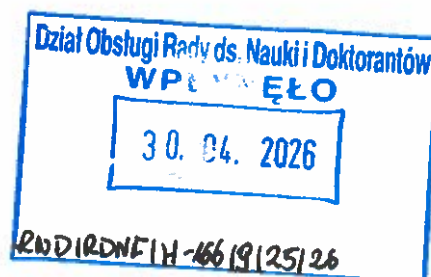


Warszawa, 27.04.2026

Prof. dr hab. Jarosław Jaźwiński
Instytut Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk
01-224 Warszawa
ul. Kasprzaka 44/52



**Recenzja pracy habilitacyjnej dr n. farm. Marioli Barbary Napiórkowskiej
„Synteza i aktywność biologiczna wybranych pochodnych benzofuranów”**

Opinia o dr Marioli Napiórkowskiej i jej działalności naukowej

Opinia została przygotowana na podstawie załączonych dokumentów:

1. Wniosek przewodni
2. Kopia dyplomu doktorskiego
3. Autoreferat
4. Wykaz osiągnięć naukowych
5. Analiza bibliometryczna publikacji
6. Oświadczenie o wkładzie merytorycznym
7. Kopie publikacji (7 pozycji)

Mariola Napiórkowska uzyskała dyplom magistra nauk chemicznych w Uniwersytecie Warszawskim, na Wydziale Chemii, w Pracowni Peptydów, w 1999 roku. Praca magisterska była zatytułowana „Próby otrzymania pochodnych agmatyny”, a promotorem był prof. dr hab. Jan Izdebski. Wynikiem pracy było otrzymanie dwóch nowych pochodnych agmatyny, które mogły być wykorzystane jako substraty do syntezy peptydów.

W tym samym roku mgr Napiórkowska podjęła pracę na stanowisku asystenta w Katedrze i Zakładzie Chemii Medycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, i rozpoczęła badania dotyczące syntezy aminoalkilowych pochodnych wybranych dikarboksyimidów o

działaniu ukierunkowanym na układ nerwowy. Wynikiem prac była synteza oraz analiza strukturalna 80 związków. Badania te stały się podstawą rozprawy doktorskiej zatytułowanej „Synteza N-podstawionych pochodnych wybranych izoindoli o spodziewanym działaniu farmakologicznym”, której promotorem był prof. dr hab. Jerzy Kossakowski. Stopień doktora nauk farmaceutycznych mgr Napiórkowska uzyskała w 2005 roku. Wyniki uzyskane w ramach realizacji doktoratu były tematem trzech publikacji (*Acta Polon. Pharm. – Drug Research*) i szesnastu komunikatów konferencyjnych, w tym dwóch na konferencjach zagranicznych (Węgry, Hiszpania). W ramach podnoszenia kompetencji zawodowych dr Napiórkowska ukończyła kurs pedagogiczny (czerwiec 2004) dla nauczycieli akademickich Akademii Medycznej w Warszawie (obecnie WUM). Dodatkowo, w 2011 roku dr Napiórkowska uzyskała dyplom ukończenia studiów podyplomowych w zakresie prowadzenia i monitorowania badań klinicznych w Akademii Leona Koźmińskiego w Warszawie, co okaże się bardzo pomocne w późniejszej działalności naukowej habilitantki. Od 1999 dr Napiórkowska jest związana z Katedrą i Zakładem Chemii Medycznej, I Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego (dawniej Akademii Medycznej) w Warszawie, gdzie pracowała na stanowisku asystenta, potem jako specjalista chemik, wykładowca, starszy wykładowca i adiunkt.

Po uzyskaniu stopnia doktora nauk farmaceutycznych w roku 2005, dr Napiórkowska kontynuowała pracę naukową w dwóch obszarach: prowadziła badania nad N-podstawionymi pochodnymi dikarboksyimidów o potencjalnej aktywności biologicznej, oraz poszukiwała aktywnych pochodnych w grupie benzofuranów. Prace polegały na planowaniu i przeprowadzaniu syntez oraz koordynacji badań biologicznych wybranych pochodnych. Wyniki badań dotyczących benzofuranów stanowią osiągnięcie naukowe będące podstawą habilitacji.

