



Prof. dr hab. Andrzej J. Bojarski
Zakład Chemii Leków
Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja
Polskiej Akademii Nauk w Krakowie

OCENA

osiągnięcia naukowego oraz dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego
dr n. farm. **Teresy Iwony Żolek**
w związku z postępowaniem o nadanie Jej stopnia doktora habilitowanego
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu,
w dyscyplinie nauki farmaceutyczne

Recenzja została sporządzona dla Rady Dyscypliny Nauk Farmaceutycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, w oparciu o Ustawę z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z późniejszymi zmianami (Dz. U. z 2020 r. poz. 1668).

Ocenę wykonano na podstawie kompletu materiałów przesłanych przez Przewodniczącego Rady Dyscypliny Nauk Farmaceutycznych WUM prof. dr hab. Grzegorza Nałęcz-Jaweckiego, tj.:

- autoreferatu,
- kopii publikacji należących do jednotematycznego cyklu prac stanowiącego osiągnięcie naukowe w myśl art. 219 ust. 1 pkt 2 Ustawy,
- analizy bibliometrycznej publikacji autorstwa Habilitantki wykonanej przez Bibliotekę Główną Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
- oświadczenia współautorów prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego (na nośniku pendrive)

W kolejnych punktach autoreferatu Habilitantka przedstawiła informacje dotyczące:

1. Posiadanych dyplomów i stopni naukowych;
2. Przebiegu dotychczasowego zatrudnienia w jednostkach naukowych;
3. Dorobku naukowego po uzyskaniu stopnia doktora;
4. Osiągnięcia naukowego stanowiącego cykl powiązanych tematycznie siedmiu publikacji naukowych pod wspólnym tematem: ***Symulacje oddziaływań małych cząsteczek z celami molekularnymi oraz analiza lekopodobieństwa: od substancji o potencjale terapeutycznym do wdrukowanych polimerów;***

5. Pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych;
6. Dorobku dydaktycznego i popularyzatorskiego wraz z Informacją o współpracy międzynarodowej.

Sylwetka naukowa i zawodowa Habilitantki

Dr n. farm. Teresa Iwona Żółek ukończyła studia na Wydziale Fizyki Uniwersytetu Warszawskiego w czerwcu 1999 roku, broniąc pracę magisterską pt.: „Badanie oddziaływań podwójnie interkalujących antracyklin z DNA metodami modelowania molekularnego”. Bezpośrednio po studiach została zatrudniona na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Zakładzie Chemii Fizycznej na etacie asystenta, a od października 2003 roku, nieprzerwanie pracuje w Zakładzie Chemii Organicznej tegoż Wydziału, najpierw na stanowisku wykładowcy, a od 2008 roku na stanowisku adiunkta. Stopień naukowy doktora nauk farmaceutycznych został Jej nadany 1 lipca 2008, w oparciu o rozprawę doktorską pt.: „Badanie oddziaływań analogów pentamidyny z DNA oraz poszukiwanie modeli CoMFA dla układów z 1-alkilo-4-arylopiiperazyną metodami modelowania molekularnego”, której promotorem była prof. dr hab. Dorota Maciejewska. Od początku kariery zawodowej zainteresowania badawcze dr Żółek są związane z wykorzystaniem modelowania molekularnego jako metod teoretycznych wspomagających proces opracowywania nowych substancji bioaktywnych o potencjalnym działaniu leczniczym. Przed uzyskaniem stopnia doktora nauk farmaceutycznych Habilitantka (jako współautor) opublikowała 4 prace w czasopismach indeksowanych w bazie Journal Citation Reports (JCR), 4 artykuły w czasopismach nieposiadających Impact Factor (IF), 1 pracę poglądową oraz 1 rozdział w pokonferencyjnej pracy zbiorowej wydanej przez Oficynę Wydawniczą Politechniki Rzeszowskiej.

Dorobek naukowy Pani dr Teresy Żółek po uzyskaniu stopnia doktora składa się z 14 artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach znajdujących się w bazie JCR, z których 7 należy do jednotematycznego cyklu prac stanowiących osiągnięcie przedłożone do oceny w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego.

