



# INSTYTUT WŁÓKIEN NATURALNYCH I ROŚLIN ZIELARSKICH

## Państwowy Instytut Badawczy

ul. Wojska Polskiego 71 B, 60-630 Poznań, Polska KRS 0000321899 NIP 7811830940 REGON 301027411  
☎ +48 61 845 58 00 ✉ sekretariat@iwnirz.pl 📠 +48 61 841 78 30 🌐 www.iwnirz.pl 🌐 www.sklep.iwnirz.pl

Poznań, dnia 15 kwietnia 2024 r.

Dr hab. n. farm. Marcin Ożarowski, prof. IWNiRZ-PIB

RI-BF 4102.6.2023  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
BIURO RPN 6875/2024  
RADY DYSCYPLINY NAUKI FARMACEUTYCZNE  
Podpis Foralewski  
19.04.2024

### Ocena

**osiągnięcia naukowego będącego podstawą o wnioskowanie o stopień naukowy  
doktora habilitowanego w dziedzinie nauki medycznej i nauki o zdrowiu, w dyscyplinie  
nauki farmaceutyczne pt.**

**„Wpływ nowych pochodnych oksykamów na wybrane właściwości błon  
fosfolipidowych”**

**dr n. med. Jadwigi Maniewskiej**

Niniejsza recenzja została wykonana na podstawie materiałów zgodnie z Uchwałą nr 3/2024 Rady Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu z dnia 25 stycznia 2024 r. Oceny dokonano zgodnie zapisami ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1668 z późn. zm.).

### Życiorys naukowy / dane biograficzne

Pani dr n. med. Jadwiga Maniewska jest absolwentką Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, gdzie w roku 2005 zdobyła stopień magistra farmacji, studiując na Wydziale Farmaceutycznym.

Stopień doktora nauk medycznych w zakresie biologii medycznej Habilitantka uzyskała w roku 2010 na podstawie przedstawionej rozprawy doktorskiej, pt. „Badanie wpływu flawonoidów naturalnych oraz ich syntetycznych pochodnych na właściwości błon modelowych i biologicznych”, którą Pani doktor wykonała podczas studiów doktoranckich pod kierunkiem promotora prof. dra hab. Andrzeja Hendricha, w Katedrze i Zakładzie Biofizyki (obecnie Katedra i Zakład Biofizyki i Neurobiologii) Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Habilitantka jest obecnie zatrudniona w Katedrze i Zakładzie Chemii Leków, Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, od 2010 r. jako asystent, a następnie od 2015 roku na etacie adiunkta.

### **Ocena osiągnięcia naukowego, będącego podstawą wniosku**

Cykl publikacji stanowiących podstawę postępowania habilitacyjnego, pod wspólnym tytułem „Wpływ nowych pochodnych oksykamów na wybrane właściwości błon fosfolipidowych”, składa się z 7 oryginalnych prac eksperymentalnych [H1-H7], które pochodzą z lat 2014 – 2023. Wszystkie prace z cyklu zostały opublikowane w czasopismach naukowych, znajdujących się w bazie JCR o łącznym współczynniku oddziaływania (*IF*, *ISI Journal Citation Reports*) z roku ukazania się publikacji **IF = 23,015** i **punktacji MNiSW = 485**. Habilitantka w 5 pracach jest pierwszym autorem (H1, H3, H5, H6, H7), w jednej pracy – drugim (H2) i w jednej – ostatnim (H4).

Udział Autorki polegał ogólnie na:

- współdziałanie w opracowaniu koncepcji prac [H1-H7],
- na zaplanowaniu eksperymentów [H1-H7],
- przygotowywaniu próbek [H1-H7],
- wykonaniu syntezy związków, i specjalistycznych pomiarów badawczych: DCS [publikacja H1, H3, H4, H5, H7], wygaszania fluorescencji laurdanu i prodanu [publikacja H2, H6],
- opracowaniu wyników [H1-H7],
- współdziałanie w przygotowaniu wstępnej wersji manuskryptu wraz z rysunkami [H1-H7],
- korekcie edytorskiej całości prac [H1-H7],

W pięciu publikacjach Habilitantka pełniła odpowiedzialną rolę autora korespondencyjnego [H1, H3, H5, H6, H7],

Należy zauważyć, że udział indywidualny Habilitantki w powstanie publikacji nie budzi żadnych zastrzeżeń.

