dr hab. Alicja Zajdel
Katedra i Zakład Biofarmacji
Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Dział Obsługi Rady ds. Nauki i Doktorantów
WPŁYNĘŁO
03. 01. 2024
RND/RDNF/H-162/10/23/24

Ocena dorobku naukowego dr n. farm. Błażeja Grodnera

Adiunkta badawczo-dydaktycznego w Zakładzie Biochemii i Farmakogenomiki,
Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego,
w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych
i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki farmaceutyczne

Recenzja została przygotowana w związku z uchwałą Rady Dyscypliny Nauk Farmaceutycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, nr 163/RDNF/H/2023 z dnia 25 października 2023 r., dotyczącą powołania komisji habilitacyjnej w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki farmaceutyczne, wszczętym na wniosek dr Błażeja Grodnera.

Recenzję wykonano w oparciu o wymagania określone w artykule 219 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (Dz. U. z 2022r., poz. 574 z późn. zm.) posiłkując się wykładnią zapisów ustawy opublikowaną na stronach Rady Doskonałości Naukowej (Postępowania dotyczące nadawania stopnia doktora habilitowanego. Poradnik aktualizowany 9 sierpnia 2023 r.; Recenzje w postępowaniach o awans naukowy. Poradnik 2022 r.).

1. Najważniejsze fakty z życiorysu zawodowego Habilitanta

Kandydat do stopnia doktora habilitowanego dyplom magistra farmacji uzyskał 2000 r. Praca magisterska została wykonana w Katedrze i Zakładzie Biochemii i Chemii Klinicznej Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej w Warszawie. W tym samym roku Habilitant rozpoczął studia doktoranckie na Wydziale Farmaceutycznym Akademii Medycznej w Warszawie. Po ukończeniu studiów doktoranckich, na podstawie rozprawy

doktorskiej pt. „Walidacja i próba zastosowania metody oznaczania enancjomerów mianseryny w surowicy krwi techniką elektroforezy kapilarnej", w 2007 r. uzyskał tytuł doktora nauk farmaceutycznych. Pracę doktorską wykonał w Katedrze i Zakładzie Biochemii i Chemii Klinicznej. Promotorem w przewodzie doktorskim był prof. dr hab. n. farm. Jan Pachecka. Od 2007 r. do chwili obecnej dr Błażej Grodner jest zatrudniony na etacie adiunkta w Zakładzie Biochemii i Farmakogenomiki Wydziału Farmaceutycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

2. Ocena osiągnięcia naukowego będącego podstawą ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego

Habilitant udokumentował osiągnięcie naukowe cyklem ośmiu publikacji, które zatytułował: Zastosowanie elektroforezy kapilarnej (CE) w badaniach kinetyki i aktywności enzymatycznej fosfatazy zasadowej, fosfatazy kwaśnej, acetylocholinoesterazy i katalazy z wykorzystaniem pochodnych aminoalkanoli. Istnieje pewna niespójność dotycząca liczby publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe; na str. 3 autoreferatu Autor deklaruje, że tematyczny cykl składa się z siedmiu publikacji anglojęzycznych prac badawczych, a faktycznie publikacji jest osiem. Prace wchodzące w skład osiągnięcia naukowego zostały opublikowane w czasopismach o wysokich współczynnikach oddziaływania (IF pomiędzy 2,557 a 6,208): *Journal of Separation Science, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, International Journal of Molecular Sciences* oraz *Molecules*. Należy zauważyć, że pięć prac zostało opublikowanych w latach 2020-2022. W każdej z prac dr Błażej Grodner jest pierwszym autorem oraz autorem korespondencyjnym. We wszystkich publikacjach wkładem własnym Habilitanta było „zaprojektowanie koncepcji badań, szczegółowe opracowanie metody analitycznej, zastosowanie opracowanej metodologii w technice elektroforezy kapilarnej, wykonanie pomiarów, generalna analiza danych zastosowanej metody, przeprowadzenie pełnej optymalizacji i walidacji metody, przygotowanie manuskryptu, przeprowadzenie korekty pracy oraz korespondencja z recenzentami i edytorem", dodatkowo w pracach określonych w autoreferacie jako H3, H6, H7 i H8 „przeprowadzenie i szczegółowa analiza wyników badań kinetyki enzymatycznej". Z deklarowanego udziału, potwierdzonego oświadczeniami współautorów, wynika jasno wyodrębniony i wiodący indywidualny wkład dr Błażeja Grodnera w przygotowanie publikacji współautorskich. Sumaryczny współczynnik IF publikacji wchodzących w skład

osiągnięcia naukowego w postępowaniu habilitacyjnym wynosi: 35,321, a punktacja MNiSW: 725.

