



WARSZAWSKI
UNIwersYTET
MEDYCZNY



ŚRODOWISKOWE LABORATORIUM „MICROBIOTA LAB”

Warszawa 04.06.2024

prof. dr hab. n. med. Jakub Piwowarski
Microbiota Lab
Katedra i Zakład Biologii Farmaceutycznej
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Recenzja

osiągnięcia naukowego pt. „Badania fitochemiczne oraz biologiczne wybranych surowców z podplemienia Centaureinae Dumort. i możliwości ich zastosowania w fitoterapii i kosmetologii” autorstwa dr n. farm. Joanny Nawrot oraz całokształtu aktywności naukowej, dydaktycznej i organizacyjnej postępowaniu awansowym o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

Recenzja została przygotowana w związku z pismem KKN-343/2024 z dnia 27 marca 2024 r. oraz w oparciu o uchwałę nr 11/2024 Kapituły Kolegium Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu z dnia 30 stycznia 2024 r. w sprawie powołania Komisji Habilitacyjnej w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego dr n. farm. Joannie Nawrot w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

Ocenę przygotowano w oparciu o wytyczne Rady Doskonałości Naukowej na podstawie otrzymanej dokumentacji:

1. Wniosek dr n. farm. Joanny Nawrot z dnia 28 września 2023 o przeprowadzenie postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.
2. Dane wnioskodawcy.
3. Poświadczona kopia dyplomu doktora nauk farmaceutycznych.
4. Autoreferat.
5. Wykaz osiągnięć naukowych albo artystycznych, stanowiących znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny.
6. Kopie prac stanowiących osiągnięcie naukowe.
7. Analiza bibliometryczna.
8. Oświadczenia współautorów prac stanowiących osiągnięcie naukowe.

Przedstawiona do postępowania habilitacyjnego dokumentacja dr n. farm. Joanny Nawrot jest zgodna z art. 219 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668 z późn. zm.).

Charakterystyka sylwetki i przebieg kariery zawodowej Habilitantki:

Dr n. farm. Joanna Nawrot uzyskała tytuł magistra farmacji ze specjalnością zielarską na Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Jej praca magisterska, zatytułowana „Wyciągi rodzaju *Taxus* i ich aktywność deterentna”, została wykonana pod kierunkiem Prof. dr hab. Elżbiety Błoszyk i ukończona 1 lipca 1998 roku. Dnia 9 marca 2000 roku Joanna Nawrot otrzymała prawo wykonywania zawodu Aptekarza, nadane przez Wielkopolską Okręgową Radę Aptekarstwa w Poznaniu. Kontynuując swoją specjalizację, 13 marca 2002 roku uzyskała dyplom specjalizacji I stopnia w zakresie farmacji aptecznej, zgodnie z zarządzeniem Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej, wydany przez Wielkopolski Urząd Wojewódzki w Poznaniu. Dążąc do dalszego rozwoju naukowego, Kandydatka uzyskała stopień doktora nauk farmaceutycznych ze specjalnością farmakognozja 30 czerwca 2005 roku. Jej dysertacja pt. „Badania fitochemiczne i biologiczne wybranych gatunków z rodzaju *Leuzea* DC. i *Rhaponticum* Adans.”, realizowana była pod kierunkiem Prof. dr hab. Gerarda Nowaka w Katedrze i Zakładzie Naturalnych Surowców Leczniczych i Kosmetycznych, została wyróżniona uchwałą Rady Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Kariera zawodowa dr n. farm Joanny Nawrot ściśle związana jest z Uniwersytetem Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Pracę na Uniwersytecie rozpoczęła się 8 marca 1999 roku, kiedy to objęła stanowisko asystenta do określonych zadań w Katedrze i Zakładzie Roślin Leczniczych. Na tym stanowisku pracowała do 1 maja 2000 roku.

Następnie, od 1 maja 2000 roku do 31 marca 2006 roku, pełniła funkcję asystenta w Katedrze i Zakładzie Naturalnych Surowców Leczniczych i Kosmetycznych i awansowała na stanowisko adiunkta, które objęła 1 kwietnia 2006 roku. Na tym stanowisku pracowała do 3 sierpnia 2015 roku. Od 4 sierpnia 2015 roku Kandydatka zatrudniona jest na stanowisku starszego wykładowcy ze stopniem doktora w Katedrze i Zakładzie Naturalnych Surowców Leczniczych i Kosmetycznych, która obecnie nosi nazwę Katedra i Zakład Kosmetologii Praktycznej i Profilaktyki Chorób Skóry.