Publikacje z cyklu habilitacyjnego powstały dzięki badaniom realizowanym w:

- (1) Katedrze i Zakładzie Chemii Leków na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu,



- (2) Pracowni Analizy Elementarnej i Badań Strukturalnych na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu,
- (3) Katedrze i Zakładzie Biofizyki (obecnie Katedra i Zakład Biofizyki i Neurobiologii), Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu,
- (4) Laboratorium Paramagnetycznego Rezonansu Elektronowego na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego.

Cykl 7. spójnych tematycznie publikacji, składających się na osiągnięcie naukowe, będący podstawą ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego, dotyczy bardzo ważnych aktualnych kwestii naukowych o znaczeniu aplikacyjnym, wychodzącym naprzeciw współczesnym wyzwaniom nie tylko chemii medycznej ale głównie zdrowia publicznego: medycyny bólu, leczenia onkologicznego i chorób neurodegeneracyjnych.

Przedmiotem zainteresowania Habilitantki były niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), które stanowią, jak wskazała Habilitantka, bogate źródło licznych badań naukowych ze względu na szerokie zastosowanie terapeutyczne tej heterogennej grupy leków w leczeniu różnego rodzaju bólów oraz w celu hamowania złożonego procesu zapalnego, towarzyszącego licznym chorobom, w tym cywilizacyjnym, jak choroby sercowo-naczyniowe, czy cukrzyca.

Habilitantka słusznie zwróciła uwagę, argumentując, że niesteroidowe leki przeciwzapalne posiadają także alternatywne profile działania, takie jak chemoprewencja i chemosupresja wobec chorób nowotworowych, czy działanie neuroochronne w chorobach neurodegeneracyjnych, np. w chorobie Alzheimera, czy w chorobach demielinizacyjnych, co wynika z mechanizmów działania tej grupy leków (szczegółowo opisane w autoreferacie). Kolejny argument przemawiający za priorytetową tematyką badawczą to aspekty potencjalnych interakcji leków z błonami fosfolipidowymi komórek, mogące przebiegać ze zmianami biofizycznymi samej błony biologicznej, prowadzącymi do modyfikacji aktywności białek błonowych, pełniących różne funkcje fizjologiczne, a to z kolei może przekładać się na procesy farmakokinetyczne leków. Innym argumentem jest zwiększające się zjawisko lekooporności leków przeciwbólowych i potrzeba badań nowych produktów leczniczych, na które jest nieustanne zapotrzebowanie.

Należy podkreślić, że temat jest bardzo ważny ze względu na pilne potrzeby wzrastającej liczby chorych. Dążenie do otrzymywania efektywnych i bezpiecznych leków

przeciwbólowych jest ciągłym motorem napędowym wielu pokoleń badaczy. Badania w tym zakresie to rozwojowy priorytet naukowy, ale także otwierają okno nowych możliwości terapeutycznych dla potrzebujących pacjentów, nie tylko w Polsce, ale także na całym świecie.

Tak więc, podjęte badania i uzyskane interesujące wyniki Habilitantki, przyczyniają się do znacznego wzbogacenia wiedzy, która może być wykorzystana w aspektach (1) opracowywania nowych leków (ponieważ jest to grupa nowych pochodnych oksykamów), potrzebnych dla populacji pacjentów, szczególnie z bólem, a także (2) w zakresie interakcji i mechanizmów oddziaływania nowych pochodnych oksykamów, jako potencjalnych leków z błonami biologicznymi (aspekt farmakokinetyki w układach modelowych *in vitro*).

#### Habilitantka przedstawiła szczegółowo cele badawcze i zakres przeprowadzonych badań.

Zasadniczym celem naukowym badań Pani dr n. med. Jadwigi Maniewskiej było otrzymanie na drodze syntezy nowych pochodnych oksykamów (leków z grupy NLPZ stosowanych w terapii bólu i stanu zapalnego), działających wielocelowo (wielotorowo) poprzez wykazywanie działania przeciwzapalnego oraz przełamywanie oporności komórek nowotworowych.

