



Gdańsk, 2022-05-05

**Recenzja dorobku naukowego
w sprawie nadania lub odmowy nadania
stopnia doktora habilitowanego Pani dr Teresie Iwonie Żolek**

Osiągnięcia naukowo-badawcze

Pani dr Teresa Żolek posiada udowodnioną aktywność badawczą połączoną z działalnością dydaktyczną oraz organizacyjną. Doświadczenie badawcze po uzyskaniu stopnia doktora wynikające z bezpośredniej współpracy z innymi naukowcami, potwierdzone jest dorobkiem naukowym w postaci publikacji o zasięgu międzynarodowym, również wspólnie z partnerami zagranicznymi, i zasługuje na pozytywną uwagę.

Zainteresowania badawcze Pani dr Teresy Żolek od początku pracy naukowej koncentrują się na poszukiwaniach nowych związków chemicznych o potencjale farmakologicznym, ze szczególną aktywnością w obszarze symulacji oddziaływań małych cząsteczek z celami molekularnymi. Posiada Ona doświadczenie badawcze w zakresie obliczeń DFT, budowania kompleksów cel molekularny/ligand, szacowania parametrów ADMET oraz wykonywania obliczeń metodą mechaniki i dynamiki molekularnej. Posiada Ona wyróżniające się doświadczenie badawcze w zakresie oceny oddziaływań leków z celami molekularnymi, w szczególności poszukiwaniem nowych kandydatów na leki wśród związków oddziałujących z DNA i receptorem naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR). Prowadzone we współpracy z polskimi i zagranicznymi ośrodkami naukowymi badania mają głównie charakter poznawczy, ale cechują się przy tym równoległe wykorzystywaniem wysoce specjalistycznej metodologii oraz wnoszą wymagane aspekty oryginalności w ramach rozpatrywanych obszarów badawczych.

Przeważającą część dorobku publikacyjnego wydanego w czasopismach posiadających „*Impact factor*” Pani dr Teresa Żolek zgromadziła po obronie pracy doktorskiej. Globalnie, obejmuje on w tej chwili 24 prace (o sumarycznym IF = 61,936), przy tym przed doktoratem: 9 publikacji o łącznym IF = 5,594. W całym dorobku publikacyjnym Pani dr Teresa Żolek jest 14-krotnie pierwszym współautorem publikacji naukowych. W czasopismach bez „*Impact factor*”, Habilitantka jest współautorem 7 prac, w tym 2 artykułów poglądowych i 1 rozdziału w książce. Pani dr Teresa Żolek jest ostatecznie współautorem

jednego patentu i jednej pracy popularno-naukowej. Przedstawiona do oceny dokumentacja Kandydatki do stopnia doktora habilitowanego precyzuje także, w ilu publikacjach, których jest współautorem, była Ona autorem korespondującym; sumarycznie w 5 publikacjach Pani dr Teresa Żolek była autorem korespondującym. Deklarowany przez Nią wkład pracy do poszczególnych publikacji nie budzi formalnych zastrzeżeń. Według bazy *Web of Science* prace Pani dr Teresy Żolek posiadają 143 niezależnych cytowań (137 cytowań bez autocytowań), a indeks Hirscha wynosi 7 (podobne wartości odnotowano również w przypadku bazy *Scopus*). Standardowe parametry bibliometryczne można więc uznać za relatywnie satysfakcjonujące w przypadku kandydata do habilitacji w dyscyplinie nauk farmaceutycznych. Dokumentacja wskazuje równocześnie na potencjał w zakresie samodzielnego prowadzenia działalności naukowo-badawczej. Uwiarygodnienie bezpośredniej, wiodącej inicjatywy twórczej podczas realizacji zadań badawczych zostało w opinii recenzenta przedstawione poniżej.