Ocena osiągnięcia naukowego Habilitantki:

Przedłożone do oceny osiągnięcie naukowe „Badania fitochemiczne oraz biologiczne wybranych surowców z podplemienia Centaureinae Dumort. i możliwości ich zastosowania w fitoterapii i kosmetologii” stanowi zgodnie z art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (z późn. zm.) spójny tematycznie cykl 4 artykułów naukowych (H1- H4) opublikowanych w latach 2019 - 2021. Wszystkie prace opublikowane zostały w czasopismach wydawanych przez wydawnictwo MDPI. We wszystkich pracach Kandydatka jest pierwszą autorką. W żadnej pracy nie pełni roli autorki korespondującej. Wszystkie badania ujęte w pracach zostały sfinansowane ze środków własnych Uczelni, Kandydatka nie pozyskiwała funduszy zewnętrznych na prowadzenie prac badawczych.

Zgodnie z deklaracją Kandydatki we wszystkich załączonych pracach jej wkład wynosił 80%. We wszystkich pracach eksperymentalnych Kandydatka była odpowiedzialna za stworzenie i opracowanie koncepcji badań oraz przeprowadzenie badań fitochemicznych- charakterystyki chromatograficznej badanych ekstraktów i izolację oraz określenie struktury związków.

Wszystkie prace zostały opublikowane w czasopismach z wydawnictwa MDPI i zawierają istotne błędy zarówno merytoryczne jak i metodologiczne, które są oczywiste dla każdego specjalisty w dziedzinie. Nieprawidłowości są na tyle znaczące i liczne, że nie jest możliwym, aby artykuły H1 - H3 były poddane jakiegokolwiek recenzji eksperckiej przed ich publikacją.

Ponadto analiza opublikowanych prac wskazuje na duże rozbieżności pomiędzy deklaracjami Kandydatki dotyczącymi zakresu prowadzonych badań, które zostały umieszczone w Autoreferacie, a rzeczywistymi wynikami zawartymi w publikacjach.

Poniżej omówione zostały uwagi i komentarze dotyczące najbardziej istotnych nieprawidłowości w poszczególnych artykułach.

Publikacja H1.

Wkład Kandydatki w publikację obejmował stworzenie koncepcji badań, przeprowadzenie badań fitochemicznych związanych z ekstrakcją surowca, izolacją i identyfikacją germakranolidów, pochodnych partenolidu, które stanowiły materiał badawczy do dalszej części pracy.

- We wstępie Autorzy piszą: „Our research shows that through the thin-layer chromatography method a detailed description of the chemical structure of parthenolide derivatives may be obtained.” **Chromatografia cienkowarstwowa nie jest metodą umożliwiającą dokładne określenie struktury chemicznej związków.**
- Autorzy w pierwszym zdaniu wyników piszą, że “The amounts of characteristic compounds 2, 3 and 7 in the methanol extract from the leaves of *S. balsamita* was determined using HPLC (Figure 3).” „The concentrations of dominant compounds in the methanol extract of *S. balsamita* leaves were determined by HPLC.” **Z manuskryptu nie wynika przeprowadzenie jakiegokolwiek analizy ilościowej. Brak jakichkolwiek danych dotyczących metodyki ani odniesienia do oznaczenia ilościowego badanych związków w analizowanym wyciągu.**
- Następnie w artykule pada stwierdzenie: “More importantly, the concentrations of the active compounds in *S. balsamita* leaves did not change over a considerable time (no measurable decrease for at least three years), and their pharmacological activities were constant (Figure S2).” **Nie zostały przeprowadzone ani oznaczenia ilościowe związków w różnych odstępach czasowych, ani nie przeprowadzono badań porównawczych aktywności farmakologicznej ekstraktu w funkcji czasu przechowywania/zbioru. Figura S3 przedstawia jedynie chromatogramy dla wyizolowanych związków.**

Metodyka:

- 3.1 (...) „Seeds of *S. balsamita* were provided by the Botanical Garden in (Teheran, Iran). Flowers, leaves and seeds of *S. balsamita* were identified by Prof. Karol Latowski from Adam Mickiewicz University in Poznan.” **W materiałach użytych do badań Autorzy opisują pozyskanie oprócz liści również kwiatów i nasion. Niestety w dalszej części pracy nie ma informacji o żadnych badaniach przeprowadzonych dla tych części roślin. Badania zostały przeprowadzone wyłącznie dla liści.**
- 3.2. Izolacja związków: stizoliny, izospiciforminy oraz stizoliciny z *S. balsamita* została już wcześniej przez Kandydatkę przeprowadzona. Część dotycząca izolacji związków

jest powtórzeniem opublikowanych przez Kandydatkę prac: Nawrot, J.; Budzianowski, J.; Nowak, G. Phytochemical profiles of the leaves of *Stizolophus balsamita* and *Psephellus sibiricus* and their chemotaxonomic implications. *Phytochemistry* 2019, 159, 172–178. oraz Budzianowski, J.; Nawrot, J.; Nowak, G. NMR data for the hydroxyl groups detected by NOESY spectra in sesquiterpene lactones. *Data Brief* 2019, 25, 104246. **Biorąc pod uwagę identyczne dane zawarte w metodyce w H1 i artykule opublikowanym w *Phytochemistry* dotyczące ilości otrzymanego ekstraktu i poszczególnych związków nie pozostaje mi nic innego jak uznać to działanie za autoplagiat. Niejasne jest dla mnie również, dlaczego ponownie wykonane i opublikowane zostały w tym przypadku widma NMR, wystarczyłoby odniesienie do danych literaturowych.**

- Dla pozostałych wyizolowanych związków (1, 4, 5, 6) nie zostały załączone ani dane spektralne, ani informacja dotycząca sposobu identyfikacji (odniesienie do literatury) czy chromatogramy. Nie stwierdzono również ich obecności w wyjściowym ekstrakcie ani nie przeprowadzono dla nich badań biologicznych.
- Informacje dotyczące czystości wyizolowanych związków nie zostały ujęte w manuskrypcie. Ma to szczególne znaczenie biorąc pod uwagę wykorzystanie związków do badań biologicznych. Analiza chromatogramów załączonych w Supplementary Material Figure S2 dla wyizolowanych związków (jedynie dla 2, 3, 7), szczególnie stizoliny, izospiciforminy z uwagi na obecność dodatkowych pików budzi zastrzeżenia dotyczące czystości tych związków.
- W badaniach biologicznych nie została uwzględniona kontrola bez ADP jako induktora wyrzutu serotoniny. Opis eksperymentu został przedstawiony w części poświęconej zastosowanemu testowi ELISA. Ujęte są w nim tak niejasne procedury jak przemywanie roztworu etanolowego związków i ekstraktu roztworem PBS (Further, 30 μ L of each solution was washed in 970 μ L phosphate-buffered saline (PBS)). Nie jest też jasny czas inkubacji ze związkami/ekstraktem, czas stymulacji oraz inne istotne informacje umożliwiające nawet ogólne zrozumienie istoty przeprowadzonego eksperymentu. **Co najważniejsze- Autorzy nie podają stężeń związków, dla których badany był efekt hamujący uwalnianie serotoniny. Jedyne zdanie w całym manuskrypcie, które mogłoby odnosić się do stężenia związków/ekstraktu to: „Each sample had a concentration of 0.6 ng/mL.”, co nie jest racjonalne.**
- Z załączonych przez Kandydatkę oświadczeń wynika, że analizą statystyczną otrzymanych wyników zajmowały się aż trzy osoby. Dwie przeprowadzały analizę, jedna nadzorowała. Biorąc pod uwagę, że był to jeden prosty eksperyment z użyciem testu ELISA trudno zrozumieć racjonalność zaangażowania tylu osób do przeprowadzenia analizy statystycznej polegającej na przeprowadzeniu dwóch testów statystycznych.

Publikacja H2.

Wkład Kandydatki w publikację obejmował przygotowanie projektu badań i przeprowadzenie prac fitochemicznych obejmujących izolację 11 związków.

W pracy Kandydatka powtarza izolację trzech germakranolidów z *Stizolophus balsamita* stizoliny, izospiciforminy oraz stizoliciny. W tym przypadku zostały one wyizolowane z kwiatostanów. Wyizolowała ponadto pięć flawonoidów, jeden związek steroidowy- ajugasteron C oraz arbutynę i będący artefaktem (powstały w wyniku reakcji z metanolem użytym do ekstrakcji surowca) ester metylowy kwasu protokatechowego.