Oprócz syntezy i modyfikacji chemicznych, badania Habilitantki objęły cykl badań aktywności biologicznej nowo zsyntetyzowanych pochodnych oksykamów aby zdobyć wiedzę na temat molekularnych oddziaływań nowej grupy związków z fosfolipidową fazą błon modelowych. W pracach badawczych wykonano derywatyzację funkcjonalną grupy ponad czterdziestu nowych pochodnych oksykamów celem uzyskanie odpowiedzi, jak modyfikacje chemiczne, dokonywane w strukturze grupy całkowicie nowych pochodnych 1,2-benzotiazyny, nawiązujących budową do leków z grupy oksykamów, wpłyną na ich oddziaływania z błonami fosfolipidowymi.

Przeprowadzono także standardowe testy farmakologiczne:

- 1) test formalinowy na myszach, który potwierdził aktywność przeciwzapalną nowych pochodnych z tej grupy (większą niż aktywność piroksykanu).
- 2) test aktywności przeciwbrzękowej na szczurach, który wykazał, że nowe pochodne działały przeciwbrzękowo (podobnie jak piroksykan).
- 3) test z rodaminą 123, który potwierdził wpływ nowych pochodnych na odwracanie oporności komórek nowotworowych sublinii LoVo/Dx.



Oprócz tego badania technikami RT-PCR oraz Western Blot potwierdzono również wpływ nowych pochodnych oksykamów na zmniejszenie ekspresji białek oporności wielolekowej zarówno na poziomie białka, jak i mRNA.

Podczas realizacji badań Habilitantka stosowała odpowiednio dobrane specjalistyczne techniki badawcze. Omawiając wyniki badań Habilitantka zwróciła uwagę na najważniejsze naukowe osiągnięcia, które zostały opublikowane w poszczególnych pracach cyklu habilitacyjnego.

Do wstępnych badań z modelowymi błonami fosfolipidowymi Habilitantka wybrała dwie pochodne 1,2-benzotiazyny oznaczone symbolami PR17 i PR18, które w swojej budowie chemicznej różniły się tylko rodzajem łącznika pomiędzy podstawnikiem 2-fluorofenylopiperazynowym a układem 1,2-benzotiazyny. Z użyciem metod termicznych, jak i spektroskopowych, potwierdzono, że badane pochodne oddziaływały z modelowymi błonami fosfolipidowymi, Habilitantka opisała w szczególności, że przy użyciu jako modelu błon, dwuwarstw zbudowanych z 1,2-dipalmitoilo-*sn*-glicerolo-3-fos-fatydylocholino (DPPC) i z zastosowaniem metody różnicowej kalorymetrii skaningowej, dwie pochodne (PR17, PR18) wykazały wpływ na właściwości termotropowe badanego fosfolipidu, powodując obniżenie temperatury głównej przemiany fazowej (TM) oraz entalpii tego procesu ( $\Delta H$ ), jak również poszerzenie pików przemiany  $T_{1/2}$ . Na tej podstawie Habilitantka stwierdziła, że nowe pochodne wpływały na kooperatywność głównej przemiany fazowej badanego fosfolipidu. Wpływ na właściwości termotropowe badanego fosfolipidu był zależny od stężenia. Wyniki opublikowano w **artykule naukowym H1**.

W kolejnym etapie zbadano pięć kolejnych pochodnych nieznacznie różniących się podstawnikami, a zawierających różne łączniki pomiędzy układem 1,2-benzotiazyny a różnymi podstawnikami fenylopiperazynowymi. Wykazano m.in., że oprócz grupy karbonylowej istotne jest wprowadzenie do cząsteczki ugrupowania  $CF_3$  oraz, że podstawienie atomem bromu przy grupie benzylowej w pozycji trzeciej układu 1,2-benzotiazyny, powodowało bardziej znaczny wpływ na oddziaływanie na modelowe błony (związek PR47) niż podstawienie w tym samym miejscu atomem chloru (związek PR45). Wyniki opublikowano w **artykule naukowym H3**.

W następnym etapie zbadano różne nowe pochodne 1,2-benzotiazyny z łącznikiem trójwęglowym oraz łącznikiem dwuwęglowym z grupą karbonylową. Habilitanta wykazała, że

obecność w cząsteczce łącznika z grupą karbonylową zawsze warunkowało wystąpienie bardziej znaczących efektów wpływu na modelowe błony fosfolipidowe. Wyniki opublikowano w **artykule naukowym H4**.