Ponadto Habilitantka jest współautorką 1 zgłoszenia patentowego, 1 pracy poglądowej, 32 doniesień zjazdowych zaprezentowanych na konferencjach międzynarodowych (13) i krajowych (19). Sumaryczny IF prac zgodnie z rokiem opublikowania wynosi 61,936 (56,342 po doktoracie). Suma punktów MNISW za w/w publikacje zgodnie z rokiem opublikowania wynosi 887 punktów (w tym 312 punktów za 9 publikacji wg starego systemu (średnia: 34,7) i 570 punktów za 5 publikacji wg nowego systemu (średnia: 114)), a Indeks Hirscha według bazy Web of Science i Scopus wynosi 7.

W życiorysie naukowym dr Teresy Żółek nie znalazłem informacji na temat odbytych zagranicznych staży naukowych, co sugeruje, że jej praca badawcza jest realizowana głównie, jeśli nie wyłącznie, w macierzystej Jednostce naukowej.

Osiągnięcie naukowe pani dr Teresy Żolek

Publikacje wyszczególnione w autoreferacie (H1–H7) jako osiągnięcie habilitacyjne ukazały się w czasopiśmie z bazy JCR w latach 2011–2021, ich współczynnik wpływu IF mieści się w zakresie od 1,4 do 4,2, a łączny IF wynosi 21,4. Są to prace, w których Pani T. Żolek jest pierwszym autorem i jednym z kilku (od dwóch do sześciu), a w trzech jest współautorem korespondencyjnym (H2, H3, H5).

Zakres tematyczny badań wykonanych przez Habilitantkę w wymienionych pracach obejmuje ocenę aktywności substancji o potencjalnym działaniu terapeutycznym za pomocą teoretycznych metod objętych wspólną nazwą komputerowo wspomaganego projektowania leków (ang. Computer Aided Drug Design – CADD), a deklarowany wkład w ich powstanie mieści się w zakresie 40–70%.

Prace te kolejno przedstawiają wyniki, które Habilitantka uzyskała analizując aktywność analogów pentamidyny – leku o działaniu przeciw pasożytniczym (H1, H2), pochodnych kumaryny – znanych substancji pochodzenia naturalnego o szerokim spektrum działań terapeutycznych (H3–H5), pochodnych *bis*-indolu o aktywności przeciwnowotworowej (H6) oraz modelując kompleks polimeru wydrukowanego molekularnie, a w zasadzie jego wnękę adsorbcyjną (H7).

Analizując treść publikacji H1–H7 w stosunku do dat ich publikacji najbardziej bogate „warsztatowo” i merytorycznie są prace, które powstały jako pierwsze w latach 2015 i 2011, tj. odpowiednio H1 i H7. Pierwsza z nich kontynuuje tematykę pochodnych pentamidynowych, realizowaną przez Habilitantkę w badaniach, których wyniki zawarte zostały w dysertacji doktorskiej. W pracy H1 dr Teresa Żolek, oprócz analiz *in silico*, wyznaczyła też eksperymentalnie wartości temperatury topnienia DNA (za pomocą spektroskopii UV), jako parametru względnego powinowactwa związku do DNA oraz ocenę aktywności przeciw *Pneumocystis carini* dla pięciu pochodnych w testach *in vitro* metodą bioluminescencyjnego oznaczania ATP. Według Autorki głównym rezultatem przeprowadzonych przez nią badań było opracowanie nowego, zoptymalizowanego (głównie poprzez uwzględnienie w oddziaływaniach ligand-DNA cząsteczek wody) modelu matematycznego, opartego na znamiennej korelacji między aktywnością biologiczną analizowanych pochodnych pentamidynowych a obliczonymi wartościami ich energii oddziaływania ΔG_{bind} z modelem fragmentu DNA.

Realizując cele drugiej, będącej zarazem ostatnią z ujętych w cyklu habilitacyjnym pracy H7, Habilitantka przedstawia wyniki teoretycznych analiz dotyczących określenia właściwości polimerów wydrukowanych molekularnie pod względem możliwości ich zastosowania do izolacji dopaminy. Konstruując uproszczone modele czterech kompleksów pre-polimeryzacyjnych wykazuje, że najbardziej stabilną strukturą powinien charakteryzować się kompleks składający się z polimeru kwasu metakrylowego i homowetryloaminy (użytej jako wzorzec dopaminy). Dla tego polimeru modeluje przestrzeń wnęki adsorbcyjnej, którą wykorzystuje do symulacji selektywności oddziaływań z siedmioma różnymi małowczątkowymi związkami.

