

Kraków, 03.12.2021

Prof. dr hab. Marcin Kołaczkowski
Zakład Chemii Leków, Katedra Chemii Farmaceutycznej
Wydział Farmaceutyczny
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

RECENZJA

osiągnięć naukowych oraz aktywności naukowej dr. n. farm. Teresy Żolek, adiunkta w Zakładzie Chemii Organicznej Wydziału Farmaceutycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, przygotowana na zlecenie Rady Dyscypliny Nauk Farmaceutycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

Recenzja została opracowana w oparciu o art. 219 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. (z późn. zm.) dotyczący oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

Dane biograficzne

Pani Teresa Żolek ukończyła studia na kierunku fizyka na Wydziale Fizyki Uniwersytetu Warszawskiego, gdzie w roku 1999 uzyskała tytuł zawodowy magistra, na podstawie pracy „Badanie oddziaływań podwójnie interkalujących antracyklin z DNA metodami modelowania molekularnego” (promotor prof. dr hab. Bogdan Lesyng).

W latach 1999-2003 mgr Teresa Żolek pracowała na stanowisku asystenta w Zakładzie Chemii Fizycznej Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. W roku 2003 rozpoczęła pracę w Zakładzie Chemii Organicznej tego samego Wydziału, początkowo na stanowisku asystenta, a po uzyskaniu w 2008 roku stopnia doktora, na stanowisku adiunkta, którą kontynuuje do chwili obecnej.

Stopień doktora nauk farmaceutycznych mgr Teresa Żolek uzyskała w 2008 roku, decyzją Rady Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, na podstawie rozprawy zatytułowanej „Badanie oddziaływań analogów pentamidyny z DNA oraz poszukiwanie modeli CoMFA dla układów z 1-alkilo4-arylopiperazyną metodami modelowania molekularnego”. Promotorem rozprawy była prof. dr hab. Dorota Maciejewska.

Ocena osiągnięć naukowych będących podstawą ubiegania się o stopień doktora habilitowanego

Dnia 9 marca 2021 roku, wszczęte zostało postępowanie habilitacyjne dr Teresy Żolek, w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauk farmaceutycznych. Jako podstawę ubiegania się o stopień doktora habilitowanego, dr Teresa Żolek przedstawiła osiągnięcie naukowe p.t. „Symulacje oddziaływań małych cząsteczek z celami molekularnymi oraz analiza lekopodobieństwa: od substancji o potencjale terapeutycznym do wdrukowanych polimerów”, wraz z wymaganą dokumentacją. Na podstawie załączonego autoreferatu można stwierdzić, że podstawowe osiągnięcie Habilitantki stanowi 7 publikacji oryginalnych, opublikowanych w latach 2011-2020, w których Habilitantka jest pierwszym autorem.

Zgodnie z art. 219 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. (z późn. zm.) stopień doktora habilitowanego nadaje się osobie, która:

- 1) posiada stopień doktora;
- 2) posiada w dorobku osiągnięcia naukowe (...), stanowiące znaczący wkład w rozwój określonej dyscypliny, w tym co najmniej:
(...)
b) 1 cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych opublikowanych w czasopiśmie naukowym (...)
(...)
- 3) wykazuje się istotną aktywnością naukową (...) realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej (...), w szczególności zagranicznej.

O ile spełnienie przez Habilitantkę przesłanki 1 nie ulega wątpliwości, to w mojej opinii przesłanka 2 nie została spełniona z dwóch powodów. A to nie został spełniony warunek posiadania cyklu powiązanych tematycznie publikacji, a także warunek znaczącego wkładu osiągnięć naukowych Habilitantki w rozwój dyscypliny, w tym wypadku nauk farmaceutycznych.

W pierwszej kolejności, rozwijając problem braku powiązania tematycznego prac „wytypowanych” jako osiągnięcie habilitacyjne, należy podkreślić, że ponad wszelką wątpliwość, nie stanowią one cyklu prac rozwijających wiedzę na temat jakiegoś określonego zagadnienia, ale stanowią zbiór prac, dotyczących 4 różnych zagadnień. Prace H1 i H2 dotyczą modelowania oddziaływań analogów pentamidyny, bądź to z fragmentami DNA, jako substancji hamujących aktywność *Pneumocystis jirovecii* (H1), bądź to kanałem hERG (H2), prace H3-H5 opisują różne aspekty przewidywania wybranych właściwości ADMET dla pochodnych kumaryny (zarówno jako substancji o aktywności cytotoksycznej (H3), jak i będących ligandami receptorów serotoninowych, o potencjalnej aktywności psychotropowej (H4, H5)), praca H6 dotyczy oddziaływań związków bis-indolowych z o potencjalnej aktywności przeciwnowotworowej z EGRF, a praca H7, dotyczy zastosowania modelowania molekularnego w projektowaniu polimeru imprintowanego, o potencjalnej użyteczności w biolanalizie. Te 4 kierunki tematyczne nie są ze sobą w żaden sposób powiązane, a wyniki uzyskiwane w poszczególnych grupach prac (H1 i H2 vs. H3-H5 vs. H6 vs. H7) nie stanowią nawzajem dla siebie ani punktu wyjścia, ani kontynuacji, ani uzupełnienia.

Nie można również podzielić ewentualnego poglądu, że za powiązanie tematyczne można uznać fakt, iż wszystkie prace dotyczą modelowania molekularnego. Prace te są w pewien sposób powiązane metodycznie, ale nie tematycznie. Podobnie, nie można uznać, że powiązaniem tematycznym byłoby samo zastosowanie syntezy chemicznej w pracach dotyczących otrzymywania związków chemicznych, o zupełnie różnej strukturze i zastosowaniu terapeutycznym.

Modelowanie molekularne jest szerokim obszarem prac badawczych, o charakterze teoretycznym i w tym właśnie obszarze mieszczą się kwalifikacje zawodowe Habilitantki. Nie dziwi więc fakt, iż właśnie modelowania molekularnego dotyczą badania, które prowadzi Ona we współpracy z innymi naukowcami. Od blisko 50 lat

modelowanie molekularne, stopniowo rozwijane, zarówno dzięki pojawianiu się coraz szybszych komputerów, jak i nowych metod i wykorzystującego je oprogramowania, jest stosowane we wspomaganiu prac eksperymentalnych. Ostatnie dekady przynoszą coraz doskonalsze narzędzia, umożliwiające skuteczne zastosowanie modelowania molekularnego we wsparciu prac nad nowymi substancjami o potencjalnej aktywności terapeutycznej. W literaturze można również znaleźć wiele publikacji opisujących nowe metody i podejścia do modelowania wybranych aspektów badawczych, a także systematycznie i krytycznie oceniających adekwatność i wydajność tych metod. Można wtedy mówić o publikacjach „o metodzie”. W takim przypadku, niejednokrotnie na dalszy plan schodzi przedmiot modelowania, a założenia i konkluzje dotyczą ściśle określonych aspektów metodologicznych. Co więcej, w przypadku publikacji opisujących wybraną metodę, różnorodność traktowanych nią obiektów, może wręcz być odebrana *in plus*, wskazując na uniwersalność metody.