Dalej zbadano kolejne zależności struktura-aktywność odnośnie oddziaływań z modelowymi błonami fosfolipidowymi. W tym celu do badań wybrano takie pochodne oksykamów, które zawierały w swojej budowie grupę  $CF_3$  lub atom fluoru w podstawniku fenylopirazynowym, jak również ugrupowanie metoksyłowe lub grupę metylową zamiast atomu fluorowca przy grupie benzoilowej w pozycji trzeciej układu 1,2-benzotiazyny. Wyniki wykazały m.in., że podstawienie ugrupowaniem  $CF_3$  (w związkach PR49 i PR50), w porównaniu z podstawieniem samym atomem fluoru (PR23, PR24 i PR25), okazało się wywierać większy wpływ na modelowe błony. W tych badaniach Habilitantka potwierdziła nadrzędną, dla oddziaływania z błonami fosfolipidowymi, rolę dwuwęglowego łącznika z grupą karbonylową. Stwierdzono również znacznie większy wpływ PR25 (z łącznikiem dwuwęglowym i grupą karbonylową pomiędzy układem 1,2-benzotiazyny, a podstawnikiem fenylopirazynowym) na kooperatywność przemiany fazowej modelowego fosfolipidu. Wyniki opublikowano w **artykule naukowym H7**.

W następnych badaniach oceniano wpływ podstawienia atomem fluoru w kolejnej grupie związków zawierających ten podstawnik w różnych konfiguracjach w cząsteczce (lub jego pozbawionych) na ich oddziaływanie z modelowymi błonami. Te badania wykonano na dwuwarstwach zbudowanych z 1,2-dipalmitoilo-*sn*-glicerolo-3-fosfatydylocholiny (DPPC) oraz 1,2-dimyristoilo-*sn*-fosfatydylo-3-choliny (DMPC) o krótszych łańcuchach węglowych niż DPPC. Największy wpływ na wartości termotropowe badanych fosfolipidów wykazywały pochodne PR27, PR12 i PR2, czyli wszystkie z dwuwęglowym łącznikiem z grupą karbonylową. Potwierdzono znaczący wpływ podstawienia atomem fluoru na zdolność oddziaływania związków z modelowymi błonami fosfolipidowymi i wykazano, że jest ono znaczące zarówno przy grupie benzoilowej (PR27), jak i fenylopirazynowej (PR12). Habilitantka podsumowała, że „we wszystkich pozostałych badaniach, nowe pochodne oksykamów wywierały większy wpływ na właściwości termotropowe badanych fosfolipidów niż związki odniesienia - piroksykam, meloksykam”. Wyniki opublikowano w **artykule naukowym H6**.



Dodatkowo badaniami objęto serię trójpierścieniowych pochodnych 1,2-tiazyny, w których wykazano, że największy wpływ na właściwości termotropowe fosfolipidów wykazały związki o symbolach: 6c, 6d oraz 6e, podstawione odpowiednio atomem chloru, grupą metylową lub metoksyłową. Habilitantka stwierdziła, że „charakter tych oddziaływań był podobny jak w przypadku wcześniej omawianych pochodnych oksykamów, nie można ich jednak bezpośrednio porównać i wyciągnąć wniosków dotyczących zależności struktura-aktywność, ze względu na znaczne różnice strukturalne pomiędzy pochodnymi poprzednio omówionymi a trójpierścieniowymi. Oprócz tego wykazano, że wszystkie trójcykliczne pochodne 1,2-tiazyny wykazały się również aktywnością hamującą COX. Wyniki opublikowano w **artykule naukowym H5**.

Celem potwierdzenia oddziaływania nowych pochodnych oksykamów (12 związków) z modelowymi błonami fosfolipidowymi wykonano także badania spektrofluorymetryczne. W tym etapie badań zastosowano modelowe błony fosfolipidowe, którymi były liposomy (utworzone metodą sonifikacji z EYPC – fosfatydylocholino jaja kurzego) lub fosfolipid DPPC. Wynioskowano, że pochodne zawierające łącznik trójwęglowy, w liposomach zbudowanych z EYPC, lokowały się przy powierzchni dwuwarstwy fosfolipidowej. Dalsze badania wykazały, że badane związki w modelu błony występującym w fazie żelu nie wnikały głębiej, a lokowały się przy powierzchni. Wyniki tych badań umieszczono w **publikacjach z cyklu [H1, H2, H6]**.