Techniki rozdzielania mieszanin są obecnie podstawą funkcjonowania większości laboratoriów rutynowych i badawczych. Nie ulega wątpliwości, iż dziedzina ta zdominowana jest przez techniki chromatograficzne. Metody te, choć rzetelne i wysokosprawne, są czaso- i kosztochłonne. Alternatywą dla tych metod może być elektroforeza kapilarna (CE), która charakteryzuje się wysokimi sprawnościami rozdzielania, wymaga małej ilości odczynników chemicznych i analizowanej próbki, a tym samym generuje małą ilość odpadów. Jedną z zalet tej techniki jest krótki czas analizy, możliwość przerwania oznaczenia w dowolnym momencie oraz mnogość trybów separacji i detekcji. Od ponad 20 lat CE znajduje zastosowanie w analizach biochemicznych, farmaceutycznych, sądowych, klinicznych, żywności i zanieczyszczeń środowiska. Technika CE pozwala m.in. na rozdzielanie wieloskładnikowych mieszanin związków o nieznacznych różnicach we właściwościach fizykochemicznych, umożliwia jednoczesne oznaczanie związków jonowych o różnym znaku i wartościowości oraz rozdzielanie enancjomerów związków chiralnych. Technika ta jest wykorzystywana do badania mechanizmów inhibicji aktywności różnych enzymów przez związki chemiczne, w tym leki, a także jest przydatnym narzędziem do oceny wiązania substancji z białkami krwi w płynach ustrojowych (w surowicy). Obecnie technika CE stanowi jedno z podstawowych narzędzi w farmacji. Wymagania stawiane metodom elektroforetycznym w analizie farmaceutycznej określone zostały w farmakopei europejskiej (Ph. Eur. 2.2.47), japońskiej (JP, *General Information, Capillary Electrophoresis. XV. 1675*) i amerykańskiej (*USP, General Information, Chapter 1053*), a ich zastosowanie zostało określone przez ICH w aneksie 11 wytycznej ICH Q4B „*Capillary Electrophoresis General Chapter*". Należy podkreślić, że w lecznictwie stosuje się coraz więcej syntetycznych związków optycznie czynnych w postaci pojedynczych enancjomerów, co pociąga za sobą konieczność stosowania i rozwijania sprawnych i czułych technik analitycznych w celach zapewnienia właściwej kontroli leków. Ogromna ilość różnorodnych selektorów chiralnych, jak również odmian CE, sprawia że większość chiralnych związków może być rozdzielana za pomocą tej techniki. Synteza nowych związków organicznych o potencjalnej aktywności biologicznej i zastosowaniach w lecznictwie stanowi ważny element współczesnych nauk farmaceutycznych. Istotnym zadaniem jest zbadanie struktury, charakteru fizykochemicznego, aktywności otrzymywanych związków, co wiąże się z koniecznością opracowywanie metod umożliwiających jakościową i ilościową analizę próbek

wieloskładnikowych. Ze względu na brak wysoce selektywnych metod detekcji, niejednokrotnie konieczne jest wstępne rozdzielanie oznaczanych analitów. Efektem poszukiwań odpowiednich metod analitycznych jest rozwój różnorodnych technik analizy instrumentalnej.