Dodatkowe informacje dotyczące dorobku naukowego poza cyklem prac osiągnięcia habilitacyjnego zostały zebrane w postaci listy publikacji przed i po uzyskaniu stopnia doktora, ale także rzetelnego omówienia problematyki podejmowanych zagadnień i obszarów badawczych będących w kręgu zainteresowań Habilitantki. Informacje te są wiarygodnie uporządkowane i dowodzą zaangażowania Kandydatki do stopnia doktora habilitowanego w działalność badawczą niezależnie od koncentracji na uzyskaniu habilitacyjnego osiągnięcia naukowego, które stanowić winno znaczący wkład autora w rozwój danej dyscypliny naukowej. Prace badawcze poza osiągnięciem habilitacyjnym włączają badania rozpoczęte jeszcze na etapie pracy magisterskiej i dotyczą badań oddziaływań antracyklin interkalujących z DNA (we współpracy z Panem Prof. Waldemarem Priebe z University of Texas, USA). Dotyczą także prac badawczych nad pochodnymi kumaryny i flawonoidów oraz następnie pochodnych witaminy E (wspólnie z Panem Dr. hab. Stanisławem Witkowskim z Wydziału Chemii Uniwersytetu w Białymstoku). Bardzo istotne w karierze Kandydatki wydają się również wspólne prace z Panem Prof. Franciszkiem Heroldem z Katedry i Zakładu Technologii Środków Leczniczych Wydziału Farmaceutycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego oraz następnie z Panią dr Ireną Wolską z Zakładu Krystalografii Wydziału Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. Podjęta współpraca z ośrodkiem holenderskim (pod kierunkiem Pana Prof. Marcela A.G. van der Heydena) przyczyniła się do opracowania metodologii analizy mechanizmu kardiotoxyczności pochodnych pentamidyny, a dalsze prace badawcze związane z tą grupą związków zaowocowały współpracą z ośrodkiem węgierskim (pod kierunkiem Pani Dr hab. Evy A. Enyedy). Obecnie trwają prace badawcze w ramach współpracy z Panią Dr. Maricarmen Hernández-Rodríguez z Universidad Nacional Autónoma de México, Santa María oraz z zespołem badawczym Pani Dr. Rosy Purgatorio z Università del Farmaco, Università Degli Studi di Bari, Italy. Zainteresowania powyższe znajdują swoje bezpośrednie odzwierciedlenie także w postaci publikacji ze współautorstwem Kandydatki do stopnia doktora habilitowanego.

Osiągnięcie habilitacyjne

Cykl publikacji Pani dr Teresa Żolek składający się na naukowe osiągnięcie habilitacyjne posiada tytuł „Symulacje oddziaływań małych cząsteczek z celami molekularnymi oraz analiza lekopodobieństwa: od substancji o potencjale terapeutycznym do wdrukowanych polimerów”. Cykl obejmuje łącznie 7 publikacji zespołów badawczych 2-6 współautorów w czasopismach rangi międzynarodowej i sumarycznym IF = 25,278. W przypadku wszystkich 7 publikacji w cyklu prac Habilitantka jest pierwszym autorem. Jest Ona 3-krotnie autorem korespondującym. Spójny charakter osiągnięcia habilitacyjnego, a także opisany w dokumentacji udział współautorów wraz z podpisanymi oświadczeniami, potwierdzają wiodącą rolę Pani dr Teresy Żolek w zakresie formułowania koncepcji badawczej, wykonywania badań eksperymentalnych i opracowania wyników oraz podczas konstrukcji publikacji.