W podsumowaniu Habilitantka słusznie podkreśliła, że:

- 1) w ramach prezentowanego cyklu publikacji po raz pierwszy zbadano oddziaływania ponad czterdziestu nowych związków z grupy pochodnych 1,2-tiazyny, będących pochodnymi oksykamów, na wybrane właściwości modelowych błon fosfolipidowych,
- 2) przebadane związki wbudowują się w modelowe błony fosfolipidowe i wpływają na przemiany fazowe fosfolipidów (wszystkie badane związki – nowe pochodne oksykamów - powodowały zanik przedprzejścia fazowego badanego fosfolipidu; związki te obniżały temperaturę głównej przemiany fazowej DPPC lub DMPC w sposób zależny od stężenia),

- 3) modyfikacja struktury chemicznej wpływa na oddziaływanie badanych związków na dwuwarstwę fosfolipidową, po raz pierwszy dokonano więc derywatywacji funkcjonalnej tej grupy nowych związków chemicznych,
- 4) obecność w cząsteczce badanego związku, dwuwęglowego łącznika z grupą karbonylową pomiędzy układem 1,2-benzotiazyny a podstawnikiem fenylopiperazynowym, wraz z elektroujemnymi podstawnikami (jak Cl, F, CF<sub>3</sub>) w pierścieniach fenylowych cząsteczki, powodowała zdecydowanie bardziej znaczący wpływ badanych związków na modelowe błony fosfolipidowe utworzone zarówno z DPPC jak i DMPC,
- 5) pochodne oksykamów zawierające w swej budowie dwuwęglowy łącznik z grupą karbonylową również głębiej lokowały się w liposomach utworzonych z fosfatydylocholiny jaja kurzego.

Otrzymane interesujące wyniki pozwalają stwierdzić, że prace badawcze Habilitantki wnoszą bardzo duży wkład w rozwój nauk farmaceutycznych w zakresie chemii potencjalnych, nowych leków z grupy pochodnych oksykamów i dostarczają nowych informacji na temat wpływu budowy chemicznej tych pochodnych na oddziaływania biologiczne w błonami fosfolipidowymi.

Tak więc, należy zgodzić się z opinią Habilitantki, że „badania te stanowią oryginalny wkład wiedzy z badań nad relacjami pomiędzy celowo modyfikowaną strukturą chemiczną całkowicie nowych pochodnych oksykamów, a ich wpływem na błony fosfolipidowe, które mogą leżeć u podstaw molekularnych mechanizmów ich aktywności jak również ich wchłaniania, dystrybucji i metabolizmu w organizmie”.

Należy przy tym dodać, że badania nad nowymi pochodnymi 1,2-benzotiazyny (nawiązujących budową do leków z grupy oksykamów) powinny być kontynuowane, szczególnie w aspektach farmakokinetyki, farmakodynamiki i bezpieczeństwa stosowania nie tylko w modelach farmakologicznych, ale głównie w populacji chorych.



## **Całościowa ocena dorobku naukowego (przed i po doktoracie)**

### **1) Liczba publikacji i ich punktacja, konferencje, cytowania**

Poza pracami stanowiącymi podstawę wniosku habilitacyjnego (H1 – H7), dorobek naukowy Habilitantki obejmuje 18 pozycji, w tym 15 prac oryginalnych, 1 praca przeglądowa, 2 rozdziały w monografiach oraz 21 komunikatów zjazdowych zaprezentowanych na krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych (4 konferencje przed doktoratem i 17 po doktoracie). W 10 publikacjach jest pierwszym lub drugim autorem. Sumaryczny współczynnik oddziaływania (IF, ISI Journal Citation Report) wszystkich publikacji wynosi **48,577**, a dla prac nieujętych w cyklu habilitacyjnym (z roku opublikowania) wynosi **25,562**. Natomiast liczba punktów wg MNiSW wynosi **957** (publikacje całość) i odpowiednio **472** (publikacje bez cyklu).

Według bibliometrii Habilitantka opublikowała 25 publikacji, w tym 4 przed doktoratem (jeden rozdział i 3 publikacje oryginalne) oraz 21 po doktoracie (jeden rozdział, jedna praca przeglądowa, 19 prac oryginalnych).

