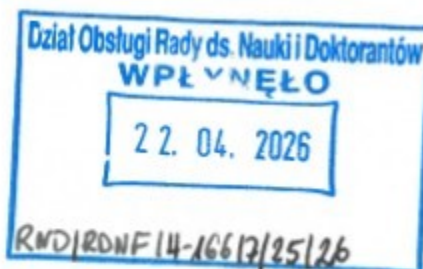


Prof. dr hab. Monika Wujec
Katedra i Zakład Chemii Organicznej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Lublin, 22.04.2026 r.



Recenzja

osiągnięć naukowych monotematycznego cyklu 7 publikacji pod wspólnym tytułem „*Synteza i aktywność biologiczna wybranych pochodnych benzofuranów*” oraz całokształtu dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego dr. n. farm. Marioli Barbary Napiórkowskiej w związku z ubieganiem się o uzyskanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

Charakterystyka ogólna

Dr Mariola Napiórkowska ukończyła studia na Wydziale Chemii Uniwersytetu Warszawskiego w 1999 roku uzyskując tytuł magistra chemii. W tym samym roku podjęła pracę w Katedrze i Zakładzie Chemii Medycznej Akademii Medycznej w Warszawie na stanowisku asystenta, następnie specjalisty i wykładowcy. W 2005 roku obroniła pracę doktorską, uzyskując stopień naukowy doktora nauk farmaceutycznych. W 2011 roku ukończyła studia podyplomowe w zakresie prowadzenia i monitorowania badań klinicznych. Od 2013 roku jest zatrudniona na stanowisku adiunkta w Katedrze i Zakładzie Biochemii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Dr Napiórkowska była kierownikiem i wykonawcą z ramienia WUM w ramach konsorcjum naukowego w projekcie NCN przyznanym w ramach OPUS 8 pt: „Nowe leki przeciwbiałaczkowe- zaawansowane badania przedkliniczne”.

W latach 2008-2009, była także kierownikiem merytorycznym i wykonawcą w projekcie WUM pt. „Synteza halogenopochodnych podstawionych benzo[b]furanów o potencjalnej aktywności biologicznej”

Ocena dorobku naukowo-badawczego

Działalność naukowa dr. Marioli Napiórkowskiej obejmuje okres od roku 2000 do chwili obecnej. W Jej dorobku naukowym znajdują się łącznie 42 prace oryginalne, w tym 39 po uzyskaniu stopnia doktora, o sumarycznym współczynniku oddziaływania $IF = 99.887$ (2306 punktów MNiSW). Liczba cytowań dla wszystkich prac wynosi 299 (wg. Scopus), bez autocytowań 226 a indeks Hirscha = 9 (Scopus, Web of Science). Na ogólny dorobek naukowy Habilitandki

składają się również: współautorstwo 1 pracy w suplementach, 1 pracy poglądowej, 39 komunikatów prezentowanych na konferencjach naukowych krajowych i zagranicznych.

Habilitantka jest także współtwórcą 3 patentów oraz 1 zgłoszenia patentowego.

Ocena osiągnięcia naukowego (określonego w art. 221 ust. 5 ustawy z dnia 20 lica 2018rr. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2018 r. poz.1668 ze zm)

Na osiągnięcie naukowe pt. „Synteza i aktywność biologiczna wybranych pochodnych benzofuranów” składają się wyniki badań Habilitantki opisane w cyklu 7 publikacji powiązanych tematycznie H1-H7 z lat 2010–2025 o sumarycznym współczynniku oddziaływania IF = 23,142 (585 punktów MNiSW). Dr Napiórkowska jest pierwszym autorem w sześciu pracach, we wszystkich jest autorem korespondencyjnym.

Na podstawie dostarczonych oświadczeń można stwierdzić, iż jest ona autorem koncepcji wszystkich prac stanowiących osiągnięcie.

Heterocykliczne związki organiczne niskocząsteczkowe od lat stanowią zarówno bogate źródło substancji biologicznie aktywnych wykorzystywanych w farmakoterapii, jak i istotny obiekt badań w licznych ośrodkach naukowych na całym świecie. Ich znaczenie wynika przede wszystkim z dużej różnorodności strukturalnej oraz możliwości precyzyjnej modyfikacji chemicznej, co pozwala na optymalizację właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych potencjalnych leków. Obecność heteroatomów, takich jak azot, tlen czy siarka, wpływa na zdolność tych związków do oddziaływania z biomolekułami, w tym enzymami i receptorami, co czyni je szczególnie atrakcyjnymi kandydatami w projektowaniu nowych terapii.