Należy jednak w tym miejscu stanowczo stwierdzić, iż prace H1-H7 nie mają takiego charakteru. Nie opisują one nowej metody modelowania molekularnego, ani też nie dokonują systematycznej oceny wybranej metody w określonym zastosowaniu, w porównaniu z innymi metodami. W ocenianych pracach, Habilitantka zastosowała wybrane dostępne techniki modelowania molekularnego, działając zgodnie ze sztuką. Wykorzystywała odpowiednie metody, znane w stanie techniki, w celu symulowania wybranych właściwości, różnych w zależności od szczegółowej tematyki pracy. Innymi słowy, nie jest to habilitacja „o metodzie”, a zbiór prac, w których różne metody modelowania zostały zastosowane, dla realizacji różnych, niepowiązanych ze sobą celów szczegółowych. Potwierdza to postawioną tezę o **braku powiązania tematycznego** ocenianych prac.

Powiązanie prac habilitacyjnych nie może również realizować się jedynie na poziomie tematu, nadanego zbiorowi artykułów przez habilitanta, ale musi wynikać z ich zawartości. Jak zaznacza Rada Doskonałości Naukowej w swym poradniku „Postępowania dotyczące nadawania stopnia doktora habilitowanego” (aktualizacja 20 maja 2021), „potwierdzenie istnienia cyklu jest możliwe, gdy poszczególne publikacje, zebrane w jedną całość, wskazują na oryginalne rozwiązanie problemu naukowego”, „wykazanie istnienia cyklu (...) nie powinno sprowadzać się do podjęcia przez recenzenta pracy koncepcyjnej”, a „istnienie cyklu zakłada co do zasady świadomość jego tworzenia, podobnie jak w odniesieniu do rozprawy doktorskiej czy uprzednio habilitacyjnej”. Wreszcie „Udowodnienie „powiązania tematycznego” wskazanego cyklu spoczywa na osobie ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego”. W świetle tych szczegółowych interpretacji, nader wyraźnie widać, że przedłożony przez Kandydatkę materiał nie spełnia definicji cyklu. Świadczy o tym nie tylko omówiony wcześniej brak powiązania tematycznego, ale także istotnie zaburzona kolejność publikacji w zbiorze, względem chronologii ich ukazywania się. Najbardziej jaskrawym jest fakt umieszczenia najwcześniej opracowanej publikacji jako ostatniej w „cyklu”...

RDN wskazuje w poradniku również jasno, że „od powiązanego tematycznie cyklu publikacji należałoby oczekiwać, że jest on aktualny i uwzględnia stan wiedzy na dzień rozpoczęcia postępowania”. Tymczasem przedłożony przez Habilitantkę autoreferat, będący przewodnikiem po „cyklu” opatrzony jest spisem literatury, w którym publikacje z ostatnich 5 lat stanowią poniżej 10%, co może budzić wątpliwości co do aktualności stanu wiedzy, na którym opiera się Habilitantka. W pewnym miejscu autoreferatu Habilitantka pisze: „Warto wspomnieć, że w ostatnich latach CADD stało się istotnym elementem w pracach nad każdym nowym lekiem.” Po czym przywołane zostają jedynie trzy leki, które zostały opatentowane w latach 1974-1996...

Ustawa wymaga również jednoznacznie, aby oceniane osiągnięcia wносиły istotny wkład w rozwój dyscypliny, czyli w tym przypadku w rozwój nauk farmaceutycznych. Również w tym, kluczowym aspekcie można mieć poważne wątpliwości co do spełnienia niniejszego kryterium. Habilitantka w przedłożonych publikacjach dokonuje bowiem fragmentarycznego opisu wycinków rzeczywistości, w tym wypadku ograniczonego do

teoretycznego opisu wąskich grup związków, o zwykle umiarkowanej i co najistotniejsze, mało zróżnicowanej aktywności. Takie wyniki mają więc bardzo ograniczone możliwości uogólnienia, a co za tym idzie szerszego wykorzystania przez środowisko naukowe. Co więcej, z wyjątkiem publikacji H7, nie widać żeby otrzymane przez Habilitantkę wyniki zostały wykorzystane do dalszych badań nawet przez nią samą lub jej współpracowników. Uwagę zwraca fakt, że podejmowana przez Habilitantkę tematyka dotyczy w większości związków, którymi środowisko naukowe interesowało się dawno i jest realizowane głównie w układzie *post hoc*, czyli dla wybranych związków wcześniej otrzymanych i zbadanych eksperymentalnie, „dorabiane są” badania z zakresu modelowania. Zastanawiający jest również fakt, iż w przypadku żadnego z 4 podjętych tematów nie udało się utworzyć szerszego nurtu badawczego, który pozwoliłby na stworzenie prawdziwego cyklu publikacji powiązanych tematycznie, a w ramach którego w sposób konsekwentny przeprowadzono by wyczerpujące rozwiązanie jakiegoś problemu naukowego. Zamiast tego mamy do czynienia ze „sklejaniem” różnych przyczynkowych aktywności, realizowanych wokół różnych tematów. Zjawisko takie nie tylko wylamuje się z wymogów ustawowych, ale nie pozwala na wspomniane wyżej, systematyczne, wzajemnie uzupełniające się zgłębienie wybranego tematu, ograniczając tym samym możliwość istotnego wpływu na rozwój dyscypliny naukowej w jakimś obszarze. Przedmiotowe prace są również relatywnie ubogo cytowane przez środowisko naukowe, podobnie jak cały dorobek Habilitantki, co potwierdza iż nie wywarły one jak dotąd na tym środowisku istotnego wrażenia i wpływu na jego działalność naukową.

Pierwszym rodzajem aktywności własnej Kandydatki, w ramach wszystkich przedmiotowych prac, jest przewidywanie energii wiązania wybranych, nielicznych (4-14) związków do kilku różnych celów biologicznych (DNA, HERG, HSA, EGFR). Jest to uzyskiwane z zastosowaniem prawidłowej, acz nie najnowocześniejszej metodyki, która jest dobrze opisana w literaturze. Habilitantka nie dokonuje w tej metodyce istotnych modyfikacji własnych, nie stosuje niestandardowych rozwiązań, ani nie poucza odbiorcy na temat nowych czy wyjątkowych, nieoczywistych sposobów postępowania, które mogłyby przesądzać o ich wyjątkowości i stanowić wkład Habilitantki w rozwój stosowanych metod. Drobne raczej różnice metodyczne w zakresie modelowania własnego prezentowanego w różnych pracach, są wymuszone upływem czasu, w którym doszło do zmiany oprogramowania, a także jego rozwoju, zwiększeniu dostępności różnych opcji i modułów, które dawniej były niedostępne lub uboższe, a dziś są standardem (jak np. modele solwatacji). Wbrew jednak wielokrotnym twierdzeniom, zawartym szczególnie w autoreferacie, Kandydatka nie opracowuje nowej metodologii badawczej, ani nie proponuje nowego podejścia do rozwiązywania problemów badawczych. Nie opracowuje również nowych modeli matematycznych (teoretycznych). Zdecydowanie, za takowe nie można uznać bowiem uzyskiwania kompleksów białko-ligand, ani równań regresji dla od kilku do kilkunastu związków o przewidzianej vs. znanej aktywności. O ile sama metodyka modelowania nie budzi zastrzeżeń, o tyle krytycznie należy ocenić (jak już wyżej wspomniano) dobór badanych związków. Zbiory są wyjątkowo małe (4-14 związków), a co gorsza o bardzo mało zróżnicowanej aktywności, zwykle w obrębie jednego rzędu wielkości.