Cykl publikacji habilitacyjnych zawiera dobrze sformułowane oraz konsekwentnie realizowane zadania badawcze. Badania posiadają wymagany aspekt nowości naukowej oraz wnoszą zauważalny wkład w obszarze współczesnych nauk farmaceutycznych i modelowania molekularnego, opierając się przy tym na nowoczesnej metodologii badawczej, ze szczególną koncentracją w obszarze chemii organicznej i obliczeniowej. Habilitantka skoncentrowała się na próbie zaprojektowania oddziaływań substancji leczniczych i materiałów polimerowych z użyciem metod teoretycznych wspartych komputerowym modelowaniem molekularnym uzupełnionych metodami przewidującymi właściwości fizykochemiczne i farmakokinetyczne. Rozważania teoretyczne wsparte zostały przy tym także niezbędnymi pomiarami eksperymentalnymi oraz wynikami uzyskanymi podczas realizacji badań. Cykl publikacji dotyczący projektowania i oceny różnych klas związków z celami biologicznymi, które wykazują duże znaczenie w terapii chorób wywołanych różnymi czynnikami chorobotwórczymi, składa się z siedmiu tematycznie powiązanych części, stanowiąc nowatorską i udaną próbę włączenia się Habilitantki w obieg wymiany myśli naukowej w obszarze modelowania molekularnego.

W pierwszym etapie badań (2 publikacje H1-H2), Habilitantka przedstawiła badania dotyczące pochodnych pentamidyny proponując metodykę analizy molekularnej pozwalającej na ocenę ich wiązania z DNA oraz kanałem potasowym hERG. Podjęcie tych badań doprowadziło w pierwszym rzędzie do wygenerowania modelu matematycznego pozwalającego na ocenę aktywności biologicznej pochodnych pentamidyny względem kosmopolitycznego grzyba wywołującego u człowieka pneumocystozowe zapalenie płuc, mianowicie *Pneumocystis carinii*. Opracowany nowy model matematyczny na podstawie danych eksperymentalnych i włączając efekt entropowy oraz efekt hydratacyjny, pozwolił zidentyfikować te elementy pochodnych pentamidyny, które odpowiadają za aktywność biologiczną przeciw *Pneumocystis carinii*. Rozwinięciem kierunku badań nad pochodnymi pentamidyny była ocena molekularnego mechanizmu kardiotoxyczności tej grupy związków skorelowanej z ich hamującym wpływem na sercowy kanał potasowy hERG. Podjęto próbę zbadania

profilu farmakokinetycznego oraz przeprowadzenia badań określających sposób oddziaływania pochodnych pentamidyny z kanałem potasowym hERG w oparciu o metody modelowania molekularnego i pomiary eksperymentalne. Zaproponowana metodyka badań stanowić może uzupełnienie wczesnych etapów badań nad oceną bezpieczeństwa kardiologicznego potencjalnych substancji leczniczych pochodnych pentamidyny. Dwie pierwsze publikacje cyklu osiągnięcia habilitacyjnego to: Żolek *et al.* (2015) Probing the relationship between anti-Pneumocystis carinii activity and DNA binding of bisamidines by molecular dynamics simulations. *Molecules*, 20, 5942-5964, IF2015= 2,465; Żolek *et al.* (2019) Drug-likeness of linear pentamidine analogues and their impact on hERG K⁺ channel – correlation with structural features. *RSC Advances*, 9, 38355-38371, IF2019 = 3,119.