Dla trzech z nich zostają wyznaczone eksperymentalnie wartości zdolności wiązania i współczynnika selektywności, które w pewnym stopniu potwierdzają teoretyczne przewidywania.

Biorąc pod uwagę merytoryczną zawartość prac H1 i H7, zastosowaną w nich metodologię, jak też okres ich publikacji, nie mam w stosunku do nich poważniejszych zastrzeżeń. Muszę jednak wspomnieć o kilku niepokojących niezgodnościach w opublikowanych wynikach:

- pomiędzy wartością ΔG_{bind} dla związku 11 zamieszczoną w tabeli 1 (H1) ($-39,7$ kcal/mol), a tą znajdującą się w tabeli S1 (materiały dodatkowe H1), ($-9,65$ kcal/mol); ta ostatnia wartość jest prawidłowo obliczona z równania 1 i danych składowych do obliczania energii wiązania ($G_{\text{DNA+ligand}}$, G_{bind} i G_{ligand}) zestawionych w tabeli S1.
- liczby i numeracji związków testowych w tabeli 2 (H1): TC1–TC5 vs TC1–TC6 w tabeli S1; wartość $\Delta G_{\text{bind}} = -12,64$ kcal/mol dla związku TC4 w tabeli S1 nie występuje w tabeli 2; wartość $\Delta G_{\text{bind}} -19,2$ kcal/mol odpowiada związkowi TC4 w tabeli 2, a w tabeli S1 związkowi TC5; wartość $\Delta G_{\text{bind}} -23,3$ kcal/mol odpowiada związkowi TC5 w tabeli 2, a w tabeli S1 związkowi TC6.
- nieprawidłowo obliczonych z równania 1 wartości ΔG_{bind} dla związków testowych TC1, TC2, TC4, TC5 i TC6 – podstawienie do równania 1 wartości składowych energii z tabeli S1 ($G_{\text{DNA+ligand}}$, G_{bind} i G_{ligand}) dla ww. związków daje odpowiednio: 73,42; 77,87; 87,36; 80,55; 75,66 kcal/mol, co świadczyłoby o braku możliwości tworzenia kompleksu! Różnica pomiędzy wartościami w tabelach 2 oraz S1 we wszystkich przypadkach wynosi 100 kcal/mol, co sugeruje jakiś powtarzalny błąd w obliczeniach. Nieścisłości w obliczanych wartościach ΔG_{bind} dla związków testowych budzą wątpliwości co do pozytywnej weryfikacji opracowanego modelu.
- w przeciwieństwie do wspomnianych w poprzednim punkcie niezgodności, wartość ΔG_{bind} dla związku TC3 została poprawnie obliczona, tak więc wystąpienie mechanicznego błędu w obliczeniach jest mniej prawdopodobne.

W odniesieniu do pozostałych prac, tj. H2–H6, opublikowanych w latach 2017–2020, mam niestety poważniejsze zastrzeżenia.

Generalnie, mamy tu do czynienia z powielaniem schematu metodologicznego do teoretycznej charakterystyki kolejnych grup związków. Opiera się on na wykorzystaniu komercyjnego programu ADMET Predictor do szczegółowej analizy właściwości farmakokinetycznych w zakresie zaimplementowanych w programie filtrów. Dodatkowo charakteryzowany jest sposób oddziaływania badanych związków z modelem wybranego celu molekularnego, stanowiącego bądź to potencjalny punkt uchwytu istotny dla działania kardiotoksycznego (kanał potasowy hERG w pracach H2 i H3), wiązania z albuminą osocza HSA (prace H4, H5), czy o potencjalnym znaczeniu terapeutycznym (oddziaływanie w miejscu wiążącym receptora naskórkowego czynnika wzrostu EGFR w pracy H6). Przy czym Autorka nie konstruuje własnych modeli

wybranych do analizy „targetów”, czy też części „off-targetów”, ale opiera się na opracowanej przez prof. Noskova strukturze kanału hERG K⁺, lub zdeponowanych w bazie PDB krystalicznych struktur albuminy ludzkiej HSA oraz receptora EGF.