Drugim rodzajem aktywności podjętym przez Habilitantkę w pracach H2-H6 jest użycie programu ADMET Predictor do wygenerowania szeregu wartości, stanowiących przewidywane przez ten program bądź to parametry molekularne i fizykochemiczne, bądź to parametry farmakokinetyczne, czy toksykologiczne. Część z nich ma charakter liczbowy, a część słowny. Należy w tym miejscu podkreślić, że program ADMET Predictor działa na zasadzie „czarnej skrzynki”, to znaczy wykorzystuje nieujawnione użytkownikowi algorytmy, na podstawie których generowane są przewidywania, eliminując tym samym możliwość analizy kontekstu powstania takich a nie innych przewidywań, czy też przedyskutowania ich w opracowaniu naukowym. Program ten, po wprowadzeniu struktur związków w wybranym formacie (np. smiles lub sdf), po jednym kliknięciu generuje multum wartości. Dzieje się to bez jakiegokolwiek udziału operatora, w ułamku sekundy. Co do zasady, wartości tak przewidziane można wykorzystać np. do priorytetyzacji nowych struktur na etapie projektowania czy

wirtualnego przesiewu baz danych (przed zakupem lub syntezą). Mogą one służyć do wyczulenia na pewne możliwe problemy lub do nakierowania na zlecenie określonych badań eksperymentalnych, wyjaśniających dane ryzyko. Nie powinny być jednak wykorzystywane tak jak czyni to Habilitantka, czyli do szczegółowych dyskusji właściwości badanych związków, z dużą dozą pewności. Jest to również niewłaściwe w opracowaniu naukowym, w świetle braku wglądu w algorytmy zwracające wyniki. Stosowany przez Habilitantkę sposób dyskusji wyników uzyskanych przez program ADMET Predictor może przywodzić na myśl dyskusję wyników eksperymentalnych, gdyż w niektórych przypadkach pojawiają się sformułowania bardzo kategoryczne, jak np. w pracy H6, że badane związki „nie mogą być inhibitorami P-gp”. Dyskusje są bardzo szerokie, przy czym w zasadzie poza poinformowaniem czytelnika o treści uzyskanych wyników, nic dalej się nie dzieje. Wyniki te nie służą żadnym dalszym działaniom naukowym, z którymi mogłyby stworzyć logiczną całość. Pojedyncze z nich bywają częściowo skonfrontowane z danymi eksperymentalnymi (przewidywana blokada hERG w pracy H2, czy przewidywane pKa i wiązania z białkami osocza w pracach H4 i H5). Należy jednak zaznaczyć, że nie do końca jasny jest kontekst tych porównań. Nie wiadomo bowiem, czy oceniana jest jakość przewidywań programu ADMET Predictor w tych szczególnych przypadkach? Jeśli tak, to wielkość i różnorodność analizowanych zbiorów jest niedostateczna do wyciągnięcia jakichkolwiek ogólnych konkluzji. Co więcej, wyniki tych porównań są niespójne i nie do końca pokrywają się z konkluzjami przytaczanymi przez Kandydatkę. Na przykład, w publikacji H2, wg programu ADMET Predictor oceniane związki powinny cechować się mierzalną blokadą kanału hERG (pIC50 4.5-6.7). Potwierdza to dodatkowo przedstawiona poniżej analiza, oparta o dane z tabeli 4 publikacji H2 (przy założeniu, że wartość współczynnika Hilla $n=1$ oraz badane stężenie leku to 1 μM), która wskazuje na potencjalnie znacząca inhibicję prądu jonowego powstającego na poziomie tego kanału dla większości związków.

	pIC50		IC50 [μM]		% bloku z równania Hilla
1	4.874	1.3366E-05	13.36595517		7%
2	4.492	3.2211E-05	32.21068791		3%
3	5.684	2.0701E-06	2.070141349		33%
4	6.154	7.0146E-07	0.701455298		59%
5	6.366	4.3053E-07	0.43052661		70%
6	6.676	2.1086E-07	0.210862815		83%
7	6.414	3.8548E-07	0.385478358		72%
8	5.802	1.5776E-06	1.57761127		39%
9	6.078	8.356E-07	0.835603018		54%

Wyniki działania modelu QSAR nie znajdują więc potwierdzenia w wynikach przedstawionego w pracy eksperymentu elektrofizjologicznego. Tymczasem Habilitantka pisze, że „zgodnie z przewidywaniami wynikającymi z analiz teoretycznych, większość związków nie wykazała powinowactwa do kanału hERG”. Powstaje więc pytanie, czy Habilitantka rozumie wyniki zamieszczone we własnej publikacji? A jeśli tak, to dlaczego je nieprawidłowo interpretuje?

Niepokój budzą liczne błędy rzeczowe i dziwaczne sformułowania pojawiające się zarówno w treści prac, jak i w autoreferacie. Nie sposób tutaj przedyskutować wszystkie, ale poniżej zostaną przedstawione te najbardziej problematyczne.

Dla przykładu, Habilitantka wprowadza np. nieznany termin „biotoksyczności”. Czymże jest biotoksyczność i czym różni się od toksyczności (która z definicji oznacza działanie szkodliwe wobec organizmów żywych, a więc tworów biologicznych)? Jaki jest cel wprowadzania takich neologizmów?

Definiując zakres tematyczny przedstawianych prac i uzasadniając zapewne podjęcie czynności z zakresu modelowania molekularnego, Kandydatka pisze: „Dodatkowo rozważa ważny aspekt związany z modelowymi efektami farmakokinetycznymi (modele ADMET), czyli w tej dziedzinie nauk farmaceutycznych, w której badania eksperymentalne są bardzo kosztowne i dlatego trudno jest je uzyskać dla związków, które są potencjalnymi lekami, a nie substancjami leczniczymi”. Pomijając bardzo wątpliwą konstrukcję językową tego zdania, zawiera ono z gruntu nieprawdziwe twierdzenie, jakoby eksploracja ADMET była jakoś szczególnie bardziej kosztowna od innych kierunków w badaniach nad nowymi lekami i eksperymenty takie byłyby trudno osiągalne dla kandydatów na leki. **Otóż jest to nieprawda.** Szeroko pojęte badania ADMET są implementowane od najwcześniejszych etapów procesu odkrywania nowych leków i coraz szerzej kontynuowane na etapie ich rozwoju. Najpierw wykonuje się szereg oznaczeń ADMET in vitro, a następnie eksperymentów farmakokinetycznych in vivo (najpierw z użyciem zwierząt, potem z udziałem ludzi). Badania takie są w dzisiejszych czasach wymogiem i są szeroko implementowane w nowoczesnych projektach badawczych, także w środowisku akademickim. Ich dostępność ani koszt nie przekracza tych dla eksperymentów farmakodynamicznych. Pytanie więc dlaczego czytelnik jest wprowadzany w błąd?