Współczesne badania nad heterocyklicznymi związkami niskocząsteczkowymi koncentrują się nie tylko na ich syntezie, ale również na analizie zależności między strukturą a aktywnością biologiczną (SAR). Postęp w metodach obliczeniowych oraz technikach spektroskopowych umożliwia coraz dokładniejsze przewidywanie właściwości tych cząsteczek, co znacząco przyspiesza proces odkrywania nowych leków. Jednocześnie związki te znajdują zastosowanie jako narzędzia badawcze w biologii molekularnej i chemii medycznej, przyczyniając się do lepszego zrozumienia mechanizmów chorobowych oraz identyfikacji nowych celów terapeutycznych.

Przedstawiony do oceny autoreferat stanowi spójne i dobrze udokumentowane opracowanie cyklu prac naukowych poświęconych syntezie, charakterystyce strukturalnej oraz badaniom aktywności biologicznej niskocząsteczkowych, heterocyklicznych pochodnych benzofuranu. Tematyka ta wpisuje

się w aktualne trendy chemii medycznej, gdzie szczególną rolę odgrywa poszukiwanie nowych związków o potencjale terapeutycznym, zwłaszcza o działaniu przeciwnowotworowym i przeciwdrobnoustrojowym.

Autorka rozpoczyna swoje badania od syntezy stosunkowo prostych pochodnych kwasu benzofurano-3-karboksylowego, które następnie poddaje systematycznym modyfikacjom strukturalnym, obejmującym m.in. halogenowanie, wprowadzanie fragmentów aminoalkilowych oraz dalsze funkcjonalizacje zwiększające hydrofilowość i potencjalną biodostępność związków. Takie podejście świadczy o wysokim poziomie świadomości metodologicznej oraz znajomości zasad projektowania leków.

Pierwszy etap badań, obejmujący syntezę halogenopochodnych kwasu 6-acetylo-5-hydroksy-2-metylo-1-benzofurano-3-karboksylowego, należy ocenić jako dobrze zaplanowany i poprawnie zrealizowany eksperymentalnie. Autorka wykazała się umiejętnością doboru odpowiednich metod syntezy oraz ich modyfikacji w zależności od charakteru substratu. Uzyskane związki zostały prawidłowo scharakteryzowane przy użyciu standardowych technik spektroskopowych oraz analizy elementarnej, a w wybranych przypadkach potwierdzone metodami krystalografii rentgenowskiej. Wskazuje to na rzetelność podejścia do identyfikacji struktur chemicznych.

Wyniki badań mikrobiologicznych uzyskane dla pierwszej serii związków, mimo że wskazują na umiarkowaną lub niską aktywność przeciwdrobnoustrojową, dostarczają istotnych informacji z zakresu zależności struktura-aktywność. Szczególnie interesujące jest wykazanie, że obecność atomu halogenu w cząsteczce jest warunkiem koniecznym dla pojawienia się aktywności biologicznej, choć sama w sobie nie gwarantuje jej wysokiego poziomu. Tego typu obserwacje mają duże znaczenie w dalszym projektowaniu bardziej zaawansowanych struktur.

Kontynuacja badań poprzez wprowadzenie fragmentów aminoalkilowych inspirowanych strukturami znanych związków biologicznie aktywnych (np. pochodnych arylopipezyny) świadczy o umiejętnym wykorzystaniu danych literaturowych w praktyce badawczej. Jednakże uzyskane wyniki wskazujące na brak istotnej aktywności przeciwdrobnoustrojowej tych pochodnych sugerują, że sama modyfikacja tego typu nie jest wystarczająca do uzyskania oczekiwanego efektu biologicznego.

Przełomowym elementem przedstawionych badań jest zmiana kierunku analiz z aktywności przeciwdrobnoustrojowej na przeciwnowotworową. Decyzję tę należy uznać za w pełni uzasadnioną zarówno w świetle uzyskanych wyników, jak i doniesień literaturowych dotyczących potencjału przeciwnowotworowego benzofuranów. W tym kontekście szczególnie wartościowe są badania nad pochodnymi zawierającymi halogeny: brom, chlor wprowadzone do podstawnika metylowego i/lub acetylowego, które wykazały istotną aktywność cytotoksyczną wobec wybranych linii komórkowych.

Na uwagę zasługuje zastosowanie szerokiego wachlarza metod biologicznych, w tym testów MTT, analizy aktywności kaspaz, badań interakcji z DNA oraz oceny selektywności względem komórek prawidłowych. Tak kompleksowe podejście pozwala nie tylko na ocenę aktywności cytotoksycznej, ale również na wstępne określenie prawdopodobnego mechanizmu działania badanych związków. W szczególności wykazanie zdolności wybranych pochodnych do indukowania apoptozy oraz interakcji z DNA stanowi istotny wkład w zrozumienie ich potencjału terapeutycznego.