Tematyka badawcza dr Błażeja Grodnera wpisuje się w aktualne kierunki badań w zakresie nauk farmaceutycznych. Osiągnięcie naukowe Habilitanta jest kontynuacją problematyki zapoczątkowanej w pracy doktorskiej, która stała się inspiracją do prowadzenia badań w kierunku rozwoju metod związanych z technikami CE oraz praktycznego ich zastosowania. Habilitant opracował metody rozdziału i oznaczania nowosyntetyzowanych pochodnych aminoalkanoli (H1) oraz pochodnych aminoalkanoli o podstawnikach dietylowych (H4) w roztworach wodnych i surowicy z zastosowaniem CE. W kolejnych publikacjach przedstawił opracowane metody CE do separacji i oznaczania izomerów optycznych pochodnych aminoalkanoli (H2) oraz pochodnych aminoalkanoli o podstawnikach dietylowych (H5) w roztworach wodnych i surowicy. Dr Błażej Grodner przeprowadził także pełną walidację metody wykazując dużą przydatność aplikacyjną do jakościowych i ilościowych badań poziomów poszczególnych form enancjomerycznych pochodnych aminoalkanoli w fazie wodnej i materiale klinicznym (surowica). W pracach określonych w autoreferacie jako H3, H6, H7 i H8 wykazał przydatność CE w badaniach kinetyki i aktywności enzymatycznej fosfatazy zasadowej, fosfatazy kwaśnej, acetylocholinoesterazy i katalazy z wykorzystaniem pochodnych aminoalkanoli. Opracowane metody CE umożliwiły jednoczesne śledzenie zmian stężeń substratów i produktów reakcji katalizowanej przez badany enzym w określonych odcinkach czasowych i w obecności dietylo i dimetylo pochodnych aminoalkanoli w zmiennych stężeniach. Jakościowe i ilościowe oznaczenie wszystkich składników reagującej mieszaniny na podstawie określonych czasów migracji i pomiarów zmian pól powierzchni pod pikami pozwoliło na precyzyjne określenie parametrów kinetycznych danej reakcji enzymatycznej takich jak szybkość reakcji – Vmax; stała Michaelisa-Menten – Km; połowa maksymalnego stężenia hamującego - IC50; stała inhibicji – Ki; stała katalityczna -kcat; wydajność katalityczna - kcat/Km. Opracowane przez Habilitanta metody odznaczały się na tyle dużą czułością, że umożliwiły wykazanie różnic w powinowactwie do enzymu badanych pochodnych aminoalkanoli, mimo niewielkich różnic w budowie tych cząsteczek, a także precyzyjne określenie siły i typu inhibicji. Przeprowadzona optymalizacja i walidacja opracowanych metod wskazuje na ich duży potencjał aplikacyjny.

W autoreferacie Habilitant deklaruje kontynuację podjętej tematyki związaną z dalszym rozwijaniem metod CE i ich praktycznym zastosowaniem w badaniach farmaceutycznych i biochemicznych. W pierwszej kolejności planuje przeprowadzenie badań wpływu pochodnych aminoalkanoli na aktywność możliwie największej liczby enzymów oraz izoenzymów odgrywających główne role w regulacji istotnych szlaków metabolicznych. Wykorzystując technikę CE zamierza przeprowadzić badania uwalniania pochodnych aminoalkanoli i ich form enancjomerycznych z różnych postaci leków, a także zbadać metabolizm oraz wyznaczyć parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne tych związków.

Uwagi krytyczne

Autoreferat powinien być przygotowany z większą starannością.

1. Przykładowo na str. 13 Habilitant pisze: „W niniejszej rozprawie przedstawiono nowe możliwości elektroforezy kapilarnej"; na str. 14 „Do tej pory elektroforezy kapilarnej nie stosowano do badań z zakresu kinetyki enzymatycznej i określania aktywności enzymów", a przecież istnieją liczne prace, w tym poglądowe, innych autorów dyskutujące możliwości wykorzystania techniki CE do badania kinetyki i aktywności enzymów w obecności związków chemicznych (np. Gattu S, Crihfield CL, Lu G, Bwanali L, Veltri LM, Holland LA. Advances in enzyme substrate analysis with capillary electrophoresis. Methods. 2018 Aug 15;146:93-106. doi: 10.1016/j.ymeth.2018.02.005, czy Cheng M, Chen Z. Recent advances in screening of enzymes inhibitors based on capillary electrophoresis. J Pharm Anal. 2018 Aug;8(4):226-233. doi: 10.1016/j.jpha.2018.05.002).
2. W tekście autoreferatu występują błędy edytorskie. W tytule osiągnięcia występuje zamiennie CE i (CE). W spisie piśmiennictwa nie zastosowano jednolitego stylu cytowanych prac (str. 54-57 autoreferatu).