W pewnym miejscu Habilitantka pisze o analizowanych pochodnych kumaryny : „Podczas analizy określiłam, że (...) są najbardziej prawdopodobnymi kandydatami na stymulanty (substancje psychoaktywne), chociaż ostateczny wynik może wymagać przeprowadzenia dalszych badań.” To zdanie jest nieakceptowalne na kilku poziomach. Po pierwsze ani w pracy H4, ani w pracy H5, które dotyczą poch. kumaryny o wcześniej zdefiniowanym potencjale do aktywności ośrodkowej, Habilitantka nie wykonała żadnych badań określających prawdopodobieństwo działania tych związków jako stymulanty. Takie stwierdzenie zwyczajnie wprowadza czytelnika w błąd, co do zakresu prac wykonanych przez Habilitantkę. Po drugie, stymulanty to ściśle określona podgrupa substancji psychoaktywnych, a nie ich synonim (co mógłby sugerować tak umieszczony tekst w nawiasie). Po trzecie, wynik nie może „wymagać przeprowadzenia badań”...

Dalej Habilitantka pisze: „W oparciu o analizę wizualną kompleksów ligand-białko wykazałam, że wprowadzenie podstawnika acetylowego do cząsteczki kumaryny zmniejsza toksyczność kardiologiczną w tej serii pochodnych kumaryny”. To zdanie jest wręcz trudne do skomentowania. Pewnym jest jednak, że nie da się wizualnie określić kardiotoxyczności, chyba że analizuje się kardiomiocyty pod mikroskopem, nie zaś grafiki symulowanych kompleksów ligand-białko.

I dalej: „Wykonane obliczenia i ich analiza dowiodły, że rezultaty uzyskane podczas modelowania molekularnego są zgodne z parametrami pIC50 uzyskanymi z matematycznego modelu kardiotoxyczności zaimplementowanego w programie ADMET PredictorTM, a to potwierdza, że opracowane zestawy modeli teoretycznych i opracowana metodologia rozszerzona o MD dają możliwość wstępnej oceny interakcji kandydatów na potencjalne leki z kanałem jonowym na różnych etapach jego rozwoju”. **Otóż stanowczo nie.** Z całą pewnością nie można stwierdzić, że uzyskanie nawet korelujących ze sobą w jakimś stopniu wyników dwoma różnymi metodami predykcyjnymi, daje możliwość oceny interakcji kandydatów na leki z kanałem jonowym, w znaczeniu realnej oceny takiego ryzyka. Byłoby to ewentualnie możliwe jedynie wtedy, gdyby na odpowiednio dużym i zróżnicowanym zestawie związków (wielokrotnie większym i wielokrotnie bardziej zróżnicowanym niż zastosowany) zweryfikować wartości przewidziane (nawet z użyciem jednego modelu), w oparciu o wartości eksperymentalne. Jednak korelowanie wyników dwóch predykcji, uzyskanych dwoma różnymi metodami, nie ma żadnego sensu i jest błędem metodycznym. Świadczy także o braku zrozumienia istoty rzeczy przez osobę formułującą taki postulat. Taka korelacja znalazła się niestety w artykule H3 (Fig.2) i przedstawia zestawienie przewidzianych przenikalności w modelu in vitro oraz in vivo. Wynik przenikalności w modelu in vitro (np. z wykorzystaniem linii MDCK) można wykorzystać do estymacji przenikalności w warunkach in vivo, ale w tym przypadku nie zostało to zrobione! Zaimplementowane w użytym programie modele in silico

mogą mieć wyższą lub niższą wartość predyktywną dla dwóch modelowanych punktów końcowych. Może się więc zdarzyć, że Papp jest przewidziane akceptowalnie dobrze, a niezależnie przewidziane Peff – poniżej progu akceptacji. Zestawianie przewidzianych Papp oraz Peff (albo jakichkolwiek innych punktów końcowych) w celu wyciągania wniosków na temat związków jest, jak wspomniano wcześniej, błędem metodycznym.

Należy także zauważyć, że przenikalność kwantyfikowana jest zawsze w $\text{cm/s} \times 10^{-n}$. Tymczasem w publikacji H3 wszędzie występuje zapis w $\text{cm/s} \times 10^n$. Brak „-” może być pomyłką drukarską (wielokrotną) jednak powinno to być poprawione na etapie korekty szczotki, gdyż jest to bardzo duży błąd merytoryczny.

W pracy H3, w kontekście wiązania z białkami osocza i erytrocytami, pojawia się również stwierdzenie „This suggests that the majority of compounds is free of erythrocyte metabolism and can efficiently reach the therapeutic targets.” Otóż, metabolizm enzymatyczny ksenobiotyków w erytrocytach może mieć pewne znaczenie dla wybranych leków, niemniej jednak jego rola jest znikoma i najczęściej zaniedbywalna w zestawieniu z metabolizmem w innych niż krew tkankach. W jaki sposób fakt „braku metabolizmu w erytrocytach”, nawet jeśli określony w prawidłowy sposób, wpływa na możliwość osiągnięcia celu terapeutycznego? W jaki sposób wiązanie z białkami wpływa na metabolizm w erytrocytach? Na podstawie jakiej zależności Autorka wyciąga podobny wniosek? Parametr BPR (*blood to plasma partition ratio*), który mógłby do tego służyć – ze względu na zaniedbywalną aktywność metaboliczną erytrocytów – służy do oceny dystrybucji, nie metabolizmu.

W publikacji H3 pojawia się też tabela zawierająca między innymi przewidziane dla kumaryny parametry farmakokinetyczne. Niestety, brak jest licznych informacji, które umożliwiłyby ich interpretację. Jaki system, algorytm, model został użyty do ich wyznaczenia? Jak liczono AUC i estymowano C_{max} dla kolumny „predicted”? Jak została przeprowadzona symulacja farmakokinetyczna pozwalająca na uzyskanie profilu stężenie-czas, który umożliwia estymację drugorzędowych parametrów PK? Dla jakiej dawki, krotności podań, liczby osobników przeprowadzono symulację? Wreszcie, jaki sens ma zamieszczenie takich wyników bez tych wszystkich informacji?

W odniesieniu do publikacji H4 Habilitantka pisze: „oceniając przebieg procesu przenikalności mogłam oszacować, że wszystkie analizowane pochodne 5-hydroksykumaryny przejawiają dobry transport przez błony biologiczne”. Niestety, nie sposób w publikacji H4 znaleźć jakiegokolwiek dane dotyczące analizy przebiegu procesu przenikania. Z całą pewnością nie można uznać za takowe odczytania wygenerowanych przez program przewidywanych wartości przenikalności Peff lub MDCK.

Nie można się zgodzić również z kolejnym stwierdzeniem: „Moim celem było opracowanie metodologii, która pozwoli wstępnie oszacować strukturę związków odpowiedzialnych za siłę wiązania z HSA.” Po pierwsze, należy zadać pytanie co w ogóle oznacza to zdanie? W jaki sposób związki mają być „odpowiedzialne za siłę wiązania”? Po drugie, Habilitantka w żadnej ze swych publikacji nie opracowuje „metodologii szacowania struktury związków”. Abstrahując od treści powyższego zdania, z całą pewnością dokowanie do wybranego fragmentu albuminy nie jest uznaną metodą szacowania wiązania leków z białkami osocza.