W grupie dikarboksyimidów prace dotyczyły N-arylo- i heteroaryloperazynowych pochodnych, które zostały zbadane jako ligandy receptorów serotoninowych, oraz pochodnych N-alkiloaminowych, zbadanych pod kątem aktywności przeciwbakteryjnej. Dalsze prace pozwoliły na stworzenie biblioteki 27 pochodnych dikarboksyimidów, które zbadano pod kątem aktywności cytotoksycznej wobec różnych typów komórek białaczkowych. Analiza zależności struktura-aktywność pozwoliła na zrozumienie wpływu modyfikacji strukturalnych na aktywność i mechanizm działania badanych grup związków. W wyniku przeprowadzonych badań cytotoksyczności, wyselekcjonowano najbardziej aktywne związki jako potencjalne nowe leki przeciwbiałaczkowe. W kolejnym etapie badań przeprowadzono analizę mechanizmu ich działania przeciwnowotworowego na poziomie molekularnym. Dla jednego z najbardziej efektywnych dikarboksyimidów, wykazano wysoką aktywność wobec hematopoetycznych

komórek macierzystych krwi (komórki inicjujące nowotworzenie), uzyskiwanych bezpośrednio od pacjentów z białaczką. Dodatkowo wykazano także wysoką aktywność wobec komórek białaczkowych z opornością wielolekową.

Dr Napiórkowska brała udział w dwóch projektach naukowych. Pierwszy to projekt własny WUM (2008-2009, „Synteza halogenopochodnych podstawionych benzo[b]furanów o potencjalnej aktywności biologicznej”) oraz projekt NCN przyznany w ramach OPUS 8 (2015-2021, "Nowe leki przeciwbiałaczkowe - zaawansowane badania przedkliniczne”, badania w ramach konsorcjum naukowego). W obu projektach dr Napiórkowska była kierownikiem i wykonawcą.

Dr Napiórkowska współpracuje z dziewięcioma zespołami w Polsce i trzema ośrodkami zagranicznymi (Włochy, Chile, USA). Współprace dotyczą badań krystalograficznych otrzymanych związków (trzy współprace), oraz badań biologicznych (aktywności przeciwdrobnoustrojowe, aktywności przeciwnowotworowe, badania cytotoksyczności przeciwaproliferacyjnej i przeciwwirusowej cytotoksycznej, przeciwaproliferacyjnej i przeciwwirusowej neuroprotektoryjnej). Za swą działalność naukową otrzymała 11 nagród naukowych JM Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (w latach 2001 – 2023), ponadto została odznaczona przez Prezydenta Rzeczypospolitej Polskiej Brązowym Krzyżem Zasługi (2010), oraz otrzymała nagrodę indywidualną dydaktyczną drugiego stopnia (2012). Do działalności na rzecz środowiska naukowego można zaliczyć funkcję kierownika Komisji Egzaminacyjnej Uczelnianego Egzaminu Wstępnego (2016), oraz członkostwo w Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z grupy niesamodzielných pracowników naukowych. Od 2022 roku habilitantka jest recenzentką prac oryginalnych i poglądowych składanych do publikacji w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym: *Life, International Journal of Molecular Science, Molecules, Membranes, Cancers*. Do działalności o podobnym charakterze można zaliczyć recenzje 6 prac magisterskich wykonanych w WUM. W ramach działalności dydaktycznej prowadziła zajęcia ćwiczeniowe, seminaryjne i wykładowe dla studentów Wydziału Lekarskiego (1999 – 2014), pełniła funkcję przedstawiciela Katedry i Zakładu Chemii Medycznej na posiedzeniach Rady Pedagogicznej Wydziału Lekarsko-Dentystycznego (2010-2012), brała udział w tygodniowym zagranicznym wyjeździe dydaktycznym w ramach programu ERASMUS+ (Włochy), oraz prowadziła wykłady z chemii na kursach przygotowawczych do egzaminu maturalnego (od 2001). W życiorysie naukowym brakuje mi jednej pozycji, mianowicie stażu zagranicznego po uzyskaniu stopnia doktora („postdoc”), który jest zwyczajową praktyką w środowisku naukowym.

Dr Napiórkowska jest współautorką 43 publikacji, z czego 41 po uzyskaniu stopnia doktora. Siedem z tych publikacji zostało wydzielonych jako osiągnięcie naukowe. Sumaryczny

Impact Factor wszystkich publikacji wg listy Journal Citation Reports JCR zgodnie z rokiem opublikowania wynosi 103.287 (2421 pkt według MEiN). Prace te były cytowane 196 razy wg bazy Web of Science (bez autocytowań), a 222 razy wg Scopus. Index Hirscha (02.09.2025) wynosi 9. Dr Napiórkowska jest współautorką 39 doniesień/komunikatów prezentowanych na zjazdach międzynarodowych lub krajowych, jak również współautorką trzech patentów.

Ocena osiągnięcia naukowego pt.

Synteza i aktywność biologiczna wybranych pochodnych benzofuranów

Opis osiągnięcia naukowego liczy 31 stron i dotyczy syntezy, identyfikacji i badań aktywności biologicznej pochodnych benzofuranu, ze szczególnym uwzględnieniem pochodnych halogenowych. Osiągnięcie naukowe jest podsumowaniem blisko 15 lat poszukiwań (pierwsza publikacja wchodząca w skład osiągnięcia ukazała się w 2010 roku).