- Na szczególną uwagę zasługuje izolacja glikozydu fenolowego- arbutyny. Autorzy piszą w pracy “This simple phenolic compound is practically used as a skin-lightening agent, and it has been reported to possess a weak antioxidant activity”. Należy mieć na uwadze, że to działanie nie tyle arbutyny, co produktu jej hydrolizy, którym jest hydrochinon. Rzeczywiście z uwagi na kompetycyjne hamowanie tyrozynazy (konwersja tyrozyny do melaniny) hydrochinon był stosowany w kosmetykach rozjaśniających cerę. Z uwagi na istotne działania niepożądane od 2009 roku zgodnie z Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on cosmetic products. „Hydroquinone is included among the substances prohibited for use in cosmetic products, listed under entry 1339 of Annex II to Regulation (EC) No 1223/2009” i nie może być stosowany w kosmetykach.

Jestem świadomy uzyskania przez Autorów zgody komisji bioetycznej, jednak przed podaniem uczestnikom badania kosmetyku zawierającego ekstrakt, w którym została wykryta arbutyna, bezwzględnie powinna zostać wykluczona obecność hydrochinonu. Zwłaszcza, że badany ekstrakt nie jest zarejestrowanym składnikiem kosmetyków. Co więcej, nawet wykluczenie obecności hydrochinonu w ekstrakcie nie wyklucza jego powstawania w trakcie przechowywania formulacji. Monitorowanie obecności hydrochinonu w badanym kosmetyku powinno być priorytetem stanowiącym o bezpieczeństwie ochotników biorących udział w badaniu.

Jak sama Kandydatka wskazuje w publikacji przeglądowej H4:

“Phenol glucoside arbutin usually appears in plant extracts along with methyl arbutin and hydroquinone. The first of these two compounds weakens arbutin effectiveness, while hydroquinone’s safety is sometimes questioned [11].” Nie przeszkadza to jednak w podawaniu na skórę ochotników formulacji zawierającej badany wyciąg, w którym stwierdzono obecność arbutyny. Nie podjęte zostały również żadne kroki mające na celu wykluczenie obecności hydrochinonu w wyciągu oraz jego powstawania w wyniku hydrolizy w trakcie wytwarzania i przechowywania formulacji.

- Badania cytotoksyczności wobec ludzkich fibroblastów zostały przeprowadzone jedynie dla taksyfoliny. Nie zostały przeprowadzone badania cytotoksyczności dla badanego ekstraktu *S. balsamita*, który następnie był podawany ochotnikom w formulacji zawierającej 3% ekstraktu (30 mg/ml). Brak przedstawienia w wynikach kontroli negatywnej (samego medium) oraz pozytywnej (SDS) dla badań cytotoksyczności co jest obecnie standardem w badaniach naukowych. Brak również słupków błędów i obliczonej statystyki. Co więcej, badania wykazały brak cytotoksyczności wobec fibroblastów dla taksyfoliny w stężeniu do 1 mM. Po przeliczeniu na stężenie procentowe to 0.0304%. W badaniu na ludziach zostało użyte 100-krotne stężenie – 3.0%.
- We wnioskach Autorzy piszą: “Germacranolides isolated from the *Stizolophus balsamitae* leaves exhibit antiviral activity, as well as an anti-inflammatory and antimigraine effect.” Żadne z powyższych zagadnień nie było przedmiotem badań ujętych w publikacji.
- Największe zastrzeżenia budzi natomiast ostatni wniosek: „We confirmed the bio-safe nature of taxifolin in relation to human fibroblasts.” Autorzy rzeczywiście wykazali bezpieczeństwo dla taksyfoliny w stężeniu do 0.03%, jednocześnie zastosowali stukrotnie większe stężenie związku w testowanej na ludziach formulacji. Oczywiście, nie twierdzę tutaj, że taksyfolina jest związkiem toksycznym i nie powinna być stosowana u ludzi. Zdaję sobie sprawę, że to jedynie wynik badania *in vitro* na modelu komórkowym. Niemniej, mój niepokój budzi fakt, że nie został on poddany żadnej analizie i refleksji przed zastosowaniem formulacji u ludzi. Nie wspomnę już o braku przeprowadzenia jakichkolwiek badań wstępnych *in vitro* dotyczących bezpieczeństwa badanego ekstraktu. Zwłaszcza, że oprócz omówionej już arbutyny, zawiera on związki z grupy laktonów seskwiterpenowych, które znane są z silnej aktywności biologicznej, w niektórych przypadkach również toksycznej.
- Publikowanie danych spektralnych dla arbutyny oraz flawonoidów taksyfoliny i afzeliny oraz ich szczegółową dyskusję i interpretację przesunąć chemicznych, biorąc pod uwagę szerokie rozpowszechnienie tych związków, uważam za bezcelowe. Co więcej wykonywanie dla nich bardzo kosztownych widm korelacyjnych, podczas gdy widmo ^1H NMR w zupełności umożliwiłoby identyfikację. Dla samej taksyfoliny dane spektralne zostały ujęte (wg bazy Reaxys) w 136 pracach.