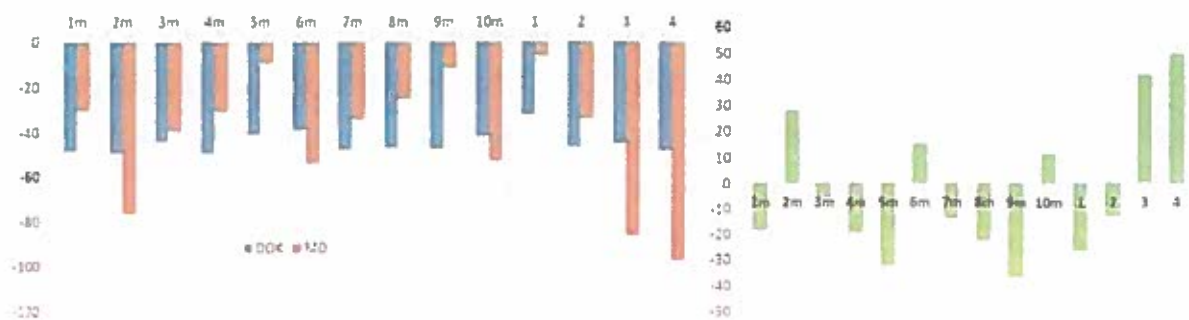
Przechodząc do bardziej szczegółowych uwag, jednym z podstawowych problemów w podejściu Habilitantki do wykorzystania metod modelowania cząsteczkowego jest po pierwsze, ograniczanie się prawie wyłącznie do analizy związków syntezowanych w Zakładzie oraz wybór do rozważań teoretycznych tylko kilku wybranych (z wielu dostępnych w źródłowych pracach) związków. I tak, w pracy H2 z wielu syntezowanych w macierzystym Zakładzie liniowych pentamidyn wybrano do analizy tylko 9, a modelowanie interakcji z miejscem wiążącym kanału hERG przeprowadzono dla 3 nowo otrzymanych pochodnych; H3: z 31 pochodnych kumaryny wstępnie analizowanych za pomocą programu ADMET Predictor, do obliczeń energii oddziaływania z kanałem hERG wybrano 9 związków; H4: z dostępnych 35 arylopipezazyn zawierających terminalny układ kumaryny (H4, ref. Ostrowska 2017) wybrano tylko 6 o najwyższym powinowactwie do receptora 5-HT1A; H5: z nowej serii 18 arylopipezazyn z łącznikiem propoksy lub butyloksy i terminalnym układem kumaryny podłączonym w pozycji 7 (H5 ref. 26), do analizy wybrano 8 pochodnych (analogicznie jak poprzednio) o najwyższym powinowactwie do receptora serotonergicznego podtypu 1A; H6: z dostępnych w trzech publikacjach zespołu naukowców z Uniwersytetu w Auckland i firmy Warner-Lambert, *bis*-indolowych pochodnych z ugrupowaniem disulfidowym (H6, ref. Thompson 1993 – 15 związków, ref. Rewcastle 1994 – 26 związków, ref. Palmer 1995 – 35 związków) do tworzenia modelu wybrano odpowiednio 4, 3 i 3, czyli 10 z 76 pochodnych. Mimo, iż zawężenie obliczeń do kilku związków jest częściowo uzasadnione i przy założonym celu, takim jak np. wskazanie związków o najlepszych przewidywanych parametrach do dalszych badań (H4 i H5), może być nawet zrozumiałe, to zakres stosowalności tak opracowanych modeli jest ograniczony i powoduje ich bardzo niewielką użyteczność.

Kolejnym problemem jaki dostrzegam w pracach Habilitantki, jest brak rzeczywistego rozwoju warsztatu stosowanego podejścia przy analizie oddziaływań ksenobiotyków z biomakromolekułami. Części obliczeniowe w pracach H2–H6 opierają się na jednakowym, całkowicie liniowym schemacie i w żadnej z nich nie ma prób sprawdzenia czy stosowane podejście jest optymalne i nie zawiera potencjalnych błędów. O ile modelując oddziaływania związków małowcząsteczkowych w takich układach jak fragment DNA (H1) czy wnęka adsorbcyjna polimeru (H7), w których miejsce oddziaływania jest ściśle zdefiniowane, to przewidywanie sposobu wiązania liganda z białkiem, ze względu na wysoką liczbę stopni swobody układu, jest znacznie bardziej skomplikowane. Według danych zawartych w powtarzających się fragmentach metodycznych omawianych publikacji, modele badanych *in silico* związków budowane były w programie Discovery Studio (DS) od podstaw (H2, H4, H5) lub bazując na strukturach krystalicznych pokrewnych związków (H3 i H6). W kolejnym kroku optymalizowano startową konformację związków metodą DFT (program Gaussian) i nadawano atomom liganda ładunki cząstkowe. Tak przygotowane struktury 3D były

