

**UNIwersytet Medyczny
W Białymstoku**
Wydział Farmaceutyczny
Zakład Chemii Organicznej
ul. A. Mickiewicza 2a, 15-222 Białystok
tel. +48 85 748 56 84
e-mail: chemorg@umb.edu.pl



**MEDICAL UNIVERSITY
OF BIALYSTOK**
Faculty of Pharmacy
Department of Organic Chemistry
A. Mickiewicza 2a Str., 15-222 Białystok
tel. +48 85 748 56 84
e-mail: chemorg@umb.edu.pl

UNIwersytet Medyczny
Im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
ul. J. Mikulicza - Radeckiego 5, 50-345 Wrocław
tel. 71 784 11 65

Białystok, dn. 19 listopada 2019 r.

dr hab. n. farm. Danuta Drozdowska
Zakład Chemii Organicznej
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

18-11-2019
RN-BM/83/2019

Vidw
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
przewodniczący
prof. dr hab. Grzegorz Mazur

**Recenzja w postępowaniu habilitacyjnym
dotycząca osiągnięcia naukowego oraz dorobku naukowo-badawczego i organizacyjnego
doktor nauk biologicznych Moniki Stompor**

Oceny dokonano na zlecenie Centralnej Komisji ds. Stopni i Tytułów oraz Dziekana Wydziału Lekarskiego
Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

Przedmiotem postępowania jest wniosek zainteresowanej z dnia 24.04.2019 r. o nadanie stopnia doktora habilitowanego
w dziedzinie: nauki medyczne w dyscyplinie: biologia medyczna.

1. Dane biograficzne.

Dr Monika Stompor ma zawodowy tytuł inżyniera biotechnologii oraz zawodowy tytuł magistra biotechnologii, uzyskane na Uniwersytecie Przyrodniczym (wcześniej Akademia Rolnicza) we Wrocławiu. W roku 2009, bezpośrednio po uzyskaniu dyplomu rozpoczęła studia doktoranckie w Zakładzie Syntezy Organicznej na Wydziale Biotechnologii i Nauk o Żywności Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu. Pracę doktorską pt. „Otrzymywanie i biotransformacje związków flawonoidowych oraz ich pochodnych” przygotowała pod opieką prof. dr hab. inż. Mirosława Anioła i obroniła w roku 2014 na Wydziale Nauk o Żywności Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu. Od roku 2015 zatrudniona jest na stanowisku adiunkta w Instytucie Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej na Wydziale Medycznym Uniwersytetu Rzeszowskiego.

Habilitantka poza tym ukończyła w roku 2010 Międzywydziałowe Studium Pedagogiczne na Uniwersytecie Przyrodniczym we Wrocławiu oraz w roku 2016 Studia podyplomowe w zakresie Zarządzania Zasobami Ludzkimi, które organizował Instytut Ekonomii Finansów i Zarządzania Wydziału Zarządzania i Komunikacji Społecznej Uniwersytetu Jagiellońskiego.



2. Ocena osiągnięcia naukowego

Głównym osiągnięciem naukowym Kandydatki stanowiącym podstawę ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego w myśl art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.), w związku z art. 179 ust. 2 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 30 sierpnia poz.1669) uzyskanym po otrzymaniu stopnia doktora, jest monotematyczny cykl złożony z 5 publikacji (**H1-H5**) pod wspólnym tytułem „**Ocena właściwości przeciwnowotworowych oraz antyoksydacyjnych wybranych związków naturalnych oraz ich pochodnych otrzymanych w wyniku modyfikacji strukturalnych**”. Prace te zostały opublikowane w latach 2016-2018 w czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Ich sumaryczny współczynnik oddziaływania wynosi: **IF=7.818 (97 punktów MNiSW** - punktacja czasopism naukowych MNiSW z dnia 26.01.2017 r.). We wszystkich pracach Habilitantka jest pierwszym autorem, co jednoznacznie wskazuje na jej wiodącą rolę w przeprowadzonych badaniach. Dokumentacja przewodu habilitacyjnego zawiera wymaganą liczbę oświadczeń współautorów określoną w Rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 19.01.2018 r. (Dz. U. z 2018, poz. 261, § 12, ust. 3).

Głównym celem badań Habilitantki było charakterystyka działania wybranych związków naturalnych oraz ich pochodnych, otrzymanych na drodze chemo-mikrobiologicznych modyfikacji strukturalnych.