Podsumowanie wyników osiągnięcia naukowego

Prace H1-H8 bez wątpienia tworzą monotematyczny cykl publikacji na temat wykorzystania techniki CE do analizy nowosyntetyzowanych pochodnych aminoalkanoli i ich enancjomerów oraz badania ich wpływu na aktywność wybranych enzymów. Opracowane przez Habilitanta metody CE posiadają potencjał aplikacyjny.

3. Inna aktywność naukowa Habilitanta

Dr Błażej Grodner jest autorem bądź współautorem czternastu publikacji naukowych, spośród których osiem publikacji stanowi osiągnięcie naukowe. Sumaryczna punktacja wszystkich prac naukowych wynosi IF=38,287 oraz MNiSW=806 (po wyłączeniu cyklu prac stanowiących osiągnięcie naukowe to IF=2,966 oraz MNiSW=81) i została potwierdzona analizą bibliometryczną 13 kwietnia 2023 r. (Biblioteka Uczelniana Warszawski Uniwersytet Medyczny). Zgodnie z bazą Web of Science prace były cytowane 60 razy (bez autocytowań 37). W bazie Scopus liczba cytowań to 60 (bez autocytowań 36). Indeks Hirscha wynosi 5. Tematyka trzech publikacji oryginalnych związana jest z wykorzystaniem techniki CE do oznaczania enancjomerów mianseryny, eugenolu i manganu. W jednej z dwóch prac poglądowych Habilitant dyskutuje problem enancjomerów w farmakoterapii depresji.

W autoreferacie Habilitant wskazał na swój czynny udział w siedmiu konferencjach naukowych (pięciu międzynarodowych; dwóch krajowych). Tematyką czterech doniesień na zjazdach międzynarodowych były badania pochodnych aminoalkanoli. Jedno z doniesień krajowych dotyczyło zastosowania elektroforezy kapilarnej do terapeutycznego monitorowania stężenia enancjomerów fluoksetyny i norfluoksetyny.

Habilitant wykonał dwanaście recenzji w czasopismach z listy JCR. Jako Guest Editor pełni funkcję głównego organizatora wydania specjalnego w czasopiśmie „*Molecules*" – nie podano tematu tego numeru specjalnego (*special issue*) ani ram czasowych.

W autoreferacie Habilitant wzmiankował, że w roku 2023 uczestniczył w pięciu webinariach, niestety nie wiadomo, czy na przestrzeni lat aktywności naukowej i zawodowej były to jedyne szkolenia, które odbył.

W lipcu 2022 r. dr Błażej Grodner odbył miesięczny staż naukowy w Narodowym Instytucie Leków w Warszawie, w Zakładzie Leków Syntetycznych pod kierunkiem prof. Katarzyny Michalskiej.

Dr Błażej Grodner realizuje aktywność naukową we współpracy z siedmioma jednostkami Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. W przypadku trzech jednostek współpraca została potwierdzona opublikowanymi pracami, w przypadku pozostałych manuskrypty „wysłane do publikacji", co chyba należy rozumieć jako wysłane do czasopism naukowych. Za działalność naukową otrzymał dwie nagrody naukowe III stopnia J.M. Rektora WUM za prace dotyczące badań pochodnych aminoalkanoli z zastosowaniem techniki elektroforezy kapilarnej (2018 r.) oraz badań wpływu pochodnych aminoalkanoli

na aktywność enzymatyczną fosfatazy kwaśnej i acetylocholinoesterazy z zastosowaniem techniki elektroforezy kapilarnej (2022 r.).

Zaskakujący jest brak jakiejkolwiek aktywności Habilitanta celem pozyskiwania funduszy na prowadzenie własnych badań ze źródeł innych niż statutowe środki uczelni. Również brakuje informacji o braniu udziału w realizowaniu projektów badawczych.