używane do obliczania parametrów ADMET (program ADMET Predictor) oraz w dokowaniu do biomakromolekuł – modelu homologicznego kanału hERG (program CDOCKER z pakietu DS; H2 i H3), struktury krystalicznej białka HSA (program AutoDock; H4 i H5) i białka EGFR (CDOCKER; H6). Algorytmy dokujące zwracały zestawy (10 lub 30) najniżej energetycznych poz ligandów w kieszeni wiążącej danego białka. Ponieważ struktura białka była nieruchoma podczas dokowania, w kolejnym kroku Habilitantka prowadziła udokładnienie struktury kompleksów przy użyciu krótkich (5–10 ns) symulacji dynamiki molekularnej (MD) z uwzględnieniem cząsteczek wody (model TIP3P). Jako strukturę startową w MD używano zawsze pozę o najwyższej energii oddziaływania z modelem białka. Na podstawie uśrednionej (z kilku ostatnich (2–6) ns symulacji) i zoptymalizowanej struktury kompleksu, obliczana była wartość entalpii swobodnej oddziaływania ligand-białko (ΔG_{bind}) metodą MM-PBSA. Dla zoptymalizowanych kompleksów dyskutowano oddziaływania z aminokwasami w miejscu wiążącej oraz jeśli to było możliwe, korelowano wartości ΔG_{bind} z danymi eksperymentalnymi.

Dzięki udostępnionym w materiałach dodatkowych w publikacjach H2 i H3 wartościom energii oddziaływania ligand-białko dla wszystkich dziesięciu najlepszych poz zwróconych przez program dokujący można sprawdzić, że różnice pomiędzy energiami dla pierwszej i drugiej poz danego liganda zawierają się w zakresach H2 (3 związki): 0,73–1,94 kcal/mol, H3 (9 związków): 0,28–2,97 kcal/mol, a pomiędzy pierwszą i dziesiątą pozą w zakresach H2: 7,98–11,30 kcal/mol, H3: 3,11–8,80 kcal/mol. Zaniepokoiło mnie, że różnice pomiędzy energiami oddziaływania w kompleksach wybranych jako startowe do MD, a tymi po MD w pracy H2 wynoszą dla poszczególnych związków 4 – 26,33; 5 – 27,47 i aż 42,92 kcal/mol dla związku 6, a dla kompleksów w pracy H3 mieszczą się w zakresie od +12,07 dla związku 2f do –4,60 dla związku 3c. Zatem optymalizacja kompleksów prowadzona metodą MD znacząco i w różnym kierunku (obniża lub podwyższa) oraz w znacznie większym zakresie niż różnica energii pomiędzy pierwszą i drugą pozą po dokowaniu (a nawet często pierwszą i ostatnią), wpływa na energię kompleksu. Istnieje zatem wysokie prawdopodobieństwo, graniczące wręcz z pewnością, że inne niż pierwsza poza w rankingu po dokowaniu mogłaby okazać się najkorzystniejszą dla danego związku po MD. Uważam, że zastosowana w pracach H2–H6 liniowa metoda wyznaczania ΔG_{bind} prowadzi do błędnego wskazania najkorzystniejszej poz badanego związków w miejscu aktywnym danego białka. Stawia to wszelkie rozważania oddziaływań ligandów z poszczególnymi aminokwasami czy też otrzymane korelacje pod znakiem zapytania.

Podobnie, zmiany w kolejności najsilniej oddziałujących z białkiem związków wg dokowania i MD można zaobserwować w pracach H4 i szczególnie H6, w których ujawniono energie oddziaływania obliczone przez program CDOCKER, tylko dla najlepiej ocenianych kompleksów.



Na podstawie danych z publikacji H6, po lewej stronie zestawilem wartości energii oddziaływania (w kcal/mol) dla kompleksów ligand-receptor EGF po dokowaniu (niebieski) i po MD (pomarańczowy), a różnica energii DOK–MD dla poszczególnych związków pokazana jest po prawej stronie.