Sumaryczna liczba cytowań (bez autocytatów) publikacji naukowych stanowiących całość dorobku naukowego wynosi 250 wg *Web of Science Core Collection*. **Indeks Hirsha (h-index): 9**, według bazy *Web of Science Core Collection*.

### **2) Udział w realizacji projektów badawczych**

Spośród pozostałych osiągnięć wskazanych, jako kryteria oceny osiągnięć naukowobadawczych w rozporządzeniu MNiSW/MEiN, na uwagę zasługuje fakt, że Habilitantka po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych była w latach 2014–2016 kierownikiem projektu dla młodych naukowców, pt. *„Ustalanie zależności struktura–aktywność nowych analogów piroksykamu – badanie na poziomie modelowych błon lipidowych”* (projekt nr PbmN 176).

Przed doktoratem, w latach w latach 2005–2008, była jednym z wykonawców projektu / grantu KBN (nr 2P05A 09020), pt. *„Derywatywacja funkcjonalna genisteiny i kwercetyny – synteza oraz badania oddziaływania na poziomie błon modelowych, a także komórek normalnych i nowotworowych wrażliwych na chemioterapię i lekoopornych”*, realizowanego

we współpracy z zespołami z Instytutu Farmaceutycznego w Warszawie oraz z Politechniki Śląskiej w Gliwicach.

### **3) Udział w zespołach badawczych**

Habilitantka nawiązała i realizowała owocną współpracę z ośrodkami naukowymi w Polsce, czego efektem było zdobycie przez nią cennego doświadczenia, poszerzenie swojego warsztatu naukowego oraz liczne wspólne publikacje naukowe w wartościowych czasopismach o zasięgu międzynarodowym.

Przed doktoratem, Pani dr n. med. Jadwiga Maniewska, brała udział w pracach i w szkoleniu w zespole prof. dr hab. Janiny Gabrielskiej w Uniwersytecie Przyrodniczym we Wrocławiu, które dotyczyło spektrofotometrycznej metody badania wpływu flawonoidów na utlenianie lipidów testem TBRAS (2008 r.). Uczestniczyła także w badaniach oddziaływania kwercetyny, genisteiny oraz ich pochodnych na modelowe błony fosfolipidowe, w spektroskopii podczerwieni metodą osłabionego całkowitego wewnętrznego odbicia (ATR), które realizowała w zespole prof. Andrzeja Kolla na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego (2008 r.). A więc, łącznie przed doktoratem Pani doktor uczestniczyła w pracach naukowych dwóch zespołów badawczych poza macierzystą uczelnią.

Po doktoracie, Pani dr n. med. Jadwiga Maniewska, w latach 2011–2014 prowadziła badania naukowe poza miejscem zatrudnienia, czyli poza Katedrą i Zakładem Chemii Leków UM, głównie w Katedrze i Zakładzie Biofizyki Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego. Habilitantka swoje badania realizowała także w Pracowni Analizy Elementarnej i Badań Strukturalnych na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (2014-2016r.) oraz uczestniczyła w badaniach wykonanych w Laboratorium Paramagnetycznego Rezonansu Elektronowego na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego (2015r.). Natomiast w roku 2021 Pani dr n. med. Jadwiga Maniewska, realizowała badania kwestionariuszowe (ankietowe) prowadzone w Katedrze Marketingu, Wydziału Zarządzania Politechniki Lubelskiej. A więc, łącznie po doktoracie Pani doktor uczestniczyła w pracach naukowych czterech zespołów badawczych poza miejscem zatrudnienia, czyli poza Katedrą i Zakładem Chemii Leków UM.



#### 4) Patent

Na wyjątkową uwagę zasługuje fakt, iż Habilitantka we współpracy z zespołem Zakładu Biofizyki i Neurobiologii Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich uzyskała bardzo ważny PATENT - P.407395, pt. „*Nowa pochodna 1,1-ditlenku 1,2-benzotiazyny i sposób otrzymywania nowej pochodnej 1,1-ditlenku 1,2-benzotiazyny o aktywności chemoprewencyjnej i wspomaganającej chemioterapię nowotworów*” (współautorzy patentu: Środa-Pomianek K., Michalak K., Dzięgiel P., Szczęśniak-Sięga B., Maniewska J.). W uzasadnieniu patentowym podano, że przedmiot niniejszego wynalazku - 1,1-ditlenek 2-{3-[4-(2-pirydylo)piperazyn-1-ylo]propylo}-2H-3-benzoilo-4-hydroksybenzo-1,2-tiazyny (PR3), wyróżnia się następującymi cechami: łączy w swojej strukturze zarówno cechy inhibitora białka oporności wielolekowej (ABCB1) oraz inhibitora COX.