Kolejne opisy uzyskanych wyników są niemniej kontrowersyjne: „Na podstawie otrzymanych wyników ograniczając się na początku do znanej „reguły pięciu” mogłam wstępnie ustalić, że wszystkie badane struktury mają różny potencjał skutecznego przekroczenia BBB”. Pomijając aspekt językowy („wszystkie struktury mają różny potencjał”), należy stanowczo stwierdzić, że reguła pięciu nie służy do przewidywania penetracji przez barierę krew mózg, ponieważ nie w tym kontekście została sformułowana, a w kontekście szacowania wchłaniania z przewodu pokarmowego. Jest to więc błąd rzeczowy.

Dalej Habilitantka pisze „Ponadto szczególną uwagę zwróciłam na stałą dysocjacji protonów (pK_a), gdzie na podstawie wyznaczonych wartości pK_a dla analizowanych pochodnych kumaryny wykazałam, iż skrócenie

łańcucha butylowego do łańcucha propylowego obniża wartość pKa, która może mieć znaczący wpływ na ich aktywność biologiczną." O ile nie ulega wątpliwości, że poznanie wartości pKa dla związków jonizujących jest istotne, z uwagi na jej istotny wpływ na szereg właściwości, o tyle nie można uznać, że powyższe stwierdzenie stanowi ważki wniosek eksperymentów naukowych przeprowadzonych przez Habilitantkę. Jest to bowiem oczywiste, iż modyfikacja strukturalna, skutkująca zbliżeniem ugrupowań elektronoakceptorowych (takich jak hydroksykumaryna) do zasadowego atomu azotu, obniży jego zasadowość. Wnioski takie można wyciągnąć patrząc na strukturę związków, bez użycia jakiegokolwiek oprogramowania. Na marginesie należy dodać, że wbrew sugestii zawartej w autoreferacie, wartości wyznaczone eksperymentalnie przez współpracowników z Węgier nie korelują z wartościami obliczonymi przez program ADMET Predictor. Nie jest to z resztą dziwne, z uwagi na bardzo niskie zróżnicowanie pKa analizowanych związków, w zakresie jedynie do ok. 0,5 rzędu wielkości. Pomimo ogólnego podkreślenia istotności pKa dla aktywności biologicznej, ani w publikacji H5, ani w autoreferacie nie znalazły się jednak konkluzje jakie znaczenie mogą mieć zaobserwowane różnice w pKa.

Dalej znajdują się konkluzje (poczynione w oparciu o porównanie 3 związków!), że „obecność atomu F lub Cl w strukturze analizowanych pochodnych kumaryny zwiększa zdolność przenikania do OUN, podczas gdy obecność grupy cyjanowej sygnalizuje niekorzystny wpływ na penetrację BBB". Obserwacja ta nie jest opatrzona żadnym komentarzem, co do tego jaka może być tego przyczyna. Pojawia się za to sugestia iż jest to „cenną wskazówką do optymalizacji potencjalnych neuroleptyków". Tymczasem oczywistym jest, że grupa cyjanowa, w przeciwieństwie do atomów F czy Cl zwiększa polarność cząsteczki, która jak również powszechnie wiadomo, nie jest cechą pozytywnie korelująca z penetracją przez barierę krew-mózg (przynajmniej na drodze dyfuzji biernej transcelularnej). Oczywistym jest więc, że algorytm predykcyjny, w przypadku 55% wzrostu polarności (jak ma to miejsce dla analizowanych związków) raczej nie zasugeruje wzrostu penetracji przez BBB. Tyle tylko, że takie konkluzje nie są wynikiem badań przeprowadzonych przez Habilitantkę, ale podstawową wiedzą z zakresu chemii leków. Należy także zaznaczyć, że podstawienie grupy CN może mieć bardzo pozytywny wpływ na właściwości nowo projektowanych kandydatów na leki, także przeciwpsychotyczne czy przeciwdepresyjne, a to nasilając oddziaływania z celem biologicznym, a to modulując strukturę elektronową sąsiadujących ugrupowań, np. obniżając podatność na metabolizm, a to zwiększając polarność bardzo nisko polarnej cząsteczki, zwiększając tym samym jej rozpuszczalność, wcale nie szkodząc przenikalności. Wszystko zależy więc od kontekstu i powinno być każdorazowo analizowane w oparciu o wiedzę, a następnie weryfikowane eksperymentalnie. Ale nie może być uogólniane dla potencjalnych neuroleptyków w ogóle, dodatkowo na podstawie porównania prostych predykcji dla 3 związków...

W przeciwieństwie do tego co pisze Kandydatka, Glikoproteina P nie jest „wykorzystywana między innymi w układzie aktywnego transportu leków w kierunku przeciwnym, z mózgu do krwi". Glikoproteina P nie dopuszcza do przeniknięcia ksenobiotyków, między innymi do mózgu, wypompowując cząsteczki, które biernie wniknęły do komórek śródbłonna naczyniowego, z wnętrza tych komórek do krwioobiegu. Co więcej, niezrozumiała jest dalsza konkluzja, że jakoby przewidywana zdolność związków do blokady P-gp sprawia iż „można je uznać za obiecujące cząsteczki do dalszych badań". Jeśli celem badań nie jest np. poszukiwanie związków przełamujących oporność komórek nowotworowych lub bakteryjnych (a nie jest to kierunek w którym badane są przedmiotowe związki), to możliwość blokady P-gp uznawana jest raczej za właściwość niekorzystną, z uwagi na ryzyko generowania interakcji z innymi lekami (podobnie jak inhibicja CYP).

Jak już wcześniej wspomniano, bardzo szczegółowe i rozbudowane konkluzje, formułowane bezkrytycznie i opatrzone dużą dozą pewności, są w przypadku predykcji generowanych programem takim jak ADMET Predictor całkowicie nieuprawnione. Dla przykładu, Habilitantka pisze „Z kolei, w wyniku analizy parametrów opisujących toksyczność ustaliłam, że obecność podstawnika 2- fluorofenyłowego i 2-cyjanofenyłowego może wpływać na prawdopodobieństwo wystąpienia efektów ubocznych." Dlaczego? Bo taki wynik „wypłynął" dla tych pochodnych program ADMET Predictor? Czy to są ugrupowania toksykoformowe? Jaką wiedzę ma wynieść z takich sugestii np. naukowiec projektujący podobne związki? Że powinien wystrzegać się tych ugrupowań? Przecież występują one

w strukturze licznych leków, nie stwarzając żadnego ryzyka. Czy istnieje jakieś podejrzenie dlaczego miałyby być niekorzystne akurat w przypadku przedmiotowych pochodnych? Jaka jest wartość takich konkluzji?