Jednym z najważniejszych osiągnięć pracy jest identyfikacja związku wiodącego, charakteryzującego się wysoką selektywnością wobec komórek nowotworowych przy jednoczesnym braku toksyczności wobec komórek prawidłowych. Tego typu profil aktywności jest szczególnie pożądany w kontekście projektowania nowych leków przeciwnowotworowych. Dodatkowym atutem jest wykazanie potencjalnego mechanizmu działania obejmującego interkalację z DNA oraz aktywację szlaków apoptotycznych.

W kolejnych etapach badań Habilitantka podejmuje próbę optymalizacji właściwości fizykochemicznych związków, w szczególności ich hydrofilowości i biodostępności. Należy pozytywnie ocenić podjęcie tego kierunku, jednak uzyskane wyniki wskazują, że modyfikacje te często prowadziły do obniżenia aktywności biologicznej oraz utraty selektywności. Jest to typowy problem w chemii medycznej, gdzie poprawa jednych parametrów często odbywa się kosztem innych.

Bardzo istotnym elementem pracy jest rozszerzenie badań o analizę mechanizmów molekularnych, w tym wpływu na poziom reaktywnych form tlenu oraz interleukiny IL-6. Wykazanie, że wybrane pochodne mogą modulować poziom ROS oraz obniżać wydzielanie IL-6, wskazuje na ich wielokierunkowe działanie biologiczne i potencjalne znaczenie w terapii nowotworów o podłożu zapalnym.

Na szczególne wyróżnienie zasługują również badania *in vivo* przeprowadzone na modelu myszy z ksenoprzeszczepem komórek białaczkowych. Uzyskane wyniki potwierdzające skuteczność przeciwnowotworową związku wiodącego przy jednoczesnej niskiej toksyczności ogólnoustrojowej stanowią bardzo ważny krok w kierunku potencjalnej aplikacji klinicznej. Należy podkreślić, że tego typu badania znacząco podnoszą wartość naukową przedstawionego osiągnięcia.

Analiza zależności struktura–aktywność przeprowadzona przez Autorkę jest szczegółowa i dobrze uzasadniona. Wykazano jednoznacznie, że zarówno obecność atomu halogenu, jak i jego lokalizacja w cząsteczce mają kluczowe znaczenie dla aktywności biologicznej. Szczególnie interesujące jest wskazanie roli grup bromometylowych i acylowych w determinowaniu cytotoksyczności, co może stanowić cenną wskazówkę dla dalszych badań.

W mojej ocenie do mocnych stron prezentowanych badań należy zaliczyć:

- ✓ kompleksowe podejście obejmujące syntezę, charakterystykę i badania biologiczne,
- ✓ logiczną i konsekwentną strategię badawczą.

- ✓ umiejętne wykorzystanie analizy SAR,
- ✓ zastosowanie zarówno badań *in vitro*, jak i *in vivo*,
- ✓ identyfikację obiecujących związków wiodących.

Podsumowując, przedstawione osiągnięcie naukowe stanowi wartościowy i oryginalny wkład w rozwój chemii medycznej, w szczególności w obszarze badań nad heterocyklicznymi związkami o potencjale przeciwnowotworowym. Autorka wykazała się wysokimi kompetencjami w zakresie syntezy organicznej, analizy strukturalnej oraz interpretacji wyników badań biologicznych. Uzyskane rezultaty mają nie tylko znaczenie poznawcze, ale również potencjalne znaczenie aplikacyjne.

Dr Napiórkowska, podjąwszy pracę w Katedrze i Zakładzie Chemii Medycznej, rozpoczęła badania nad aminoalkilowymi pochodnymi dikarboksyimidów, które to były podstawą jej rozprawy doktorskiej. Po uzyskaniu stopnia doktora nauk farmaceutycznych kontynuowała badania nad N-podstawionymi pochodnymi dikarboksyimidów o potencjalnej aktywności biologicznej. Pochodne dikarboksyimidów badane były początkowo w dwóch kierunkach: jako ligandy receptorów serotoninowych 5-HT (współpraca z Prof. Jackiem Bojarskim IF PAN, Kraków) oraz pod kątem aktywności przeciwbakteryjnej (współpraca z Prof. Grażyną Młynarczyk, Zakład Mikrobiologii Lekarskiej, WUM). Wyniki tych prac są przedmiotem siedmiu publikacji oraz sześciu komunikatów konferencyjnych. Następnie badania zostały rozszerzone o aktywność cytotoksyczną (współpraca z Prof. Barbarą Nawrot, Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych PAN, Łódź). Przeprowadzone badania pozwoliły wyselekcjonować dwie pochodne o wysokiej selektywności wobec komórek białaczki, przy jednoczesnym braku toksyczności wobec prawidłowych komórek śródbłonna (HUVEC). Odkrycie to objęto ochroną patentową.