Bardzo dobre kwalifikacje w obszarze chemii organicznej i modelowania molekularnego oraz wypracowany ostatnimi laty przez Panią dr Teresę Żolek solidny warsztat w zakresie szczegółowej oceny molekularnej oddziaływań na poziomie lek-cel molekularny oraz badań ADMET, znalazły potwierdzenie w kolejnym etapie badań tworzących cykl osiągnięcia habilitacyjnego, w którym rozważane są przykłady oceny różnych oddziaływań molekularnych pochodnych kumaryny (trzy publikacje H3-H5). Na podkreślenie zasługuje tutaj fakt, że badane związki z grupy pochodnych hydroksykumaryny i arylopiiperazynylokumaryny, o potencjalnej aktywności przeciwrzybiczej, przeciwbakteryjnej i przeciwnowotworowej, poddano kompleksowym analizom molekularnym i farmakokinetycznym. Przeprowadzono przy tymi symulacje przechodzenia przez barierę krew-mózg, procesów biotransformacji I fazy oraz analizy toksyczności pochodnych kumaryny związanych z hepatotoksycznością i kardiotoxycznością. To z kolei doprowadziło do cennych rozważań nad interakcją tych związków z kanałem potasowym hERG oraz następnie szeroko zakrojone rozważania na temat biodystrybucji i charakteru oddziaływania pochodnych kumaryny z białkiem transportowym, albuminą surowicy ludzkiej (HSA). Na uwagę zasługuje ostatecznie fakt próby zwrócenia uwagi na bardziej skomplikowane relacje na poziomie zdolności pokonywania barier biologicznych przez pochodne kumaryny, w szczególności penetracji bariery krew-mózg. To zagadnienie było przedmiotem badań rozszerzonych o pochodne arylopiiperazynylokumaryny. Trzy publikacje cyklu osiągnięcia habilitacyjnego dotyczące tego fragmentu cyklu badawczego to: Żolek *et al.*, (2017) Theoretical evaluation of ADMET properties for coumarin derivatives as compounds with therapeutic potential. *European Journal of Pharmaceutical Science*, 109, 486-502, IF2017 = 3,466; Żolek *et al.*, (2018) Drug likeness prediction of 5-hydroxy-substituted coumarins with high affinity to 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors. *European Journal of Pharmaceutical Science*, 115, 25-36, IF2018 = 3,532; Żolek *et al.*, (2019) Evaluation of blood-brain barrier penetration and binding to human serum albumin of 7-O-arylopiiperazynylcoumarins as potential antipsychotic agents. *Bioorganic Chemistry*, 84, 211-225, IF2019 = 4,831.

Ostatecznie, podsumowaniem cyklu habilitacyjnego są dwie publikacje dotyczące z jednej strony wpływu wiązania pochodnych 3,3'-diindolilometanu na aktywację receptora EGFR, a z drugiej strony próby zbadania selektywności polimeru molekularnego wdrukowanego pseudowzorcem dopaminy – homoveratryloaminy. W związku z tym w pierwszym rzędzie wykazano, że jest możliwym wypracowanie wstępnego modelu matematycznego pozwalającego na oszacowanie powinowactwa pochodnych 3,3'-diindolilometanu do receptora EGFR. Cennym uzupełnieniem tych badań jest także zaproponowanie struktury wiodącej, którą można wykorzystać w pracach nad optymalizacją struktur inhibitorów EGFR z badanej grupy związków wykazujących potencjalne właściwości przeciwnowotworowe. Zasugerowanie z kolei w ostatnim etapie prac badawczych nad użytecznością metod obliczeniowych podczas badań nad polimerami wdrukowanymi molekularnie (ang. *Molecularly Imprinted Polymers*, MIPs) stanowi dobre podsumowanie cyklu habilitacyjnego (choć równocześnie korespondująca publikacja jest najstarszą w cyklu). Na podstawie uzyskanej zgodności pomiędzy rezultatami analizy teoretycznej i eksperymentalnej wykazano, że opracowany, uproszczony model miejsca wiążącego polimeru może wstępnie posłużyć do projektowania i oceny właściwości związanych z rozpoznawaniem i wychwytywaniem związków chemicznych poprzez wdrukowane materiały polimerowe. Dwie ostatnie publikacje cyklu osiągnięcia habilitacyjnego to: Żołek et al. (2020) Theoretical evaluation of EGFR kinase inhibition and toxicity of di-indol-3-yl disulfides with anti-cancer potency. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, DOI: 10.1080/07391102.2020.1815576, IF2020 = 3,310; Żołek et al. (2011) A computational model for selectivity evaluation of 2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethylamine (homoveratrylamine) imprinted polymers towards biogenic compounds. *Analytica Chimica Acta*, 693, 121-129, IF2011 = 4,555.

