak na ten etap kariery naukowej, satysfakcjonującą działalność dydaktyczną oraz umiarkowane zaangażowanie w samodoskonalenie i działalność naukową inną niż publikacyjna. Dorobek publikacyjny jest bogaty, z upływem lat prace są coraz bardziej dojrzałe i publikowane w coraz lepszych czasopismach. Na podkreślenie zasługuje staranność w przygotowaniu prac do publikacji oraz cierpliwość i konsekwencja w realizowaniu wieloletniego programu badań przy ograniczonym finasowaniu grantowym. Prace są interdyscyplinarne i wykonywane we współpracy z różnymi jednostkami naukowymi, w zdecydowanej większości krajowymi. Osiągnięcie naukowe **dr n. farm. Marioli Barbary Napiórkowskiej przedstawione do oceny stanowi istotny wkład w rozwój dyscypliny i odpowiada wymaganiom** określonym w art. 219 ust. 1 pkt. 2 i 3 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1668 z późn. zm.).

Po zapoznaniu się z przedstawionym dorobkiem naukowym i zawodowym, popieram wniosek o nadanie dr Marioli Barbarze Napiórkowskiej stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauk farmaceutycznych.

28.04.2026