Tematyka osiągnięcia naukowego dr Stompor dotyczy istotnego, wciąż aktualnego zagadnienia, jakim jest terapia chorób nowotworowych. Z powodu wzrastania zapotrzebowania ze strony społeczeństw, a co za tym idzie, przemysłu farmaceutycznego i medycznego na skuteczne w prewencji i terapii chorób nowotworowych preparaty na bazie związków naturalnych, konieczne jest prowadzenie intensywnych badań, mających na celu pozyskiwanie nowych leków z tych źródeł. Przedstawione przez Habilitantkę osiągnięcie stanowi znaczący wkład w tę tematykę, gdyż związki pochodzenia naturalnego odgrywają obecnie znaczącą rolę w badaniach nad poszukiwaniem ukierunkowanych molekularnie leków przeciwnowotworowych, ze względu na to, że chemoterapeutyki najczęściej stosowane posiadają wiele działań niepożądanych.

Rozpatrzenie szlaków biosyntezy biologicznie aktywnej substancji pochodzenia naturalnego, analiza ich potencjału biologicznego oraz stopnia użyteczności w obszarze opracowywania nowych środków przeciwnowotworowych i antyoksydacyjnych było podstawą do wybrania przez dr Stompor flawonoidów, jako grupy modelowej. W szczególności zainteresowanie Habilitantki skupiło się na grupie stosunkowo mało poznanej, to jest na grupie aminoflawonoidów. Jako prekursor nowych pochodnych o potencjalnym znaczeniu terapeutycznym został wybrany 6-aminoflawon (**H1**). Habilitantka poddała aminoflawon transformacjom w kulturach 30 szczepów mikroorganizmów w celu wyselekcjonowania szczepów zdolnych do przekształceń badanego związku. Spośród 11 mających zdolność do konwersji 6-aminoflawonu, dwa najbardziej aktywne szczepy zostały wykorzystane do otrzymania 6-acetamidoflawonu, którego strukturę potwierdziła metodami spektroskopowymi. Warto zauważyć wysoką wydajność procesu i czystość otrzymanego produktu reakcji. Zaproponowany przez dr Stompor mechanizm tej biotransformacji

UNIwersytet Medyczny
W Białymstoku
Wydział Farmaceutyczny
Zakład Chemii Organicznej
ul. A. Mickiewicza 2a, 15-222 Białystok
tel. +48 85 748 56 84
e-mail: chemorg@umb.edu.pl



MEDICAL UNIVERSITY
OF BIALYSTOK
Faculty of Pharmacy
Department of Organic Chemistry
A. Mickiewicza 2a Str., 15-222 Białystok
tel. +48 85 748 56 84
e-mail: chemorg@umb.edu.pl

wskazuje N-acetylotransferazę aryloaminową jako enzym katalizujący proces, zaś acetylo-CoA jako potencjalne źródło rodnika acetylowego. Poznanie tego procesu transformacji związków arylowych z grupą aminową z udziałem całych komórek bakterii może pomóc w określaniu przemian biochemicznych innych substancji o podobnej budowie chemicznej, np. stosowanych jako proleki w warunkach *in vivo* w organizmach ssaków. Habilitantka jako pierwsza odkryła i udokumentowała możliwość pozyskiwania pochodnych flawonoidów z grupą aminową na drodze biotransformacji w kulturach bakterii tlenowych. Metoda ta może stanowić naturalną alternatywę dla syntezy chemicznej, pozwalając na wprowadzanie pożądanych zmian w strukturze i modyfikację właściwości biologicznych. Opracowana metoda N-acylowania może stanowić podstawę do dalszych badań biomedycznych, np. określania szybkości metabolizowania leków, czy określania predyspozycji do wystąpienia niektórych chorób.

W kolejnym etapie badań Habilitantka badała związki z grupą prenylową o strukturze chalkonu oraz flawonu zawierające dodatkowo różne podstawniki w pierścieniach aromatycznych (H2). Otrzymała je stosując metodę izolowania głównych prenylowych flawonoidów chmielu oraz klasyczną syntezą chemiczną. Badanie wpływu tych związków i ich strukturalnych analogów na komórki fibroblastów i komórki nowotworowe centralnego układu nerwowego potwierdziły, że testowane substancje powodują istotny spadek żywotności i aktywności metabolicznej komórek nowotworowych. Elementem struktury zwiększającym aktywność była obecna w pozycji C-8 grupa prenylowa. Wynik ten potwierdził założenie Habilitantki, że flawonoidy mogą odegrać ważną rolę w terapii chorób nowotworowych, układu nerwowego, także dzięki wysokiej aktywności przeciwutleniającej, gdyż komórki nerwowe są bardzo wrażliwe na stres oksydacyjny.