W ramach projektu NCN OPUS 8 pt. „Nowe leki przeciwbiałaczkowe – zaawansowane badania przedkliniczne” we współpracy z Prof. Barbarą Nawrot (CBMiM PAN, Łódź) i Prof. Ursulą Wojdą (Instytut Nenckiego PAN, Warszawa) Habilitantka otrzymała szereg nowych związków zarówno pochodnych benzofuranu, jak i dikarboksyamidów o aktywności cytotoksycznej wobec różnych typów komórek białaczkowych. Badania z wykorzystaniem modeli zwierzęcych pozwoliły opracować formulację dla dwóch najbardziej aktywnych związków, umożliwiając ich podawanie do organizmu. Dla jednego z najbardziej efektywnych dikarboksyimidów, wykazano wysoką aktywność wobec hematopoetycznych komórek macierzystych krwi, uzyskiwanych bezpośrednio od pacjentów z białaczką. Dodatkowo wykazano dla niego także wysoką aktywność wobec komórek białaczkowych z opornością wielolekową. Uzyskane w ramach projektu wyniki stały się podstawą do zgłoszenia patentowego do UPRP oraz zostały

zaprezentowane na konferencjach naukowych, jak również opublikowane w ośmiu pracach oryginalnych.

W mojej ocenie badania nad pochodnymi dikarboksyimidów są **kolejnym osiągnięciem naukowym**, niezwiązanym z prezentowanym cyklem publikacji, wnoszącym istotny wkład w rozwój chemii medycznej.

Podsumowując, formalny wymóg ustawowy: osiągnięcia naukowe (co najmniej dwa) stanowią znaczny wkład autora w rozwój określonej dyscypliny naukowej, został spełniony.

Ocena aktywności naukowej realizowanej w więcej niż jednej Uczelni

Brak jest danych na temat aktywności naukowej Habilitantki realizowanej w więcej niż jednej Uczelni.

W tym miejscu warto podkreślić szeroki zakres współpracy naukowej Habilitantki z licznymi ośrodkami badawczymi, zarówno w kraju, jak i za granicą. Jej wymiernym efektem są publikacje w wysoko punktowanych czasopismach naukowych, co w istotnym stopniu kompensuje brak aktywności badawczej realizowanej w więcej niż jednej uczelni.

Ocena dorobku dydaktycznego, organizacyjnego i popularyzatorskiego

Dr Mariola Napiórkowska prowadziła zajęcia dydaktyczne (ćwiczenia, seminaria, wykłady) dla studentów Wydziału Lekarskiego i Lekarsko-Dentystycznego WUM z przedmiotu Chemia medyczna (1999-2013) oraz Biochemia z elementami chemii (2014 do chwili obecnej).

Była recenzentem 6 prac magisterskich.

W 2016 roku pełniła funkcję Kierownika Komisji Egzaminacyjnej Uczelnianego Egzaminu Wstępnego.

W okresie od 1 października 2019 roku do grudnia 2024 roku była członkiem Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z grupy niesamodzielnich pracowników naukowych.

W roku akademickim 2022-2023 Habilitantka uczestniczyła w tygodniowym wyjeździe dydaktycznym w ramach programu ERASMUS+ do Università degli Studi di Napoli Federico II we Włoszech.

Dr Napiórkowska wykonała recenzje prac oryginalnych i poglądowych złożonych do publikacji w czasopismach o zasięgu międzynarodowym: *Life, International Journal of Molecular Science, Molecules, Membranes, Cancers*

Od roku 2001 dr Mariola Napiórkowska prowadzi wykłady z chemii na kursach przygotowawczych do egzaminu maturalnego.

Podsumowanie

1. Osiągnięcia naukowe, w tym cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych pt. „*Synteza i aktywność biologiczna wybranych pochodnych benzofuranów*” opublikowanych w czasopiśmie naukowych lub recenzowanych materiałach z konferencji międzynarodowych, które w roku opublikowania ust. 2 pkt 2 lit. B ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce oraz inne osiągnięcia Kandydatki spełniają warunki określone w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ww. Ustawy.
2. Kandydatka nie wykazuje się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej jednostce, nie spełniając warunku określonego w art. 219 ust. 1 pkt 3 ww. Ustawy.

jednak w mojej ocenie minimalne wymagania na stopień doktora habilitowanego zostały spełnione

3. W związku z powyższym wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauki medycznej i nauki o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.