W badaniach objętych cyklem prac osiągnięcia habilitacyjnego Pani dr Teresa Żołek udowodniła swoje przygotowanie badawcze zarówno w warstwie teoretycznej, jak i eksperymentalnej. Wykazała się umiejętnością stawiania istotnych poznawczo hipotez badawczych i zdolnością do racjonalnego, konsekwentnego planowania oraz systematycznej realizacji zaawansowanych prac doświadczalnych, jak również sprawnością w zakresie raportowania wyników badań w piśmiennictwie specjalistycznym.

Osiągnięcia dydaktyczne i organizacyjne

Pani dr Teresa Żołek posiada dowody wskazujące na wieloletnie doświadczenie dydaktyczne. Habilitantka posiada akademickie doświadczenie dydaktyczne: od 1999 r. prowadzi zajęcia dydaktyczne z fizyki, informatyki, chemii organicznej, projektowania substancji leczniczych, syntezy i identyfikacji związków organicznych dla studentów Wydziału Farmaceutycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (wykłady, ćwiczenia, seminaria, zajęcia specjalistyczne w ramach koła naukowego). Jest Ona ponadto promotorem pomocniczym w 1 przewodzie doktorskim (w latach 2013-2016). Była Ona również opiekunem 12 prac magisterskich oraz opiekunem studiów indywidualnych studenta Wydziału Farmaceutycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2008-2010.

Pani dr Teresa Żolek systematycznie podnosi swoje kwalifikacje zawodowe podczas szkoleń i kursów naukowo-szkoleniowych. Była recenzentem streszczeń prac dwóch lokalnych konferencji naukowych. Wykazuje również aktywność jako członek rady recenzentów i redaktor tematyczny czasopisma *Pharmaceutics*.

Pani dr Teresa Żolek wykazuje dostrzegalną aktywność sympozjalną; jest współautorem 45 doniesień konferencyjnych (krajowych i międzynarodowych). Nie jest przy tym jednak precyzyjnie wskazane, które z wymienionych doniesień Habilitantka przedstawiała osobiście. Nie wskazano, w przypadku których konferencji Pani dr Teresa Żolek osobiście wygłaszała referaty.

Habilitantka nie odnotowała także żadnych krótko-, średnio- i długoterminowych staży naukowych w ośrodkach zagranicznych lub nawet krajowych. Brak naukowych staży zagranicznych (i/lub krajowych) jest nieco rekompensowany współpracą naukową z kilkoma ośrodkami badawczymi w Polsce i zagranicą, czego efektem są odnotowane, wspólne publikacje.

Pozycja naukowa Pani dr Teresy Żolek jako osoby kreującej oraz opiniotwórczej w zakresie prowadzenia i rozwijania nowych trendów badawczych jest także wstępnie odnotowywana w środowisku specjalistycznym. Potwierdzeniem tego jest m.in. recenzowanie manuskryptów prac nadsyłanych do opublikowania w czasopismach rangi międzynarodowej (wymieniono kilkanaście tytułów czasopism z wykonaniem łącznie 40 recenzji manuskryptów prac).

W życiorysie naukowym Kandydatki do stopnia doktora habilitowanego istnieją pozytywne, dwa przykłady wskazujące na aktywność związaną z prowadzeniem projektowych zadań badawczych jako współwykonawcy w projektach grantowych finansowanych ze źródeł zewnętrznych [polskie Narodowe Centrum Nauki (NCN) i węgierskie National Research, Development and Innovation Office (NRDI)].

Kandydatka do stopnia doktora habilitowanego była wyróżniona kilkunastokrotnie nagrodami naukowymi Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Posiada Ona także wyróżnienie w postaci nagrody zespołowej Ministra Zdrowia oraz indywidualnej nagrody dydaktycznej Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Uważam, że dorobek naukowy, dydaktyczny i w zakresie organizacji pracy akademickiej i popularyzatorskiej Pani dr Teresa Żolek spełnia oczekiwania stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauk farmaceutycznych.

KIEROWNIK
Katedry i Zakładu
Chemii Farmaceutycznej

prof. dr hab. Tomasz Bączek