W celu dokładniejszego ustalenia zależności struktura-aktywność Habilitantka kontynuowała chemiczne modyfikacje struktury prenyloflawonoidów (H3). Badanie wpływu nowych acylowych pochodnych 8-prenylonaringeniny na przeżywalność komórek nowotworowych oraz ocena ich aktywności antyoksydacyjnej pozwoliło potwierdzić możliwość zastosowania izoksantohumolu i jego pochodnych, jako czynników uwrażliwiających lekooporne komórki nowotworowe na chemioterapię. Lekooporne komórki nowotworowe poddane zostały działaniu hydroksyflawonów i ich pochodnych (H4). Przeprowadzone badania potwierdziły, że acylacja grup hydroksylowych w cząsteczce flawonu powodując zwiększenie rozpuszczalności hydrofobowych związków flawonoidowych w rozpuszczalnikach polarnych, zwiększała również ich efektywność terapeutyczną, tj. aktywność antyproliferacyjną oraz zdolność do przełamania bariery lekooporności względem wybranych komórek nowotworowych w warunkach *in vitro*. Habilitantka na bazie otrzymanych wyników wskazała także na możliwość zastosowania badanej grupy związków jako potencjalnych nutraceutyków nowej generacji w celu prewencji i/lub wspomaganie leczenia nowotworów.

Studium literaturowe systematyzujące wybrane aspekty dotyczące aktywności przeciwnowotworowej wybranych związków naturalnych, mechanizmów ich działania związanych ze stresem oksydacyjnym oraz efektów współdziałania z lekami przeciwnowotworowymi, uzupełnia badania Habilitantki (H5), stanowiąc znaczący wkład w popularyzację zagadnienia. Przedstawiony przegląd literatury potwierdza ważność tematu badawczego i może posłużyć jako przewodnik dla naukowców zajmujących się innowacyjnymi metodami leczenia nowotworów, wykorzystującymi

**UNIwersytet Medyczny
W Białymstoku**
Wydział Farmaceutyczny
Zakład Chemii Organicznej
ul. A. Mickiewicza 2a, 15-222 Białystok
tel. +48 85 748 56 84
e-mail: chemorg@umb.edu.pl



**MEDICAL UNIVERSITY
OF BIALYSTOK**
Faculty of Pharmacy
Department of Organic Chemistry
A. Mickiewicza 2a Str., 15-222 Białystok
tel. +48 85 748 56 84
e-mail: chemorg@umb.edu.pl

naturalne składniki diety, a także lekarzy, dietetyków oraz samych konsumentów, którzy mogliby świadomie komponować skład pożywienia w oparciu o informacje na temat interakcji leków wewnątrz komórek nowotworowych z konkretnymi antyoksydantami zawartymi w żywności.

Habilitantka osiągnęła założone cele. Potwierdziła, że odpowiednio zaplanowane modyfikacje strukturalne związków flawonoidowych mogą prowadzić do otrzymania pochodnych o zwiększonej aktywności biologicznej. Dr Stompor opracowała oryginalną mikrobiologiczną metodę biosyntezy nowych związków, potwierdziła ich czystość i strukturę, zbadała cytotoksyczność i aktywność antyoksydacyjną. Podsumowując znaczenie osiągnięcia naukowego dr Stompor można jednoznacznie stwierdzić indywidualny, nowatorski wkład Habilitantki w rozwój współczesnych metod syntezy i analizy potencjalnych środków leczniczych, jak też w dziedzinę farmakoterapii chorób nowotworowych. Temat badawczy zawiera znaczący potencjał aplikacyjny i ważny wymiar społeczny. Publikacje składające się na osiągnięcie naukowe powstawały we współpracy z różnymi zespołami badawczymi, co wskazuje na umiejętności prowadzenia kooperacji naukowej oraz potwierdzają interdyscyplinarność badań.

3. Ocena dorobku naukowego niewchodzącego w zakres osiągnięcia naukowego

Analiza bibliometryczna dorobku naukowego wskazuje, że całkowity wskaźnik impact factor według listy Journal Citation Reports (JCR) opublikowanych przez Habilitantkę prac wynosi **31,073 (386 pkt MNiSW)**, liczba cytowań według bazy Web of Science to 86, a współczynnik Hirscha wynosi 6.

Całkowity dorobek naukowy dr Stompor obejmuje 15 oryginalnych prac twórczych, 4 artykuły przeglądowe, 4 rozdziały w podręcznikach akademickich i monografiach, z czego należy wyliczyć 6 prac stanowiących osiągnięcie naukowe, oraz co warto jest podkreślić, 10 patentów i 12 zgłoszeń patentowych. Łączny dorobek punktowy Habilitantki wynosi 686 punktów MNiSW, z czego 180 zostało uzyskane przed doktoratem.