4. Aktywność organizacyjna i dydaktyczna Habilitanta

W autoreferacie słabo udokumentowano działalność organizacyjną, istnieje jedynie wzmianka, że Habilitant dwukrotnie był członkiem komisji egzaminacyjnej na Wydziale Farmaceutycznym WUM.

Po uzyskaniu stopnia naukowego doktora nauk farmaceutycznych w 2007 r. do chwili obecnej dr Błażej Grodner zatrudniony jest na etacie adiunkta w Zakładzie Biochemii i Farmakogenomiki Wydziału Farmaceutycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, gdzie prowadzi seminaria i ćwiczenia laboratoryjne z przedmiotu „Biochemia" dla studentów kierunków farmacja i fizjoterapia. W latach 2010-2014 prowadził zajęcia na kierunku analityka kliniczna z zakresu opracowywania i walidacji metod analitycznych. Habilitant był opiekunem naukowym 11 prac magisterskich, których tematyka związana była z opracowaniem i zastosowaniem metod elektroforezy kapilarnej w badaniach farmaceutycznych. W ramach opieki nad studentką w kole naukowym w latach 2010-2012 pełnił funkcję opiekuna badań enancjomerów fluoksetyny i norfluoksetyny. Wspomniane prace magisterskie zrealizowano w Katedrze i Zakładzie Biochemii i Chemii Klinicznej oraz Zakładzie Biochemii i Farmakogenomiki.

W ramach aktywności popularyzującej naukę Habilitant wygłosił wykład na zaproszenie pt. „Elektroforeza kapilarna w diagnostyce laboratoryjnej" podczas posiedzenia referatowego organizowanego przez Zarząd Oddziału Warszawskiego PTDL.

5. Podsumowanie i wniosek końcowy

Warunki nadania stopnia doktora habilitowanego zostały unormowane w artykule 219 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (Dz. U. z 2022 r., poz. 574 z późn. zm.). Zgodnie z tym przepisem stopień doktora habilitowanego nadaje się osobie, która:

1) posiada stopień doktora;

2) posiada w dorobku osiągnięcia naukowe albo artystyczne stanowiące znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny;

3) wykazuje się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

Natomiast artykuł 221 ust. 8 przywołanej ustawy nakłada na recenzenta obowiązek odniesienia się wyłącznie do faktu spełnienia przez Habilitanta wymogu określonego w art. 219 ust. 1 pkt. 2, tj. do posiadania w dorobku osiągnięć naukowych stanowiących znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny. Zostało to potwierdzone opublikowaną na stronach internetowych Rady Doskonałości Naukowej wykładnią, zgodnie z którą „pozytywna konkluzja opinii recenzenta wymaga łącznie zarówno potwierdzenia spełnienia wymogu określonego w punkcie pierwszym, jak i wyrażenia pozytywnej oceny, o której mowa w punkcie drugim. Brak jest natomiast podstaw, by recenzenci – formułując ostateczną konkluzję swoich opinii – mogli brać pod uwagę inne aspekty niż wyżej wskazane. W konsekwencji tego na przedmiotową opinię nie powinna wpływać ocena, czy osoba ubiegająca się o nadanie stopnia doktora habilitowanego wykazuje się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej, jak i ocena osiągnięć dydaktycznych, organizacyjnych, czy też popularyzujących naukę".

Analiza osiągnięcia naukowego będącego cyklem powiązanych tematycznie artykułów naukowych o wspólnym tytule „Zastosowanie elektroforezy kapilarnej (CE) w badaniach kinetyki i aktywności enzymatycznej fosfatazy zasadowej, fosfatazy kwaśnej, acetylocholinoesterazy i katalazy z wykorzystaniem pochodnych aminoalkanoli" pozwala na stwierdzenie, że spełnia ono warunek ustawowy, tzn. stanowi znaczny wkład w rozwój dyscypliny naukowej (art. 219 ust. 1 pkt. 2 p.s.w.n.).

Mając powyższe na uwadze popieram wniosek dr Błażeja Grodnera o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

Sosnowiec 3.01.2024