Publikacja H3.

Odnosząc się do deklaracji Kandydatki, jej wkład w publikację obejmował stworzenie koncepcji badań oraz przeprowadzenie prac fitochemicznych związanych z izolacją i identyfikacją badanych związków z grupy laktonów seskwiterpenowych (25 gwajanolidów i 1 germakranolid).

- **Habilitationka w oświadczeniu deklaruje, że wyizolowała w ramach badań ujętych w publikacji 25 gwajanolidów i 1 germakranolid. Z publikacji wynika natomiast wyizolowanie 4 związków.** Na Figurze 1 zaprezentowane są wzory 26 związków. Widma NMR zostały wykonane dla związków 1, 11, 12, 13. Żaden opis w załączonej publikacji nie wskazuje na wyizolowanie pozostałych 22 związków. Brak opisów dotyczących izolacji związków 1, 11, 12 oraz 13 również nie pozwala na jakiegokolwiek merytoryczne odniesienie się do kwestii izolacji tych związków. **Na podstawie załączonej metodyki nie można stwierdzić, które związki zostały ostatecznie wyizolowane. Metodyka izolacji związków kończy się opisem warunków rozdziału dla frakcji dichlorometanu. Brak informacji o ilości wyizolowanych związków oraz ich czystości.**
- Wg publikacji, mieszanina związków 2-4 została zidentyfikowana za pomocą załączonego na Figurze 2 chromatogramu TLC. Figura 2 przedstawia jedynie chromatogramy wzorców i wyciągu. Brak na niej chromatogramu dla wydzielonej mieszaniny związków 2-4.
- W teście MTT brak kontroli i analizy statystycznej. Autorzy dodatkowo wskazują na przeprowadzenie 1 eksperymentu w 6 powtórzeniach. Samo przeprowadzenie testu MTT nie prowadzi do wykluczenia toksyczności związków w układach *in vitro*. Istotne jest aby aktywność biologiczna zachodziła w stężeniach, które nie są toksyczne dla komórek. Ponownie, Autorzy ustalają IC_{50} dla wyciągu z użyciem testu MTT na poziomie 0,139 mg/ml po czym związki i ekstrakt nakraplany są na krążki w stężeniu 3,900 mg/ml (0,39%). W tym przypadku maksymalne stężenie związków/wyciągu powinno być poniżej 0,028 mg/ml. Co istotne nie przeprowadzono żadnych badań dotyczących cytotoksyczności wyizolowanych związków. Ponadto w omówieniu wyników pada stwierdzenie: "Overall, the findings show that the combined compounds in full *P. bellus* extract do not act in synergy to protect or rejuvenate the cells.", które nie znajduje żadnego potwierdzenia w przeprowadzonych badaniach i otrzymanych wynikach.
- Jeśli chodzi o badania aktywności przeciwgrzybiczej jest dla mnie niezrozumiałe jak można określać znamienność statystyczną dla eksperymentów przeprowadzonych w dwóch powtórzeniach z użyciem metody ANOVA i testu post-hoc Tukeya. Jak piszą Autorzy w metodyce i co widać po wartościach obliczonych odchyłach standardowych: „The measurement was made in duplicate, thus two plates were used for a single investigation”.

Podsumowując wszystkie prace eksperymentalne:

Z załączonych do cyklu prac wynika (choć niejednoznacznie), że Kandydatka przeprowadziła następujące prace fitochemiczne:

- Wyizolowała 7 laktonów seskwiterpenowych, z liści *Stizolophus balsamita*, z których jedynie tożsamość izospiciforminy, stizoliny, stizoliciny została potwierdzona.
- Te same laktony seskwiterpenowe (izospiciforminę, stizolinę, stizolicinę) oraz 5 szeroko rozpowszechnionych w świecie roślinnym flawonoidów, arbutynę oraz ester metylowy kwasu protokatechowego (który najpewniej jest artefaktem) wyizolowała z kwiatostanów *S. balsamita*.
- Wyizolowała również 4 laktony seskwiterpenowe z ziela *Psephellus bellus*.
- Ponadto Kandydatka wykonała 2 chromatogramy TLC. Jeden dla frakcji dichlorometanowej i laktonów seskwiterpenowych z liści *Stizolophus balsamita*. Drugi dla wyciągu z ziela *Psephellus bellus* i wzorcowych laktonów seskwiterpenowych.