Powyższe dane wskazują na znaczący rozwój naukowy Habilitantki po uzyskaniu stopnia doktora. Jest Ona pierwszym lub drugim autorem w 8 pracach, a pierwszym w uzyskanych patentach i zgłoszeniach patentowych, co potwierdza znaczący udział Habilitanta w opublikowanych badaniach. Liczba cytowań prac dr Stompor wynosi **86 (62 bez autocytań)**, a indeks Hirscha **6**, co przy stosunkowo krótkim czasie prowadzenia pracy naukowej wskazuje, iż tematyka badawcza Habilitantki znajduje się w szerokim kręgu zainteresowania społeczności naukowej.

Podstawowa tematyka badawcza dr Stompor od początkowych lat pracy dotyczyła badań biochemicznych z zakresu biotransformacji związków flawonoidowych, zwłaszcza chalconów. Habilitantka określiła typy reakcji, którym ulegają wybrane związki flawonoidowe w kulturach bakterii tlenowych oraz drożdży, a także wybrała szczep bakterii, który był najlepszym katalizatorem do otrzymania dihydrochalconów, potencjalnych niskoenergetycznych środków słodzących pochodzenia naturalnego. Otrzymane związki charakteryzują się wielokierunkową aktywnością biologiczną i są objęte ochroną patentową. Opracowane metody mikrobiologicznej syntezy są całkowicie nowatorskie, a produkty tych syntez mogą znaleźć zastosowanie w przemyśle spożywczym, a także w farmaceutycznym do wytwarzania pochodnych

**UNIWERSYTET MEDYCZNY
W BIAŁYMSTOKU**
Wydział Farmaceutyczny
Zakład Chemii Organicznej
ul. A. Mickiewicza 2a, 15-222 Białystok
tel. +48 85 748 56 84
e-mail: chemorg@umb.edu.pl



**MEDICAL UNIVERSITY
OF BIALYSTOK**
Faculty of Pharmacy
Department of Organic Chemistry
A. Mickiewicza 2a Str., 15-222 Białystok
tel. +48 85 748 56 84
e-mail: chemorg@umb.edu.pl

naturalnych związków flawonoidowych wykazujących działanie przeciwnowotworowe oraz antyoksydacyjne. Praca doktorska była podsumowaniem prowadzonych badań.

Po uzyskaniu stopnia doktora nauk biologicznych w dyscyplinie biotechnologia zainteresowania Habilitantki uległy rozszerzeniu. Dr Stompor kontynuowała badania dotyczące optymalizacji związków flawonoidowych na drodze chemo-mikrobiologicznych modyfikacji. Poza główną tematyką zawartą w opisie osiągnięcia naukowego stanowiącego podstawę do ubiegania się o tytuł doktora habilitowanego dr Stompor uczestniczyła w badaniach dotyczących możliwości zastosowania nanocząstek metali szlachetnych zdyspergowanych w materiałach polimerowych, docelowo mogących mieć praktyczne zastosowanie biomedyczne. Habilitantka brała też udział w opracowaniu metody otrzymania przeciwdrobnoustrojowej folii polietylenowej do pakowania żywności. Habilitantka jest też współautorem badań dotyczących poszukiwania markerów chorób o podłożu endokrynologicznym. w kręgu jej zainteresowań jest też badanie nowych systemów dostarczania leków, charakterystyki strukturalnej oraz badań kinetycznych uwalniania leku, jak również wpływu postaci leku na efektywność przeciwnowotworową ocenianą na hodowlach komórkowych metodą cytometrii przepływowej. Dr Stompor rozpoczęła też poszukiwanie i badanie wpływu substancji bioaktywnych pochodzenia roślinnego na układy neuroprzekaznikowe i zastosowanie otrzymanych związków w neurofarmakologii.

Podkreślić należy współpracę naukową Habilitantki z krajowymi instytucjami badawczymi, m.in. z Instytutem Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN we Wrocławiu, Katedrą Botaniki i Ekologii Uniwersytetu Zielonogórskiego, Instytutem Nowych Syntez Chemicznych w Puławach czy Wydziałami Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego i Politechniki Rzeszowskiej. Udokumentowana wspólną publikacją jest też współpraca z Uniwersytetem w Turku, w Finlandii.