Jak wytłumaczyć znaczące różnice w energiach oddziaływania poszczególnych pól pomiędzy stosowanymi metodami? Czy na pewno sprawdzenie tylko jednej z wielu możliwych ułożeń liganda w miejscu aktywnym białka daje prawo do budowy ilościowych modeli przewidywania aktywności? Czy model poprawnie przewidziałby, że analogi związku 8m, w których atom chloru w pozycji 5 indolu zastąpiono fluorem lub grupą metylową czy metoksyłową, są nieaktywne (odpowiednio związki 10f, 10i i 10j z publikacji Rewcastle *et al.* 2017, $IC_{50}EGF > 100 \mu M$)?

Moje wieloletnie doświadczenie w prowadzeniu badań z wykorzystaniem różnorodnych technik modelowania molekularnego wskazuje na zdecydowaną przewagę szerokiego podejścia do rozwiązywanego problemu, tj. na przykład zrównoleżenia obliczeń z użyciem (i) różnych konformacji wyjściowych białek (różnych struktur krystalicznych, kilku modeli homologicznych), (ii) różnych parametrów programów dokujących i (iii) wielu analizowanych ligandów, nad arbitralnie przyjętą liniową (choć logiczną ale nieweryfikowaną) sekwencją następujących po sobie procedur. Analiza wielu pól (podobnych ale też i zróżnicowanych strukturalnie) ligandów w miejscu wiążącym danego białka zwracanych przez program dokujący wskazuje, że często poza o najniższej energii jest nietypowa i znacząco odstaje od położenia całego klastra trochę wyżej energetycznych konformacji. W takim wypadku, w dalszych obliczeniach (np. udokładnianiu energii oddziaływania za pomocą MD) należałoby uwzględnić reprezentanta tego klastra, gdyż bardziej prawdopodobne jest, że to właśnie on oddaje właściwe położenie liganda w miejscu wiążącym. Natomiast w badanych przez Habilitantkę białkach, dość zróżnicowane położenia podobnych strukturalnie związków, mogą być wynikiem arbitralnego wyboru najniżej energetycznego kompleksu do dalszej analizy. Z drugiej strony, czasem niewielkie zmiany w strukturze ligandów powodują ich odmienny sposób wiązania z białkiem. Dlatego właśnie szerokie badania *in silico* i pewna nieufność do otrzymywanych wyników znacznie zmniejszają ryzyko późniejszej negatywnej weryfikacji stawianej hipotezy.

Chcę podkreślić, że dzięki dość szczegółowemu przedstawianiu przez Autorkę danych w publikacjach, licznym ilustracjom, opisowi oddziaływań ligand-białko i dodatkowym informacjom zawartym w

PA

suplementach do publikacji, możliwa jest własna analiza i interpretacja niektórych z otrzymanych przez Nią wyników. W lepszym zrozumieniu podobieństw i różnic w oddziaływaniach ligandów z poszczególnymi aminokwasami na pewno pomogłyby jeszcze tabelaryczne zestawienia. Diagramy oddziaływań 2D są często mniej informacyjne, gdyż związki nie są rysowane w podobny sposób.

Przez ostatnie lata ogromnie zwiększyła się moc obliczeniowa komputerów, nieustannie rozwijane są specjalistyczne algorytmy i programy do modelowania molekularnego, tworzone i na bieżąco aktualizowane są bazy danych zawierające m.in. informacje o aktywności biologicznej i różnych właściwościach związków organicznych (np. ChEMBL, PubChem), powstają także nowe metody sztucznej inteligencji, coraz częściej wykorzystywanej w szeroko pojętym projektowaniu nowych substancji o potencjale terapeutycznym. Jednym z podstawowych warunków prowadzenia efektywnych badań metodami modelowania molekularnego jest dostęp do jak największej ilości rzetelnych danych by tworzyć modele o jak najszerszym zakresie stosowania i wysokiej zdolności predykcyjnej. Habilitantka nie korzysta z istniejących możliwości dostępu do baz danych, a nawet wykorzystując zewnętrzne publikacje, przedstawiające w istocie spójne grupy związków, a także mając dostęp do oprogramowania pozwalającego automatyzować i prowadzić obliczenia różnymi metodami, intencjonalnie ogranicza zestawy analizowanych związków i stosuje tylko jedno podejście do tytułowych „symulacji oddziaływań małych cząsteczek z celami molekularnymi”. Dobrym przykładem takiego „zawężającego” podejścia jest opisany w publikacji H6, model oddziaływania *bis*-indolowych pochodnych disulfidów z receptorem EGF. Mimo dostępności wspomnianego wyżej zestawu 76 związków o zbliżonej strukturze i znaczących różnicach w aktywności (około dwóch rzędów wielkości) wybrane zostały do budowy modelu tylko najaktywniejsze związki o przedziale wartości $IC_{50}EGF$ zaledwie od 1,5 do 5,0 μM . Jest to sprzeczne z kanonem tworzenia modeli predykcyjnych, które powinny być oparte na związkach o jak najszerszej rozpiętości aktywności biologicznej (najlepiej większej niż trzy rzędy wielkości).