Później następuje całkowicie niedorzeczna dyskusja wyników obliczeń i eksperymentów wiązania do HSA. Nie sposób ją tu całościowo analizować, ale szczególną uwagę zwraca zdanie: „Jedynie pochodna kumaryny z podstawnikiem 2-cyjanofenylowym jest silnie solwatowana przez cząsteczki wody obecne w kieszeni miejsca 1, co zapewnia jej optymalne wysokie powinowactwo do HSA.” Czy oznacza to, że wg Kandydatki optymalne jest wysokie powinowactwo do HSA? Gdyż wcześniej stwierdziła Ona, że „Another important property of a potential drug is its ability to bind to plasma proteins, which is in most cases considered as undesirable”. Jest to swoją drogą zdanie nieprawdziwe, jednak niekonsekwencja w wypowiedzaniu zdań (nawet niepoprawnych), w obrębie dyskusji jednego artykułu jest już całkowicie kuriozalna, ponieważ nie pozwala nawet poznać poglądu autora na dany temat.

W pracy H6 cel naukowy badań został sformułowany całkowicie niepoprawnie. Habilitantka pisze: „Moim celem było opracowanie teoretycznego modelu procesu hamowania, który może stanowić dobrą alternatywę do przewidywania możliwego hamowania EGFR przez pochodne 3,3'-ditio-bis-indoli, a w konsekwencji do przyszłej analizy związków z dwoma ugrupowaniami indolowymi w projektach farmaceutycznych”. Poza tym, że Habilitantka, wbrew uporczywym twierdzeniom, nie opracowuje „modelu procesu hamowania”, a jedynie modeluje wybrane oddziaływania ligand-receptor, to wyniki uzyskane dla bardzo wąskiej liczby bardzo mało zróżnicowanych strukturalnie i aktywnościowo związków, nie pozwalają w żadnym wypadku na uogólnienie dla szeroko zdefiniowanych „związków z dwoma ugrupowaniami indolowymi w projektach farmaceutycznych”. Takie oczekiwanie jest całkowicie nierealistyczne i przeczy aktualnemu stanowi wiedzy w zakresie możliwości uogólniania modeli matematycznych. W publikacji H6 komputerowe przewidywanie energii wiązania do rec. EGFR zostało bowiem przeprowadzone (i skorelowane z wynikami eksperymentalnymi) jedynie dla 10 związków i to o bardzo zbliżonej, umiarkowanej aktywności (w zakresie 1,5-5 μM). Korelację przewidzianej aktywności względem EGFR i aktywności na liniach komórkowych przeprowadzono raptem dla 4 związków (!), o bardzo słabej i również mało zróżnicowanej aktywności na liniach komórkowych. Podobnie, jedynie dla 4 związków, wygenerowano automatycznie zestaw parametrów fizykochemiczno-farmakokinetycznych z użyciem programu ADMET Predictor, nie porównując przy tym żadnych wartości z danymi eksperymentalnymi. Należy podkreślić, że podobnie jak w pozostałych publikacjach, są to bardzo małe zestawy związków, o wycinkowo reprezentowanym zakresie aktywności, co nie pozwala na uogólnianie wyników dla związków tak o innej strukturze, jak i o aktywności w innych zakresach (dużo aktywniejszych lub dużo mniej aktywnych).

Niepokojąca jest także dyskusja wyników wygenerowanych przez program ADMET Predictor, z uwagi na liczne niepoprawne sformułowania. Dyskutując bardzo wysokie współczynniki logP przewidziane dla niektórych związków Habilitantka pisze: „A very high lipophilic character (...) for compounds with halogen atoms (...) can be associated with the difficulties in transportation through the blood strain (...)”. Nie jest do końca jasne czym jest „blood strain”? Można jedynie przypuszczać, że chodziło o blood-brain barrier. A dalej „but the invented formulations should overcome the problem”. Akurat poprawa przenikania do CNS z uwagi na zbyt wysoką lipofilowość jest bodajże jednym z najtrudniejszych zadań do osiągnięcia drogą formulacji. Co więcej, wysoka lipofilowość rodzi bardzo wiele innych problemów, tu nie wymienionych, skąd tak duży nacisk kładziony jest na utrzymywanie relatywnie niskiej lipofilowości struktur wiodących. A więc nie jest to problem łatwy (czy w ogóle systematycznie możliwy) do rozwiązania na dalszym etapie rozwoju, co mogłaby sugerować takie sformułowanie.

Dalej, dyskutując skrajnie niską rozpuszczalność przewidzianą dla ocenianych związków (setne mikrogama na mililitr(!)) oraz dobrą przenikalność, Habilitantka pisze, że parametry te (rozpuszczalność) „in conjunction with the membrane permeability are satisfactory”. Stanowczo nie można się z tym zgodzić. Pomijając już wątpliwą sensowność tak szczegółowego analizowania wartości przewidzianych w ten sposób, tak niska rozpuszczalność, gdyby się potwierdziła, praktycznie dyskwalifikuje chemotyp, a z pewnością nie pozwoli na uzyskanie wysokich szybkości przenikania, z uwagi na brak możliwości wygenerowania odpowiednio wysokiego stężenia w roztworze po donorowej stronie membrany.

Nie do końca jasny jest też wybór wyników inhibicji akurat transportera OATP1B1, spośród wielu dostępnych w programie, szczególnie biorąc pod uwagę fakt, że tylko część badanych związków jest anionami, a transporterów, z którymi mogą teoretycznie wejść w interakcję jest bardzo wiele.

Zupełnie niejasne jest również zdanie „This compound has strong electronegative methoxy groups, which means it is cleared from intracellular space efficiently”. Wysoce elektroujemne grupy metoksyłowe mają przesądzać o skutecznym usuwaniu związku z przestrzeni wewnątrzkomórkowej? Być może chodzi o możliwą reakcję O-dealkilacji, ale nic takiego nie zostało napisane. Czy elektroujemność ma tu znaczenie jako taka? Przecież bardzo stabilne metabolicznie podstawniki fluorowe są jeszcze bardziej elektroujemne. Co więcej, dlaczego akurat z przestrzeni wewnątrzkomórkowej? A z zewnątrzkomórkowej nie?

Dalej pojawia się stwierdzenie „During Phase I the appropriate metabolites are formed by oxidation and hydroxylation reactions” co sugeruje że reakcje te zachodzą obok siebie, alternatywnie (spójnik i). Tymczasem przecież hydroksylacja to podstawowy rodzaj reakcji utleniania mediowanych przez enzymy fazy I.

Wreszcie, zupełnie niezrozumiała jest interpretacja przewidzianej przez ADMET Predictor maksymalnej dawki tolerowanej. Została ona przewidziana na bardzo niskim poziomie (< 3,16 mg/kg), co świadczy o przewidywanej wysokiej toksyczności analizowanych związków. Tymczasem Habilitantka pisze, że ta niska dawka tolerowana wskazuje na „active compounds but with the potential side effects”. Na jakiej podstawie niska dawka tolerowana ma świadczyć o tym że związki są aktywne??

Całość wieńczy konkluzja, że wszystkie 4 badane związki, także te ultralipofilowe, ultranierozpuszczalne i toksyczne w niskich dawkach „can potentially be interesting lead structures”... Pozostaje w tej sytuacji zadać pytanie co Habilitantka rozumie przez strukturę wiodącą?