Opis szczegółowy wyników ujawnił, że związek PR3:

- „wykazuje większą cytotoksyczność względem komórek LoVo niż LoVo/Dx,
- znacząco obniża poziom ekspresji antyapoptotycznego białka Bcl-2,
- znacząco podwyższa poziom ekspresji proapoptotycznego białka Bax,
- obniża poziom ekspresji ABCB1,
- obniża poziom ekspresji COX-2,
- zwiększa pobór rodaminy 123 przez komórki sublinii LoVo/Dx w badaniu cytometrem przepływowym, co świadczy o odwracaniu oporności komórek LoVo/Dx na dokсорubicynę (lek cytostatyczny)”.

W podsumowaniu napisano bardzo ważną konkluzję: „Wyniki przeprowadzonych badań wyraźnie wskazują, iż przedmiot wynalazku indukuje apoptozę komórek poprzez szlak mitochondrialny oraz moduluje fenotyp wielolekowej oporności w linii ludzkich komórek nowotworowych raka jelita grubego, można zatem wnioskować, iż nowo otrzymana pochodna piroksykamu będzie skutecznym środkiem chemoprewencyjnym i wspomagającym chemioterapię nowotworów”.

Otrzymanie takiego patentu jest imponującym owocem współpracy naukowców. A najważniejsze, że otrzymane i opisane w patencie wyniki, przynoszą nowe możliwości terapeutyczne dla pacjentów onkologicznych.

## 5) Recenzje i udział w redakcjach oraz towarzystwach naukowych

Pani dr n. med. Jadwiga Maniewska recenzowała 24 prace naukowe w czasopismach zagranicznych o szerokim zasięgu międzynarodowym.

Była redaktorem naukowym numeru specjalnego *Biological Membrane and Bioactive Compounds Interactions* czasopisma naukowego *Membranes* (ISSN 2077-0375, IF 4,562) w sekcji *Biological Membrane Functions*.

Jest członkinią Polskiego Towarzystwa Chemii Medycznej.

## 6) Zdobyte umiejętności, kwalifikacje, odbyte szkolenia

W latach 2009 – 2016, Pani dr n. med. Jadwiga Maniewska uczestniczyła (ukończyła) 9 szkoleń, w tym sześć, dzięki którym poznała nowe techniki badawcze / pomiarowe oraz zdobyła umiejętności, znacząco wzbogacające jej warsztat naukowy, o co najmniej 14 specjalistycznych technik badawczych.

Już w trakcie studiów doktoranckich poznała i opanowała specjalistyczne techniki, w tym:

- technikę preparacji modelowych błon fosfolipidowych,
- technikę pomiarów spektrofluorymetrycznych – anizotropii fluorescencji DPH, polaryzacji uogólnionej GP laurdanu,
- metodę różnicowej kalorymetrii skaningowej (DSC).
- metodę tworzenia wielkich jednowartstwowych liposomów (GUV) oraz
- metody obserwacji GUV w mikroskopie konfokalnym. Poznała
- metodę badania przepuszczalność liposomów zawierających kalceinę.
- metodę badania aktywności białka MRP1 z ludzkich erytrocytów.

W późniejszych latach Habilitantka poznała:

- spektrofotometryczną metodę badania wpływu związków na utlenianie lipidów testem TBRAS,
- metodę spektroskopii podczerwieni metodą osłabionego całkowitego wewnętrznego odbicia (ATR),
- metodę paramagnetycznego rezonansu elektronowego (EPR).

Uczestniczyła w szkoleniu dotyczącym interpretacji termogramów różnicowej kalorymetrii skaningowej (DSC), oraz GWP – dobrej praktyki ważenia. Przeszła kurs dotyczący pomiarów rentgenowskich metodą XRD. Uczestniczyła w szkoleniu *Mikrokalorymetria ITC i DSC*.



