



UNIWERSYTET MEDYCZNY W LUBLINIE

Katedra i Zakład Chemii Medycznej

20-093 Lublin ul. Chodźki 4a

Dr hab. n. med. Irena Musik

email: irena.musik@umlub.pl

RECENZJA

całokształtu dorobku naukowego oraz rozprawy habilitacyjnej

dr n. biol. Moniki Stompor

**pt. "Ocena właściwości przeciwnowotworowych oraz antyoksydacyjnych
wybranych związków naturalnych oraz ich pochodnych otrzymanych w
wyniku modyfikacji strukturalnych"**

**adiunkta w Zakładzie Fizjologii i Patofizjologii Człowieka, Instytutu
Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej Uniwersytetu Rzeszowskiego.**

Ocena ta dokonana została zgodnie z pismem DL/N/3387/2019 z dnia 30.09.2019 r. Dziekana Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu prof. dr hab. Małgorzaty Sobieszkańskiej, a także zgodnie z wymogami aktualnie obowiązującego prawa *Ustawa o stopniach naukowych i o tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki zgodnie z art.18a ust.5 z dnia 14 marca 2003 roku (t.j. Dz. U. 2017 poz.1789)*, w

związku z art. 179 ust. 2 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 30 sierpnia poz. 1669).

1. Przebieg kariery zawodowej

Pani dr n. biol. Monika Stombor w 2008 r. ukończyła studia w zakresie biotechnologii żywności Akademia Rolnicza we Wrocławiu, Wydział Nauk o Żywności. Tytuł magistra biotechnologii w zakresie biotechnologii żywności uzyskała na Uniwersytecie Przyrodniczym we Wrocławiu, Wydział Biotechnologii i Nauk o Żywności, Katedra Chemii za pracę pt.: „Chemoenzymatyczna funkcjonalizacja fosfolipidów jako prekursorów *N*-acylofosfoatydyloetanolamin” w 2009 roku. W latach 2009 - 2014 odbyła studia doktoranckie na Uniwersytecie Przyrodniczym we Wrocławiu na Wydziale Biotechnologii i Nauk o Żywności w Katedrze Chemii w Zakładzie Syntezy Organicznej. W 2014 r. uzyskała tytuł doktora nauk biologicznych w zakresie biotechnologii na Uniwersytecie Przyrodniczym we Wrocławiu na podstawie rozprawy doktorskiej pt.: „Otrzymywanie i biotransformacje związków flawonoidowych”. Swoje aspiracje naukowe poszerzyła kończąc studia podyplomowe w zakresie Zarządzania Zasobami Ludzkimi na Uniwersytecie Jagiellońskim na Wydziale Zarządzania i Komunikacji Społecznej, Instytut Ekonomii Finansów i Zarządzania, co też mogło przyczynić się do wkładu w rozszerzenie prac badawczych.

Dr n. biol. Monika Stombor poza pracą naukową prowadzi zajęcia dydaktyczne – ćwiczenia laboratoryjne i seminaria z chemii żywności i biochemii ogólnej (kierunek dietetyka), biochemii z elementami chemii (kierunek lekarski), chemii organicznej (kierunek biotechnologia), biochemii, fizjologii ogólnej i diagnostyki fizjologicznej, fizjologii wysiłku fizycznego i fizjologii bólu (kierunek fizjoterapia) oraz fizjologii (kierunek pielęgniarstwo). Habilitantka pełniła funkcję opiekuna Studenckiego Koła Naukowego działającego przy

Katedrze Chemii Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu, była również opiekunem naukowym trzech magistrantów w Zakładzie Syntezy Organicznej Katedry Chemii Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu, których promotorem był prof. dr hab. inż. Mirosław Anioł. Dr Monika Stompor czynnie uczestniczy w pracach uniwersyteckich organów kolegialnych m.i. jako członek Wydziałowej Komisji Rekrutacyjnej, Komisji Dydaktycznej, Wydziałowej Komisji ds. Oceny Nauczycieli Akademickich, oraz zespołu przygotowującego raport samooceny na potrzeby wizytacji Polskiej Komisji Akredytacyjnej na kierunku lekarskim.

2. Ocena dorobku naukowego i rozprawy habilitacyjnej

dr n. biol. Moniki Stompor w dziedzinie nauki medycznej w dyscyplinie biologia medyczna.

Ogólny dorobek naukowy dr Moniki Stompor obejmuje 15 prac naukowych recenzowanych w czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (łącznie cytowanych 86 razy, bez autocytowań 62), o łącznym IF= 31,073, KBN/MNiSW = 386 pkt, indeks Hirscha 6. Autorka w swoim dorobku naukowym posiada 4 artykuły przeglądowe, 4 rozdziały w podręcznikach akademickich i monografiach, 10 patentów i 12 zgłoszeń patentowych. Brała również udział w konferencjach oraz seminariach międzynarodowych i krajowych.