Reasumując, wbrew temu co zostało napisane w podsumowaniu osiągnięć, w niniejszej pracy nie opracowano metodologii „do stworzenia wstępnego modelu matematycznego pozwalającego na oszacowanie powinowactwa (...)”, a jedynie przewidziano powinowactwo wybraną, stosowaną od dawna metodą, dla wąskiej grupy związków. Co więcej, nie „zaproponowano struktury wiodącej”, a jedynie automatycznie wygenerowano programem typu „czarna skrzynka” zestaw przewidzianych parametrów ADMET (dla 4 związków) i przedyskutowano je w sposób nie do końca poprawny.

Praca H7 jest relatywnie najmniej kontrowersyjna pod względem treściowym, ale najbardziej oderwana tematycznie od wszystkich pozostałych manuskryptów zaliczonych do głównego osiągnięcia habilitacyjnego.

Dla wszystkich publikacji przedstawione zostały wymagane oświadczenia współautorów, określające ich wkład w powstanie przedmiotowych prac, a których treść nie koliduje z deklaracjami wkładu Habilitantki, zawartymi w autoreferacie. Całościowo, zarówno deklaracje Habilitantki, jak i oświadczenia współautorów, potwierdzają dominującą rolę Habilitantki w powstaniu ocenianych publikacji, tym niemniej uwagę zwraca fakt, iż w 5/7 publikacjach, współtwórcą koncepcji pracy jest również prof. Dorota Maciejewska. Co więcej, Habilitantka nie jest samodzielnym autorem korespondującym w tych publikacjach. Odbiega to znacząco od standardów współcześnie realizowanych osiągnięć habilitacyjnych, również w rodzimym Zakładzie Habilitantki i mogą poddawać w wątpliwość Jej przygotowanie do pełnej samodzielności naukowej.

Reasumując, osiągnięcia naukowe mające stanowić podstawę habilitacji nie spełniają wymogów ustawowych w zakresie przesłanki 2. Nie stanowią one bowiem cyklu prac powiązanych tematycznie oraz nie wnoszą istotnego wkładu w rozwój dyscypliny nauk farmaceutycznych. Co więcej, liczne uchybienia, wyżej jedynie częściowo przytoczone, mogą wręcz wprowadzać w błąd niezorientowanego czytelnika, np. bardzo młodego naukowca, co uważam za nieakceptowalne na tym etapie rozwoju naukowego.

Ocena pozostałej aktywności naukowej

Dr T. Żolek jest współautorką łącznie 18 publikacji z bazy JCR, z których 4 ukazały się przed doktoratem, a 14 po doktoracie; 7 z nich zostało „wytypowane” jako istotne osiągnięcie naukowe, a kolejne 7 stanowią dorobek po doktoracie, niezaliczany do głównego osiągnięcia habilitacyjnego. Wszystkie te prace dotyczą modelowania molekularnego, zarówno samych związków małowcząsteczkowych i ich właściwości, jak i ich oddziaływań z wybranymi makromolekułami. Przed doktoratem, tematyka prac dotyczyła m. in. badania oddziaływań antracyklin z DNA, obliczania stałych przesłaniania do analizy widm NMR dla pochodnych kumaryny, szacowania powinowactwa długocząsteczkowych arylopiiperazyn do receptorów 5HT_{1A}, 5-HT_{2A} i alfa₁-adrenergicznych metodą CoMFA, czy też badania oddziaływań pochodnych pentamidyny z fragmentami DNA. Te dwa ostatnie tematy, stały się podstawą rozprawy doktorskiej dr T. Żolek. Po doktoracie, nowym tematem w który zaangażowała się Habilitantka, były badania obliczeniowe, wspomagające projektowanie nowych polimerów imprintowanych, tematyki realizowanej w Zakładzie Chemii Organicznej WUM, z wiodącą rolą dr hab. Piotra Lulińskiego. Z tej tematyki wywodzi się publikacja H7, wytypowana do osiągnięcia habilitacyjnego. Kolejnym tematem, realizowanym przez Habilitantkę po doktoracie, była analiza wybranych parametrów ADMET dla pochodnych kumaryny, otrzymywanych przez dr hab. Kingę Ostrowską. Z tematem tym związane są publikacje H3-H5. Dorobek notowany w bazie JCR uzupełnia publikacja poświęcona aspektom strukturalnym oddziaływań międzycząsteczkowych w stanie stałym, dla 1,4-dibenzylpiperazyn, zawierających grupy nitrylowe lub amidynowe. W ostatnim czasie ukazała się wieloautorska praca z udziałem Habilitantki, poświęcona budowie czujników chemicznych do oznaczania aripiprazolu, o wysokim współczynniku Impact Factor (10,257; 200 pkt.). Z aktywnością tą wiąże się także współautorstwo zgłoszenia patentowego do UPRP (wkład Habilitantki 5%) oraz nagroda na targach iENA'2018 w Norymberdze. Badania te prowadzone są we współpracy między innymi z naukowcami z Instytutu Chemii Fizycznej PAN, Wydziału Matematyki i Nauk Przyrodniczych UKSW i Instytutem Farmaceutycznym.

Habilitantka jest również współautorką 6 prac spoza bazy JCR. 5 z nich ukazało się przed doktoratem, obejmując 3 prace eksperymentalne, w których wkład dr T. Żolek polegał na wykonaniu obliczeń stałych przesłaniania do analizy widm NMR, 1 pracę eksperymentalną dotyczącą modelowania oddziaływań pochodnych pentamidyny z DNA oraz 1 pracę przeglądową na temat roli flawonoidów w kontekście oksydacyjnych uszkodzeń DNA. Habilitantka jest także współautorem rozdziału na temat struktury molekularnej i właściwości antyutleniających kumaryn, w badaniach NMR, EPR i modelowania molekularnego, stanowiącego część pracy zbiorowej, poświęconej flawonoidom i ich zastosowaniu.

Po doktoracie, ukazała się praca poglądowa Habilitantki na temat mechanizmu działania indolo-3-karbinolu i 3,3'-diindolilometanu w chemoprewencji chorób nowotworowych.

Dr T. Żolek nie wygłaszała referatów na konferencjach międzynarodowych, ale wygłosiła 4 referaty na konferencjach krajowych (1 przed, a 3 po doktoracie). Jest także współautorem 47 doniesień konferencyjnych, z czego 32 po uzyskaniu stopnia doktora.

Zgodnie z analizą bibliometryczną z dnia 3 marca 2021 roku, przygotowaną przez Bibliotekę Główną WUM, sumaryczny impact factor publikacji naukowych według listy Journal Citation Reports (JCR), zgodnie z rokiem opublikowania, wynosi 61,936, liczba cytowań publikacji według bazy Web of Science (WoS) wynosi 137, a Indeks Hirscha według bazy Web of Science (WoS) jest równy 7. W ujęciu parametrycznym, dorobek naukowy Habilitantki należy więc ocenić pozytywnie. Uwagę zwraca istotny przyrost współczynnika impact factor publikacji ogłoszonych po uzyskaniu stopnia doktora. Słabszą stroną jest natomiast relatywnie niska liczba cytowań dorobku (ok. 140) oraz niski Indeks Hirscha (7), biorąc pod uwagę ponad 20 letni okres pracy naukowej.