Habilitantka załączyła kopie zaświadczeń o odbyciu szkoleń.

W 2008 r. zdobyła kwalifikacje pedagogiczne w ramach studiów doktoranckich na Wydziale Lekarskim Kształcenia Podyplomowego (certyfikat nr7/2008).

W 2011 r. ukończyła kurs z zakresu „Wybranych zagadnień z metodyki nauczania w szkole wyższej” w Katedrze Pedagogiki w Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu.

W 2020 r. ukończyła kurs szkoły tutorów akademickich Collegium Wratislaviense w ramach eksperckiego szkolenia z tutoring.

Odbyła również szkolenie dotyczące niepełnosprawności.

### **Ocena dorobku dydaktycznego i popularyzatorskiego**

Od 2010 r. Pani dr n. med. Jadwiga Maniewska prowadzi zajęcia dydaktyczne dla studentów na kierunku farmaceutycznym, w tym ćwiczenia laboratoryjne z chemii leków oraz prowadzi wybrane wykłady z chemii leków dla studentów III roku farmacji UM we Wrocławiu. Natomiast dla studentów V roku prowadzi ćwiczenia specjalistyczne z seminarium magisterskim. Oprócz tego prowadzi autorski przedmiot fakultatywny „*Od alchemii do leków współczesnych*” dla studentów II roku. W latach 2016–2022 była promotorem siedmiu prac magisterskich (sześć to prace doświadczalne i jedna praca niedoświadczalna).

Wcześniej, w latach 2005–2009, prowadziła ćwiczenia laboratoryjne z biofizyki dla studentów fizjoterapii, farmacji i stomatologii, a także zajęcia seminaryjne z biofizyki dla studentów stomatologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

Pani dr n. med. Jadwiga Maniewska posiada pełne przygotowanie pedagogiczne i kwalifikacje do zajmowania stanowiska nauczyciela, bowiem uczestniczyła w zajęciach zarówno z pedagogiki, dydaktyki, metodyki nauczania, psychologii uczenia, jak i odbyła praktykę pedagogiczną. Oprócz tego odbyła kurs z zakresu „Wybranych zagadnień z metodyki nauczania w szkole wyższej” w Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu. Ukończyła certyfikowany kurs szkoły tutorów akademickich i uzyskała uprawnienia tutorskie. Odbyła również szkolenie dotyczące niepełnosprawności, jak również spektrum autyzmu oraz kryzysu zdrowia psychicznego, to sprawia, że takie uprawnienia stają się uniwersalne i mogą być bardzo przydatne w obecnym czasie nauczania akademickiego.

Pani dr n. med. Jadwiga Maniewska jest laureatką 5 nagród, w tym została nagrodzona 4 nagrodami Rektora UM we Wrocławiu (trzy to nagrody zespołowe i jedna nagroda indywidualna). Wszystkie nagrody były za publikacje.

### **Podsumowanie oceny**

Podsumowując stwierdzam, że oceniane osiągnięcie naukowe, stanowiące 7 publikacji naukowych pod wspólnym tytułem „**Wpływ nowych pochodnych oksykamów na wybrane właściwości błon fosfolipidowych**” o łącznej wartości współczynnika oddziaływania IF = 23,015 oraz o punktacji MEiN = 485, odznacza się aspektami zarówno naukowymi, jak i potencjalnie aplikacyjnymi. Artykuły naukowe cyklu habilitacyjnego są powiązane ze sobą tematycznie i wnoszą wkład w rozwój dyscypliny nauk farmaceutycznych, posiadają elementy nowości i mogą stanowić podstawę do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego w myśl obowiązującej ustawy „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce”. Całościowy dorobek naukowy Pani dr n. med. Jadwigi Maniewskiej uległ znacznemu powiększeniu po uzyskaniu stopnia doktora. Habilitantka wykazała się aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni / instytucji naukowej, posiada osiągnięcia dydaktyczne i organizacyjne. Oprócz tego wykazała umiejętność planowania i realizacji badań naukowych oraz umiejętność współpracy z różnymi zespołami badawczymi. Dlatego wnioskuję o dopuszczenie Pani dr n. med. Jadwigi Maniewskiej do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.



Recenzent

Dr hab. n. farm. Marcin Ożarowski, prof. IWNiRZ-PIB