Habilitantka włączyła do postępowania habilitacyjnego pięć wybranych tematycznie publikacji z lat 2016-2018 o łącznym IF = 7,818 i KBN/MNiSW = 97 pkt., w których udział własny zawiera się w zakresie 55% - 100%. Cztery eksperymentalne prace wybrane przez dr Monikę Stompor zostały opublikowane w czasopismach naukowych posiadających współczynnik IF, z których w jednej (IF=2,533 KBN/MNiSW = 30 pkt.)

udział autorki wynosi 100%. Natomiast jedna z prac jest pracą poglądową. Prace włączone do oceny są połączone tematycznie zachowując pełną chronologię.

Habilitantka jako główny cel oraz założenia badawcze podjęła chemoenzymatyczne modyfikacje 6-aminoflawonu w celu opracowania metod funkcjonalizacji flawonoidów z grupą aminową, poszukiwanie struktury wiodącej w grupie hydroksyflawonów celem wyselekcjonowania skutecznych substancji do przełamania bariery lekooporności wybranych komórek nowotworowych w warunkach *in vitro* oraz ocenę potencjału przeciwnowotworowego naturalnych fitoestrogenów jak i ich pochodnych względem komórek nowotworowych układu nerwowego człowieka. Uzyskane związki z grupą prenylową o strukturze chalkonu, flawonu zawierającego różne podstawniki w pierścieniach aromatycznych, jak też przeprowadzone liczne modyfikacje strukturalne, mogą wnieść istotny wkład w wiedzę teoretyczną i praktyczną dotyczącą leczenia nowotworów. Kierunek badań prowadzonych przez Habilitantkę dotyczył właściwości antyoksydacyjnych i przeciwnowotworowych naturalnych związków jak też otrzymanych syntetycznie w wyniku modyfikacji strukturalnych. Zarówno cele jak też założenia badawcze podjęte przez dr Monikę Stompor dotyczące poszukiwania skutecznych substancji do przełamania lekooporności niektórych komórek nowotworowych w warunkach *in vitro* jak też ocena potencjału przeciwnowotworowego naturalnych fitoestrów oraz ich pochodnych względem komórek nowotworowych układu nerwowego człowieka mogą mieć duże znaczenie dla przy opracowywaniu nowych terapii antynowotworowych a co za tym idzie dla przemysłu farmaceutycznego. Flawonoidy wykazują korzystne przeciwdziałanie powstawaniu wolnych rodników. Związki te jak też ich pochodne charakteryzują się znaczną aktywnością biologiczną.

Przedstawiona wchodząca w skład osiągnięcia pierwsza praca pozwoliła Habilitantce na wyselekcjonowanie szczepów mikroorganizmów zdolnych do przekształceń 6-

aminoflawonu i przeprowadzenie biotransformacji preparatywnej z udziałem wybranych kultur najwydajniej transformujących substrat oraz wyizolowanie produktu. Następnie na podstawie struktury chemicznej określono typ katalizowanej reakcji 6-aminoflawonu, który poddano transformacjom w kulturach 30 szczepów mikroorganizmów, których wybór podyktowany był zaobserwowanymi już wcześniej uzdolnieniami do katalizowania przemian mikrobiologicznych flawonoidów. Badanie jakie przeprowadziła dr M. Stompor pozwoliły dowiedzieć, iż transformacje mikrobiologiczne związków flawonoidowych mogą stanowić naturalną alternatywę do syntezy chemicznej a udokumentowane odkrycie otrzymywania pochodnych flawonoidów z grupa aminową w kulturach bakterii tlenowych na drodze biotransformacji może zostać wykorzystane w praktyce.

W przedstawionej przez Panią doktor drugiej pracy wykorzystano ludzkie komórki nowotworowe centralnego układu nerwowego linii U-118 MG. Przeprowadzone badania nad wpływem grupy izoprenylowej 8-prenylonaringeniny na aktywność antyproliferacyjną przeciwko fibroblastom i komórkom ludzkiego glejaka, w porównaniu z naringeniną, która nie posiada podstawnika izoprenyloвого pozwoliły dowiedzieć, że zarówno naringenina jak też 8-prenylonaringenina w stężeniach 5-500 $\mu\text{g/ml}$ spowodowały spadek żywotności i aktywności komórek nowotworowych a poziom cytotoksyczności zależał od stężenia, struktury chemicznej związku oraz rodzaju komórek. Pochodna zawierająca grupę izoprenylową w pozycji C-8 w porównaniu z pochodną bez tej grupy wykazywała znacząco wyższą aktywność.