Publikacja H4.

W przypadku tej publikacji skupię się jedynie na omówieniu już poruszanej kwestii bezpieczeństwa kosmetyków zawierających arbutynę.

Autorzy są świadomi problemów związanych z bezpieczeństwem stosowania wyciągów roślinnych zawierających arbutynę:

“Phenol glucoside arbutin usually appears in plant extracts along with methyl arbutin and hydroquinone. The first of these two compounds weakens arbutin effectiveness, while hydroquinone’s safety is sometimes questioned [11].”

Pomimo tego ani w paragrafie 2.4 omawiającym zastosowanie wyciągów roślinnych zawierających arbutynę w kosmetykach rozjaśniających skórę, ani w pozostałych częściach manuskryptu nie jest poruszona ani przedyskutowana kwestia bezpieczeństwa związana z potencjalną obecnością hydrochinonu.

Co więcej Autorzy cytują swoją pracę pisząc: “As it was possible to isolate an unexpectedly large quantity of β -arbutin from *S. quinquefolia* plant material without methylarbutin and hydroquinone (Figure S7) [14].” Cytowana praca:

Morąg, M.; Nowak, G.; Michalak, M. The leaves of *Serratula quinquefolia* M.B. as a new arbutin source. *Post. Fitoter.* **2013**, *1*, 17–21.

jest pracą przeglądową i nie zawiera żadnych informacji na temat izolacji arbutyny z *S. quinquefolia*. Trudno odnieść się do chromatogramu załączonego jako S7, gdyż nie jest on osadzony w żadnej opublikowanej pracy oryginalnej.

W opublikowanych własnych badaniach klinicznych:

Morąg, M.; Nawrot, J.; Siatkowski, I.; Adamski, Z.; Fedorowicz, T.; Dawid-Pac, R.; Urban, M.; Nowak, G. A double-blind, placebo-controlled randomized trial of *Serratulae quinquefoliae* folium, a new source of β -arbutin, in selected skin hyperpigmentations. *J. Cosmet. Derm.* **2015**, *14*, 185–190,

do których odnoszą się Autorzy, została co prawda przeprowadzona analiza ilościowa arbutyny wg monografii dla *Uvae ursi folium* w Farmakopei Polskiej 6.1. (metoda kolorymetryczna przeprowadzana dla całego ekstraktu) oraz wykluczona obecność hydrochinonu z wykorzystaniem metody HPLC, jednak jest ona deklaratorywna, gdyż żadne dane chromatograficzne nie zostały załączone. Można zakładać, że załączony w pracy przeglądowej jako S7 chromatogram wywodzi się z oznaczeń przeprowadzonych w ramach cytowanego badania klinicznego, jednak są to tylko domysły, które w dodatku nie są poparte stojącą za tymi wynikami metodyką.

Kwestia hydrolizy arbutyny w procesie wytwarzania formulacji i jej przechowywania również nie została poruszona.

Podsumowanie oceny osiągnięcia

Zdaję sobie sprawę, że do dobrego obyczaju akademickiego należy uznanie prac opublikowanych w czasopiśmie recenzowanych za merytorycznie i metodologicznie poprawne. Mając na uwadze, że zostały poddane wnikliwej recenzji przez ekspertów, należy podchodzić do ich krytyki z dużą rezerwą i ostrożnością. W tym przypadku jednak etyka naukowca i nauczyciela akademickiego nie pozwala mi przejść obojętnie obok tak istotnych nieprawidłowości.

Ponieważ nieprawidłowości dotyczą wszystkich opublikowanych artykułów, nie można niestety uznać, że jest to przypadkowy efekt związany z przeoczeniem czy nieodpowiednim doбором recenzentów. Ta sytuacja zmusza do zastanowienia się nad rzetelnością

publikacyjną nie tylko Autorów publikacji, ale również wydawnictwa, które odpowiada za proces recenzji.