Ponadto zastrzeżenia można mieć także do samego, według mnie bardzo mylnego, tytułu osiągnięcia. Tytuł „Symulacje oddziaływań małych cząsteczek z celami molekularnymi oraz analiza lekopodobieństwa od substancji o potencjale terapeutycznym do wdrukowanych polimerów”, sugeruje bowiem pewien proces badawczy prowadzący do opublikowania prac w określonej kolejności H1–H7. Ta chronologia powinna być mniej więcej odzwierciedlona w czasie publikacji tychże artykułów. Nie zagłębiając się więc w poruszaną w pracach tematykę, a jedynie śledząc rok ich publikacji widzimy, że o ile daty poszczególnych pozycji H1–H6 (H1 – 2015, H2 – 2019, H3 – 2017, H4 – 2018, H5 – 2019, H6 – 2020) mogą w przybliżeniu wskazywać na taki rozwój historii prowadzonych badań, to niespodziewanie *opus magnum*, czyli tytułowe „wydrukowane polimery” z pracy H7 zostały opublikowane w roku 2011, a więc właściwie zaraz po doktoracie! Zatem rezultaty przedstawione w tej publikacji nie mogły wynikać z badań opisanych w pracach H1–H6.

W tym miejscu należy też podnieść bardzo istotny fakt, że prace te dotyczą różnych grup związków i oprócz zadziwiającej chronologii trudno też znaleźć w nich ciągłość tematyczną. Sądzę, że jest to

najpoważniejszy z zarzutów, który definitywnie wyklucza możliwość uznania przedstawionego przez Panią dr Teresę Żolek dorobku naukowego jako spełniającego wymogi ujęte w art. 219 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r, (z późniejszymi zmianami). Precyzując „...osiągnięcia naukowe albo artystyczne, stanowiące znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny...”, wymieniony artykuł Ustawy, w punkcie 2b wymienia: „1 cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach naukowych lub w recenzowanych materiałach z konferencji międzynarodowych.”

Niestety, w mojej ocenie, trudno uznać za jednotematyczny cykl prac, których wspólnym mianownikiem jest jedynie użyta metodologia, bowiem w istocie opisują one trzy niepowiązane ze sobą grupy związków charakteryzujących się zróżnicowanym działaniem terapeutycznym oraz kompleks polimerowy o potencjalnym znaczeniu diagnostycznym. Ponadto przy takim wyborze zadeklarowanych jako osiągnięcie naukowe prac, trudno ocenić pozytywnie wartość przedstawianych wyników i ich realny wkład w rozwój dyscypliny nauk farmaceutycznych. Indeks Hirscha, który ma w zamierzeniu odzwierciedlać znaczenie całkowitego dorobku publikacyjnego danego naukowca w przypadku Pani dr Teresy Żolek wynosi 7.

Ocena dorobku dydaktycznego i organizacyjnego oraz współpracy międzynarodowej

Dr Teresa Żolek aktywnie uczestniczy w działalności dydaktycznej Wydziału. Od 2004 roku 12rotnie sprawowała opiekę nad realizowanymi na Wydziale Farmaceutycznym WUM pracami magisterskimi. Jako opiekun działającego w Zakładzie Chemii Organicznej Studenckiego Koła Naukowego SKN Molekuła, w 2012 roku została wyróżniona indywidualną nagrodą dydaktyczną II stopnia Rektora WUM. W latach 2013–2016 pełniła funkcję promotora pomocniczego w przewodzie doktorskim Pani mgr. Moniki Sobiech.