Habilitationka nie pełniła dotychczas roli kierownika projektu badawczego, finansowanego ze źródeł pozauczelnianych (np. grantu NCN/MNiSW/KBN czy NCBR lub FNP), co jest istotną słabą stroną w kontekście ubiegania się o samodzielność naukową, wymagającą samodzielnego zdobywania środków na badania. Po uzyskaniu stopnia doktora, była wykonawcą grantu NCN (kier. grantu dr inż. Krzysztof Noworyta) oraz grantu węgierskiego odpowiednika NCN. Przed doktoratem, realizowała jako kierownik 2 projekty badawcze dla młodych naukowców oraz była wykonawcą w jednym projekcie statutowym; projekty te finansowane były ze środków własnych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Po doktoracie, pełniła również rolę opiekuna mini-grantu studenckiego, finansowanego ze środków WUM.

Habilitationka otrzymała kilka nagród krajowych za działalność naukową. Najistotniejszą z nich, jest otrzymana po doktoracie nagroda zespołowa Ministra Zdrowia, za cykl 6 publikacji dotyczących badań nad nowymi chemioterapeutykami i nowymi, selektywnymi sorbentami do oznaczania bioanalitów. Również po uzyskaniu stopnia doktora, otrzymała sześć nagród naukowych Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (II i III stopnia), za współautorstwo publikacji. Trzy takie nagrody, otrzymała również przed doktoratem.

W przedstawionej dokumentacji, brak jest informacji na temat odbycia przez Habilitationkę staży w zagranicznych lub krajowych ośrodkach naukowych lub akademickich. Habilitationka legitymuje się potwierdzoną publikacjami współpracą naukową z Department of Inorganic and Analytical Chemistry, University of Szeged. Ze złożonych oświadczeń współautorów, można wywnioskować, że w jednostce tej wykonywane były oznaczenia pKa oraz wiązania z białkami osocza, dla wybranych pochodnych kumaryny. Ostatnio ukazała się publikacja we współpracy z Department of Medical Physiology, Division Heart & Lungs, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands, w której naukowcy zagraniczni wykonali badania blokady kanału hERG oraz wpływu na ekspresję tego kanału przez wybrane pochodne pentamidyny. Współpraca międzynarodowa Habilitationki prezentuje się więc dość skromnie, niemniej jednak ma miejsce i wydaje się w ostatnim czasie rozwijać.

Reasumując, można stwierdzić, że Habilitationka legitymuje się istotną aktywnością naukową, dzięki współpracy realizowaną w więcej niż jednej uczelni lub instytucji naukowej, w tym zagranicznej. W świetle powyższego, spełnia wymogi ustawowe w zakresie przesłanki 3.

Dodatkowa ocena dorobku dydaktycznego i popularyzatorskiego

O ile nie jest to wymagane ustawą, warto zwrócić uwagę na aktywność dydaktyczną Habilitationki, w związku z tym, że pracuje ona na uczelni, a więc ten aspekt Jej działalności stanowi bardzo dużą część Jej obowiązków zawodowych.

Dr T. Żołek, od ukończenia studiów pracuje jako nauczyciel akademicki, w związku z czym, najprawdopodobniej przez cały ten okres, realizuje zadania dydaktyczne w pełnym wymiarze godzin. W wykazie dorobku podaje, że w latach 1999 – 2003 prowadziła zajęcia laboratoryjne z fizyki oraz seminarium i laboratorium z informatyki. Od 2003 roku prowadzi natomiast zajęcia seminaryjne i laboratoryjne z chemii organicznej. Ponadto, od 2008 roku prowadzi także seminarium i warsztaty p.t. „Projektowanie substancji leczniczych – modelowanie molekularne” a od roku 2020 zajęcia laboratoryjne p.t. „Synteza i identyfikacja związków organicznych”.

Poza realizacją zajęć dydaktycznych na studiach przeddyplomowych, od 2004 roku, Habilitationka pełni także funkcję opiekuna Studenckiego Koła Naukowego „Molekuła”, działającego przy Zakładzie Chemii Organicznej. W ramach pracy z kołem, pełniła również opiekę naukową nad 14 studentami. Za wkład w prowadzenie Studenckiego Koła Naukowego „Molekuła” otrzymała w 2013 roku nagrodę indywidualną dydaktyczną II stopnia Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Ponadto w latach 2008 - 2010, była opiekunem studiów indywidualnych studenta Mateusza Rezlera. Od 2004 sprawowała także opiekę naukową nad 12 magistrantami, pośród których byli laureaci wydziałowych konkursów prac magisterskich.

Istotnym osiągnięciem Habilitantki jest pełnienie roli promotora pomocniczego w przewodzie doktorskim mgr farm. Moniki Sobiech (2013 – 2016) pt: „*Teoretyczna i eksperymentalna analiza rozpoznawania molekularnego w układach imprintowanych polimerów*”.

Habilitantka była także zaangażowana w przeprowadzenie szkolenia i przygotowanie materiałów szkoleniowych Workshop on Molecular Simulation and Drug Design pt.: „*Introduction to design active ligands with QSAR/CoMFA*”, Warsaw, 11 September 2015. Prace te były wspierane w ramach EU 7th Framework Programme under the CAPACITIES project REGPOT-CT-2013-316014 (EAgLE). Brała także udział w przygotowaniu i przeprowadzeniu zajęć dydaktycznych w Bloku 2: Analiza toksykologiczna; przy realizacji projektu finansowanego przez NCBiR w ramach Programu Operacyjnego Wiedza Edukacja Rozwój o nazwie „*WUM AID - Akademia Innowacyjnej Dydaktyki Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego*”, o kodzie FS196, nr rej. NCBiR POWR.03.05.00-00Z088/17-00 (Zadanie 7 pt: „*Wprowadzenie nowego kierunku - Toksykologia z elementami kryminalistyki*”) (2018 – 2020).

Dr T. Żółek trzykrotnie brała udział w komitetach organizacyjnych konferencji krajowych.

Habilitantka podaje, iż recenzowała ok. 50 publikacji naukowych dla czasopism o zasięgu międzynarodowym. Dwukrotnie recenzowała również abstrakty prac zgłoszonych do udziału w konferencjach *International Medical Congress for Young Scientists* (2010 i 2014).

W ramach aktywności popularyzatorskiej, na wyróżnienie zasługuje aktywny udział Habilitantki w popularyzowaniu wiedzy o metodach teoretycznych w naukach farmaceutycznych, w ramach zajęć warsztatowych Festiwalu Nauki Polskiej (2004 – 2011), w przygotowaniu oraz realizacji pikników „*Warszawski Uniwersytet Medyczny - Społeczeństwo Warszawy*” (2009 – 2016) oraz II i III edycji warsztatów „*Odkryj nasz Wydział*” dla młodzieży licealnej z klas o profilu biologiczno-chemicznym (2016 – 2017).

Reasumując, dorobek dydaktyczny i popularyzatorski Habilitantki należy ocenić jako znaczący.

Wniosek końcowy

W związku z opisanym wyżej szczegółowo niespełnieniem wymogów zawartych w art. 219 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. (z późn. zm.), przedkładam Wysokiej Komisji Habilitacyjnej, powołanej przez Radę Dyscypliny Nauk Farmaceutycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, wniosek o odmowę nadania stopnia doktora habilitowanego dr T. Żółek.