Opis osiągnięcia rozpoczyna się od szczegółowego opisu badań dostępnych w literaturze, na których podstawie habilitantka wyselekcjonowała wyjściowe związki do dalszych prac. Wyniki literaturowe sugerowały, że istotnym elementem zwiększającym aktywność biologiczną jest atom chlorowca w cząsteczce. Pierwszym etapem pracy było zaprojektowanie i synteza pochodnych kwasu 6-acetylo-5-hydroksy-2-metylo-1-benzofurano-3-karboksylowego. Wynikiem prac było uzyskanie siedmiu pochodnych, w tym pięciu halogenopochodnych, których aktywność zbadano *in vitro* na standardowych szczepach bakterii Gram-dodatnich, Gram-ujemnych oraz grzybach. Badania wykazały umiarkowaną i słabą aktywność mikrobiologiczną, ale pozwoliły na wyciągnięcie ogólnych wniosków: brak atomu chlorowca w cząsteczce związany jest z brakiem aktywności, a związki zawierające dwa atomy chlorowca wykazują wyższą aktywność niż związek monohalogenowy.

Kontynuacją badań była synteza pochodnych chlorowcowych (Cl, Br) kwasu 5-hydroksy-2-metylo-1-benzofurano-3-karboksylowego, która doprowadziła do uzyskania dwunastu nowych pochodnych. Wszystkie halogenopochodne zostały przetestowane *in vitro* na czterech szczepach bakterii: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Stenotrophomonas maltophilia* oraz *Candida albicans*. Pomimo że badane związki zawierały atom halogenu żaden z nich nie wykazał działania antybakteryjnego w przeprowadzonych testach. W kolejnej części pracy habilitantka zastosowała jako substancję wyjściową 1,1'-(5,6-dimetoksy-3-metylo-1-benzofuran-2,7-dylo)dietanon, i wprowadziła do cząsteczki fragment arylo/heteroarylopiperyminy. Dalsze prace syntetyczne dotyczyły otrzymania analogów związków wiodących o zwiększonej rozpuszczalności w wodzie

oraz biodostępności, a także zróżnicowanej aktywności cytotoksycznej, zależnej od wprowadzonych modyfikacji strukturalnych.

W dalszej części opisu osiągnięcia habilitantka zamieściła wyniki szczegółowych badań aktywności antynowotworowej badanych związków (ten fragment, ze względu na ilość detali, jest trudny do zwięzłego przedstawienia). Na końcu opisu badań własnych habilitantka zamieściła podsumowanie, w którym wymienia wyjściowe związki użyte do syntezy, opisuje wyniki badań biologicznych i antynowotworowej aktywności związków, oraz analizuje prawdopodobny mechanizm ich działania. Opis zakończony jest listą literatury, liczącej 111 pozycji.

Badania aktywności biologicznej pozwoliły na wyselekcjonowanie związków wiodących o wysokim potencjale przeciwnowotworowym, szczególnie względem komórek białaczki, jednocześnie wykazujących brak toksyczności względem komórek zdrowych. Badania wykazały również, że podstawowym elementem strukturalnym, decydującym o aktywności biologicznej benzofuranów, jest wprowadzenie atomu halogenu do podstawnika alkilowego i/lub acetylowego. Zidentyfikowano potencjał cytotoksyczny wybranych halogenopochodnych benzofuranów wobec szerokiego panelu komórek nowotworowych, przy czym najlepsze wyniki uzyskano w liniach komórkowych raka piersi oraz wątroby. W szczególności wykazano największą wrażliwość komórek nowotworowych białaczki K562 na działanie halogenopochodnych benzofuranów. Udowodniono również skuteczność pochodnej oznaczonej w autoreferacie **1a** (ester metylowy kwasu 6-acetylo-5-hydrokso-2-metylo-1-benzofurano-3-karboksyłowego, zawierający dwa atomy bromu, w grupie acetylowej i pierścieniu fenyłowym w pozycji 4) jako środka przeciwnowotworowego zarówno w mysim modelu przewlekłej białaczki szpikowej *in vivo*, jak i w badaniach *in vitro* na ludzkich liniach komórek nowotworowych, oraz wykazano, że aktywność przeciwnowotworowa pochodnej **1a** jest związana z generowaniem wolnych rodników, obniżaniem poziomu IL-6, zatrzymaniem cyklu komórkowego oraz hamowaniem polimeryzacji tubulin.