Habilitantka prowadziła i prowadzi zajęcia dydaktyczne realizowane najpierw przez Zakład Chemii Fizycznej i kolejno Zakład Chemii Organicznej WUM, jak też w 2015 roku przygotowywała materiały szkoleniowe i prowadziła szkolenia na Workshop on Molecular Simulation and Drug Design w Warszawie. Ponadto w ramach projektu (2018–2022) finansowanego przez NCBR z Programu Operacyjnego Wiedza Edukacja Rozwój „WUM AID – Akademia Innowacyjnej Dydaktyki Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego” przygotowała i prowadziła zajęcia dydaktyczne: Analiza Toksykologiczna. Trzykrotnie była też zaangażowana w organizację Konferencji Naukowych Wydziału Farmaceutycznego, pełniąc funkcję sekretarza komitetu organizacyjnego.

Udział w projektach badawczych

Zaangażowanie w realizację grantów i samodzielne pozyskiwanie funduszy na projekty badawcze dr T. Żolek jest niestety niższe, niż należałoby się spodziewać po osobie aplikującej o awans naukowy na stopień doktora habilitowanego. Wprawdzie dwukrotnie pełniła funkcję kierownika projektu, lecz były to granty wewnętrzne macierzystej Uczelni w ramach programu Młodzi Badacze. Jedynie raz była wykonawcą w projekcie NCN w latach 2016–2021 i obecnie bierze udział w charakterze wykonawcy w międzynarodowym projekcie finansowanym przez węgierską agencję rządową w ramach współpracy z Uniwersytetem w Szeged.

W zasadzie fakt, że Pani dr. Żołek nigdy nie kierowała projektem, którego finansowanie przyznawane jest ze źródeł zewnętrznych (jak np. konkursy NCN), co daje większą samodzielność w realizowaniu tematyki badawczej, nie jest formalną przeszkodą w uzyskaniu habilitacji. Jednak stopień doktora habilitowanego pociąga za sobą obowiązki, takie jak konieczność zdobywania środków na badania własne, a także prowadzonych doktorantów i brak doświadczenia Habilitantki w tym obszarze aktywności naukowej może być sporym ograniczeniem.

Współpraca Pani dr Teresy Żołek z instytucjami naukowymi obejmuje 2 podmioty krajowe, tj. Instytut Chemii Fizycznej PAN i Wydział Matematyczno-Przyrodniczy Szkoły Nauk Ścisłych, Uniwersytetu Kardynała Stefana Wyszyńskiego z Warszawy, oraz 5 zagranicznych jednostek naukowych. Oprócz wspomnianej wyżej węgierskiej uczelni są to uniwersytety z Utrechtu (Niderlandy), Clagary (Canada), Meksyku oraz Bari (Włochy).

W zakończeniu pragnę zaznaczyć, iż niewątpliwie Pani dr Teresa Żołek jest cennym pracownikiem Zakładu Chemii Organicznej WUM, bardzo zaangażowanym w działalność dydaktyczną Wydziału, co zostało wielokrotnie docenione przyznaniem jej nagród. Niewątpliwie też, jest samodzielnym badaczem z opanowanym warsztatem metodologicznym w zakresie komputerowego wspomaganie projektowania leków, który wykorzystuje rutynowo w analizie zróżnicowanych grup związków biologicznie aktywnych.

Podsumowanie

Przechodząc natomiast do oceny końcowej, przedstawionego jako osiągnięcie habilitacyjne cyklu prac zatytułowanego: *Symulacje oddziaływań małych cząsteczek z celami molekularnymi oraz analiza lekopodobieństwa: od substancji o potencjale terapeutycznym do wdrukowanych polimerów*, z dużą przykrością muszę stwierdzić, iż nie spełniają one wymagań przywołanych w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. (z późniejszymi zmianami), zarówno z powodu braku spójności tematycznej, jak też pod względem wystarczającej wagi naukowej. W moim przekonaniu w znacznej części prac (H2–H6), właśnie wspomniana wyżej rutyna przeważając nad kreatywnością i automatyczne stosowanie procedur modelowania molekularnego bez należytej weryfikacji uzyskiwanych wyników, stawiają pod znakiem zapytania wiele z otrzymanych i niestety opublikowanych już rezultatów.

W związku z powyższym wnoszę o odrzucenie wniosku Pani dr Teresy Żołek w postępowaniu o nadanie Jej stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