Określenie elementów strukturalnych badanych substancji pozwoliło dr M. Stompor na poszukiwanie nowych acylowych pochodnych bliskiego analogu strukturalnego 8-prenylonaringeniny, które zostały poddane testom na aktywność antyproliferacyjną. Kierunek badań prowadzonych przez Habilitantkę dotyczył zarówno udziału procesów

wolnorodnikowych w eliminowaniu komórek nowotworowych, jak też oceny aktywności antyoksydacyjnej otrzymanych związków.

Otrzymane przez dr Stompor na drodze syntezy chemicznej hydroksy flawony jak ich acylowe odpowiedniki oraz wykorzystanie otrzymanych związków do badań na aktywność proliferacyjną w stosunku do wybranych przez Habilitantkę linii komórek nowotworowych pozwoliły potwierdzić założenia, jakoby acylacja grup hydroksylowych w cząsteczce flawonu zwiększała efektywność terapeutyczną: aktywność antyproliferacyjną i zdolność do przełamania bariery lekooporności względem wybranych komórek nowotworowych w warunkach *in vitro*. Odpowiednio zaplanowane modyfikacje strukturalne związków flawonoidowych mogą prowadzić do otrzymania pochodnych o zwiększonej aktywności biologicznej. W przypadku otrzymanych na drodze syntezy związków Habilitantka zbadała wpływ na aktywność antyproliferacyjną w stosunku do wybranych linii komórek nowotworowych a także komórek lekoopornych. We wstępnych badaniach selekcyjnych wykorzystywała prawidłowe (MCF-10A) oraz nowotworowe (MCF-7) estrogenozależne komórki gruczołu piersiowego człowieka.

W przedstawionej jako piąta praca do oceny, która jest pracą poglądową autorka skupiła się na wybranych aspektach dotyczących aktywności przeciwnowotworowej, mechanizmów działania związanych ze stresem oksydacyjnym oraz efektów współdziałania w połączeniu z lekami przeciwnowotworowymi, związków zawierających w swojej strukturze układ 2 – fenylochromanu oraz pochodnych o strukturze chałkonu.

W mojej ocenie za mało badań zostało przeprowadzonych dotyczących właściwości antyoksydacyjnych nowych związków otrzymanych przez Habilitantkę (np. brak oznaczenia aktywności enzymów antyoksydacyjnych i stężeń drobnocząsteczkowych antyoksydantów). W osiągnięciach naukowych przedstawionych do oceny postępowania habilitacyjnego dr Stompor wykazała, że otrzymane podczas badań wyniki mogą mieć istotne znaczenie dla

rozwoju badań związanych z otrzymaniem skutecznych i selektywnych w działaniu farmaceutyków stosowanych w terapii chorób nowotworowych.

Jednakże w mojej ocenie wyciągnięte wnioski na tym etapie badań są zbyt odważne.

Niewątpliwie przedstawione założenia należy jeszcze potwierdzić wieloma eksperymentami zarówno *in vivo* jak też *in vitro*.

Pani doktor w swoich osiągnięciach naukowych wymienia uzyskane jak też przyjęte zgłoszenia patentowe otrzymanych związków. Uważam, że należałoby przeprowadzić wiele badań szczególnie na zwierzętach doświadczalnych, żeby otrzymane związki nie były tylko otrzymanymi i opatentowanymi.

3. Wniosek końcowy

Podsumowując, przedstawione przez dr n. biol. Monikę Stompor do oceny materiały z postępowania habilitacyjnego pt.: *"Ocena właściwości przeciwnowotworowych oraz antyoksydacyjnych wybranych związków naturalnych oraz ich pochodnych otrzymanych w wyniku modyfikacji strukturalnych"* spełniają wymogi stawiane przez ustawodawcę tego rodzaju rozprawom.

Oceniając dorobek naukowy, osiągnięcia z wybranych 5 prac, jak też wkład pracy w projekty badawcze, współpracę naukową, oraz działalność dydaktyczną i organizacyjną uważam, że osiągnięcia doktor nauk biologicznych Moniki Stompor spełniają podstawowe kryteria określone w artykule 18a ust. 5 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2017 poz. 1789), w związku z art. 179 ust. 2 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 30 sierpnia poz. 1669). W moim przekonaniu dr Monika Stompor zasługuje na stopień doktora habilitowanego w dziedzinie medycyny, w dyscyplinie biologia medyczna.

Mogę uznać, że dr n. biol. Monika Stompor jest kandydatem w pełni zasługującym na prowadzenie samodzielnej pracy naukowej i spełnia kryteria stawiane pracownikom naukowym ubiegającym się o stopień naukowy doktora habilitowanego. Na tej podstawie stawiam wniosek o dopuszczenie Habilitantki do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.



dr hab. n. med. Irena Musik

adunikt Katedry i Zakładu
Chemii Medycznej AM
w Lublinie