Osiągnięcie naukowe udokumentowane jest siedmioma publikacjami o zasięgu międzynarodowym, w Acta Poloniae Pharmaceutica Drug Research (IF 0.665), Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (IF 2.722), European Journal of Pharmacology (IF 4.7), International Journal of Molecular Sciences (dwie prace, IF = 4.9), Molecules (dwie prace, IF 1.988/3.267 – IF różne, bo prace różnią się datą publikacji). Publikacje mają wielu autorów; w każdej z nich dr Napiórkowska jest autorem korespondencyjnym (w starszych publikacjach używa nazwiska panińskiego Krawiecka). Oświadczenia autorów są dołączone do dokumentacji). Osiągnięcie naukowe są przedmiotem dwóch patentów Europejskiego Urzędu Patentowego, i dotyczą chlorowcowych pochodnych benzofuranów.

Osiągnięcie naukowe dr Napiórkowskiej należy ocenić wysoko. W badaniach wykonanych przez habilitantkę można wyróżnić dwie dziedziny: pierwsza to synteza organiczna: synteza związków, ich wydzielanie, oczyszczanie i identyfikacja struktury przy pomocy metod spektroskopowych i krystalografii. Wybór wyjściowych związków do syntezy pochodnych był gruntownie uzasadniony analizą literatury. Drugi obszar to badania biologiczne (sprawdzanie aktywności bakteriostatycznej, cytostatycznej, antynowotworowej). Badania, co podkreśla sama habilitantka, miały charakter interdyscyplinarny. Wynikiem prac syntetycznych było stworzenie biblioteki związków (50 związków). Należy zaznaczyć, że otrzymane związki nie zawsze spełniają oczekiwania - pomimo przewidywań uzasadnionych doniesieniami literaturowymi otrzymany związek może okazać się biologicznie nieaktywny (sytuacja częsta w poszukiwaniu nowych leków).

Znaczną część osiągnięcia naukowego stanowią badania aktywności biologicznej. Wyniki pozwoliły na planowanie kolejnych etapów badań (należy zauważyć, że habilitantka wykorzystwała kolejno trzy związki wyjściowe). Co bardzo istotne, badania doprowadziły do wyselekcjonowania obiecujących związków wykazujących aktywność antynowotworową, co było dobrym sprawdzianem kierunku badań obranych przez dr Napiórkowską. Wyniki badań są istotnym wkładem do farmacji i medycyny, i dotyczą problemów bardzo istotnych i ważnych z praktycznego i społecznego punktu widzenia.

Podsumowanie

Dr Mariola Napiórkowska ma znaczący dorobek publikacyjny (43 publikacje i jedna praca pogładowa, w tym 35 prac w czasopismach znajdujących się na liście Journal Citation Reports). W 15 pracach była autorem pierwszym i/lub korespondencyjnym. 41 prac zostało opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora nauk farmaceutycznych. Habilitantka była również współautorką 39 doniesień lub komunikatów prezentowanych na zjazdach międzynarodowych i krajowych, jak również współautorką trzech patentów. Dr Napiórkowska wykazała się również działalnością dydaktyczną i organizacyjną na rzecz uczelni. Badania naukowe habilitantka prowadziła w dwóch dziedzinach: kontynuowała badania nad N-podstawionymi pochodnymi dikarboksymidów o potencjalnej aktywności biologicznej, oraz poszukiwała aktywnych pochodnych w grupie benzofuranów. Wyniki uzyskane w tej ostatniej dziedzinie weszły w skład osiągnięcia naukowego, które jest udokumentowane siedmioma publikacjami w czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Aktywność naukowa dr Napiórkowskiej została doceniona przez uczelnię (11 nagród naukowych JM Repektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego). Do negatywnych stron życiorysu naukowego zaliczyłbym brak dłuższego stażu zagranicznego zwyczajowo odbywanego po uzyskaniu stopnia

doktora (zgodnie z ustawą nie jest to warunek niezbędny w postępowaniu habilitacyjnym), oraz tendencja do publikacji wyników badań w czasopismach o zasięgu międzynarodowym, ale o niskim IF (dotyczy to całości dorobku naukowego habilitantki, nie prac przedstawionych jako osiągnięcie naukowe).

Badania dr Napiórkowskiej wnoszą istotny wkład do farmacji i medycyny. Otrzymanie biblioteki ok. 50 związków o potencjalnej aktywności biologicznej, i dalsze badania doprowadziły do wyselekcjonowania związków o aktywności antynowotworowej, co jest ważnym potwierdzeniem słuszności kierunku badań obranych przez habilitantkę. Należy podkreślić ważność badań podjętych przez dr Napiórkowską, dla farmacji, medycyny i społeczeństwa. Z przedstawionych materiałów wynika, że dr Napiórkowska zamierza kontynuować badania o podobnej tematyce.

Uważam, że dr Mariola Napiórkowska spełnia wszelkie ustawowe warunki określone 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.) i wnioskuje do Rady Dyscypliny Nauk Farmaceutycznych o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

M. J. Zawisła