Prace badawcze Habilitantka prowadziła kierując realizacją 2 grantów uczelnianych Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu, 5 grantów uczelnianych Uniwersytetu Rzeszowskiego oraz grantu Narodowego Centrum Nauki - MINIATURA1. Dr Stompor była też wykonawcą w jednym projekcie finansowanym przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego, w jednym finansowanym przez Narodowe Centrum Nauki oraz dwóch grantach uczelnianych Uniwersytetu Rzeszowskiego. Habilitantka uczestniczyła także w realizacji jednego projektu badawczego finansowanego przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju oraz w dwu projektach międzynarodowych - była głównym wykonawcą w projekcie GRANT-PLUS i brała udział w projekcie badawczym Uniwersytetu w Turku w Finlandii. To doświadczenie dobrze rokuje dla przyszłej działalności naukowej Habilitantki, jako samodzielnego pracownika naukowego realizującego badania w zespołach interdyscyplinarnych.

4. Ocena dorobku dydaktyczno-organizacyjnego

Dr Stompor jako pracownik naukowo-dydaktyczny od początku pracy zawodowej, równoległe do osiągnięć naukowych, wykazuje dużą aktywność w działalności dydaktycznej Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej Uniwersytetu Rzeszowskiego. Od początku pracy na Wydziale Medycznym prowadzi wykład na kierunku dietetyka z chemii żywności, opracowała też program i uruchomiła ćwiczenia laboratoryjne z tego przedmiotu. Habilitantka



opracowała program i prowadziła ćwiczenia oraz zajęcia seminaryjne z biochemii dla studentów Wydziału Medycznego (kierunki-fizjoterapia, lekarski), a także uczestniczyła w przygotowaniu instrukcji i prowadzeniu ćwiczeń z chemii organicznej dla studentów Wydziału Biotechnologii Uniwersytetu Rzeszowskiego.

Doświadczenie dydaktyczne Habilitantka zdobywała już w trakcie studiów doktoranckich, prowadząc zajęcia laboratoryjne z różnych działów chemii ze studentami kilku wydziałów Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu. Dr Stompor w czasie studiów doktoranckich była też opiekunem trzech studentów wykonujących prace magisterskie w Zakładzie Chemii Organicznej. Pełniona w trakcie studiów doktoranckich funkcja opiekuna Studenckiego Koła Naukowego „OrgChem” potwierdza dużą aktywność i zaangażowanie Habilitantki w pracę dydaktyczną.

Na podkreślenie zasługuje pełnienie funkcji z ramienia doktorantów w pracach organizacyjnych Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu - w Uczelnianym Kolegium Elektorów oraz w Wydziałowej Komisji Rekrutacyjnej. Także obecnie dr Stompor uczestniczy w pracy licznych gremiów uczelnianych Uniwersytetu Rzeszowskiego. Jest członkiem Wydziałowej Komisji Rekrutacyjnej oraz Wydziałowej Komisji Dydaktycznej na kierunku lekarskim Wydziału Medycznego. Wybór Habilitantki do Wydziałowej Komisji ds. Oceny Nauczycieli Akademickich Wydziału Medycznego za lata 2015-2017 potwierdza, że dr Stompor cieszy się zaufaniem w społeczności akademickiej. Wskazuje na to także członkostwo od 2018 roku w zespole przygotowującym raport samooceny na potrzeby wizytacji Polskiej Komisji Akredytacyjnej na kierunku lekarskim.

Habilitantka aktywnie uczestniczy w wydarzeniach popularyzujących naukę, brała udział w licznych szkoleniach i kursach. Za pracę magisterską otrzymała wyróżnienie specjalne Prezesa Urzędu Patentowego RP w Ogólnopolskim Konkursie „Student-wynalazca”. Jest także laureatem I edycji konkursu dla doktorantów województwa dolnośląskiego w ramach projektu systemowego pt. GRANT PLUS z 2012 roku.

5. Wniosek końcowy

W podsumowaniu stwierdzam, że przedstawione do oceny materiały jednoznacznie wskazują, że Habilitantka spełnia wymogi formalne Ustawy o stopniach naukowych i tytułach w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.) oraz Rozporządzeniem Ministra Nauki i Szkolnictwa wyższego (Dz. U. z 2011 r., nr 196, poz. 1165).

Dr Stompor wykazuje się dorobkiem naukowym, który cechuje systematyczny wzrost, umiejętnością samodzielnego planowania i prowadzenia projektów naukowych, zdolnością do współpracy i tworzenia interdyscyplinarnych zespołów badawczych oraz pozyskiwania środków na badania naukowe. Swoimi osiągnięciami potwierdziła, że jest w pełni przygotowana do roli samodzielnego pracownika naukowego. Posiada również znaczące dokonania dydaktyczne i organizacyjne.

W związku z powyższym wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o nadanie pani dr Monice Stompor stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych, w dyscyplinie biologia medyczna.

Zakład Chemii Organicznej UMB
Danuta Drozdowska
dr hab. Danuta Drozdowska