Po podliczeniu wg. aktualnego cennika MDPI, sumaryczny koszt opłat za publikację prac włączonych do cyklu wyniósł ok. 11 000 CHF czyli ok. 48 000 PLN. Jest to koszt poniesiony przez Uczelnię za opublikowanie czterech prac naukowych, z których przynajmniej trzy (prace eksperymentalne) z pewnością nie zostały poddane recenzji przez ekspertów.

Powagi sytuacji dodaje fakt, że w wyniku prowadzonych badań podana została ochotnikom formuła kosmetyczna, potencjalnie zawierająca związek, którego podanie na skórę jest zakazane w Unii Europejskiej.

Nie leży w mojej kompetencji rozstrzyganie, czy powyższe prace z uwagi na wskazane nieprawidłowości powinny zostać wycofane ani czy etyczne było podawanie pacjentom opracowanej formuły. **Uważam natomiast, że biorąc pod uwagę wskazane nieprawidłowości, powyższe prace nie stanowią znaczącego wkładu w rozwój dyscypliny nauk farmaceutycznych i nie powinny być podstawą do uzyskania stopnia doktora habilitowanego przez dr hab. Joannę Nawrot.**

Charakterystyka całokształtu aktywności naukowej Habilitantki:

Działalność naukowo-badawcza dr n. farm Joanna Nawrot koncentruje się na fitochemii, głównie na badaniach nad gatunkami z podplemienia Centaureinae Dumort. Kandydatka zajmowała się izolacją i identyfikacją związków takich jak laktony seskwiterpenowe, ekdysony i glikozydy fenolowe. Izolację przeprowadzała za pomocą chromatografii kolumnowej, a identyfikacja związków odbywała się przy użyciu metod spektralnych, we współpracy z prof. Wandą Kisiel z Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie. W trakcie swoich badań wyodrębniła i zidentyfikowała syrynginę, glukozyd fenylopropanowy, którego obecność po raz pierwszy stwierdziła w analizowanych roślinach. Badania te opublikowała w czasopiśmie Acta Societatis Botanicorum Poloniae w 2003 roku. Skupiła się również na badaniu aktywności deterentnej wyizolowanych związków, szczególnie na ekstraktach z rodzaju *Leuzea* i *Rhaponticum*, co stało się tematem jej dysertacji doktorskiej, obronionej w 2005 roku. Po uzyskaniu stopnia doktora, dr n. farm Joanna Nawrot kontynuowała badania nad fitochemią gatunków z podplemienia Centaureinae, zarówno pod kątem taksonomicznym, jak i fitoterapeutycznym. Jej badania obejmowały nowe gatunki takie jak *Psephellus sibiricus* i *Stizolophus balsamita*, a wyniki tych prac zostały opublikowane w czasopiśmie Phytochemistry. Kandydatka zmodyfikowała metody otrzymywania wyciągu, co pozwoliło na lepszą wydajność otrzymywania izolowanych związków. Wyniki jej wieloletnich prac dotyczyły związków chemicznych obecne w roślinach z podplemienia Centaureinae, które

mogą pełnić rolę markerów chemotaksonomicznych i składników o silnej aktywności farmakologicznej.

Kandydatka w ramach współpracy zagranicznej wymienia:

- jedno tygodniowe szkolenie naukowe w 2023 r. na Wydziale Farmaceutycznym Charles University, Hradec Kralove, Czechy.

W ramach bieżących efektów współpracy krajowej Kandydatka podaje:

- jedno tygodniowe szkolenie naukowe w 2023 r. w Katedrze i Zakładzie Farmakognozji, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie.
- dwie wspólne publikacje z prof. Wandą Kisiel z 2003 i 2006 roku.

Powyższa działalność nie może zostać uznana za istotną aktywność naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni lub instytucji naukowej.

Kandydatka nie realizowała ani nie kierowała żadnym projektem badawczym finansowanym ze środków zewnętrznych.

Osiągnięcia dydaktyczne, organizacyjne i popularyzujące naukę

Dr hab. Joanna Nawrot jest współautorem podręcznika „Leki pochodzenia naturalnego” wydany w 2012 roku oraz współredaktorem i współautorem drugiego wydania z 2018 roku. Od początku swojej pracy zawodowej na Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, była zaangażowana w realizację zajęć dydaktycznych w Katedrze i Zakładzie Kosmetologii Praktycznej i Profilaktyki Chorób Skóry. Wśród prowadzonych zajęć można wymienić seminaria z zakresu roślin zielarskich, przetwórstwa zielarskiego, leków pochodzenia naturalnego, leków roślinnych i paraleków oraz technologii leku roślinnego i kosmetyków. Prowadziła również wykłady i seminaria dotyczące podstaw ziołolecznictwa, fitoterapii i fitokosmetyki, a także egzotycznych roślin leczniczych. Kandydatka prowadziła również seminaria dla studentów anglojęzycznych na kierunku Pharm D, takie jak „Natural Drugs” oraz „Advanced Pharmacology – Fitotherapy”. Oprócz pracy dydaktycznej dr n. farm. Joanna Nawrot aktywnie uczestniczyła w kształceniu podyplomowym. Prowadziła kursy „Postępy w zakresie leku naturalnego” oraz kierowała zajęciami na studiach podyplomowych „Zioła w Profilaktyce i Terapii”. Kandydatka była również mentorką i promotorką licznych prac dyplomowych. Pod jej opieką powstało 13 prac magisterskich, a jako promotor prowadziła 48 prac magisterskich i jedną pracę inżynierską. Dodatkowo pełniła rolę promotora pomocniczego

pracy doktorskiej dotyczącej właściwości przeciwstarzeniowych kwiatostanów *Stizolophus balsamita*.

Dr n. farm Joanna Nawrot była członkiem Wydziałowej Komisji Rekrutacyjnej na kierunku Farmacja oraz opiekunem roku na kierunku Kosmetologia. Jako sekretarz do spraw rozmów kwalifikacyjnych oraz recenzentka prac magisterskich, przyczyniła się do podnoszenia standardów edukacji na swoim Wydziale. Kandydatka angażowała się również w działania mające na celu przeciwdziałanie posiadaniu, używaniu i rozpowszechnianiu substancji odurzających oraz alkoholu wśród studentów.

Kandydatka jest ponadto współautorką książek „Zioła z apteki natury” oraz „Zielarnia. Jak czerpać ze skarbów natury”. Wygłaszała również liczne wykłady na konferencjach krajowych, w tym na temat bezpieczeństwa stosowania leków roślinnych w okresie ciąży i laktacji, fitoterapii chorób układu pokarmowego oraz surowców roślinnych stosowanych w chorobach układu krążenia.

Wniosek końcowy:

Zgodnie z Art. 219 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce
Stopień doktora habilitowanego nadaje się osobie, która:

1) posiada stopień doktora;

Warunek spełniony.

2) posiada w dorobku osiągnięcia naukowe albo artystyczne, stanowiące znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny, w tym co najmniej:

- a) 1 monografię naukową wydaną przez wydawnictwo, które w roku opublikowania monografii w ostatecznej formie było ujęte w wykazie sporządzonym zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 kryteria ewaluacji jakości działalności naukowej ust. 2 pkt 2 lit. a, lub
- b) 1 cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych opublikowanych w czasopiśmie naukowych lub w recenzowanych materiałach z konferencji międzynarodowych, które w roku opublikowania artykułu w ostatecznej formie były ujęte w wykazie sporządzonym zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 kryteria ewaluacji jakości działalności naukowej ust. 2 pkt 2 lit. b, lub
- c) 1 zrealizowane oryginalne osiągnięcie projektowe, konstrukcyjne, technologiczne lub artystyczne;

Warunek niespełniony. Z uwagi na przedstawione w niniejszej recenzji uwagi nie można uznać załączonych publikacji za osiągnięcie naukowe ani tym bardziej przypisać im znacznego wkładu w rozwój dyscypliny nauk farmaceutycznych.

3) wykazuje się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

Warunek niespełniony. Brak istotnej aktywności naukowej Kandydatki poza Uniwersytetem Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Dr n. farm. Joanna Nawrot nie spełnia wymogów określonych w art. 219 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668 z późn. zm.) stawianych kandydatom do stopnia doktora habilitowanego. Przede wszystkim ocena działalności naukowej uwzględniająca istotne nieprawidłowości merytoryczne i metodologiczne w opublikowanych pracach nie pozwala na uznanie Habilitantki za odpowiednią Kandydatkę do prowadzenia badań w charakterze samodzielnego pracownika nauki.

Na tej podstawie wnioskuję do Kapituły Kolegium Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o niedopuszczenie dr n. farm. Joanny Nawrot do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

prof. dr hab. Jakub Piwowarski