



Dr hab. Anita Kornicka

Katedra i Zakład Technologii Chemicznej
Środków Leczniczych,
Wydział Farmaceutyczny z OML,
Gdański Uniwersytet Medyczny,
Al. Gen. J. Hallera 107, 80-416 Gdańsk
Tel. (+58) 349-19-56, fax (+58) 349-16-54

e-mail: anita.kornicka@gumed.edu.pl

Gdańsk, 01-04-2019 r.

**Ocena dorobku naukowego, działalności dydaktycznej i organizacyjnej
dra n. farm. Marcina Mączyńskiego oraz Jego osiągnięcia naukowego
pt. „Poszukiwanie nowych pochodnych izoksazolu o działaniu immunomodulującym”
w związku z postępowaniem habilitacyjnym w dziedzinie nauk farmaceutycznych**

Przebieg pracy zawodowej

Pan dr n. farm. Marcin Mączyński jest absolwentem Wydziału Farmaceutycznego z OAM Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu (obecnie: Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu), który ukończył w 1999 roku. W tym samym roku podjął pracę na stanowisku asystenta w Katedrze i Zakładzie Chemii Organicznej macierzystej Uczelni, gdzie w roku 2007 obronił pracę doktorską pt. „*Synteza i aktywność immunomodulująca nowych pochodnych izoksazolu*”. Promotorem rozprawy był prof. dr hab. Stanisław Ryng. Uzyskanie stopnia naukowego doktora nauk farmaceutycznym przez Pana Marcina Mączyńskiego stworzyło możliwość awansu na stanowisko adiunkta. Od października 2018 roku do chwili obecnej Kandydat pełni również obowiązki kierownika Katedra i Zakładu Chemii Organicznej Wydziału Farmaceutycznego z OAM Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

W latach 2004-2018 dr Marcin Mączyński podnosił swoje kompetencje zawodowe uczestnicząc w kursach i szkoleniach doksztalających oraz odbywając miesięczny staż naukowy

w Katedrze i Zakładzie Chemii Organicznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie. Ponadto w roku 2013 ukończył studia podyplomowe na kierunku „Menedżer projektu badawczo-rozwojowego” w Wyższej Szkole Bankowej we Wrocławiu. Na podkreślenie zasługuje fakt, że od roku 1999 jest czynnym zawodowo farmaceutą.

Ocena ogólnego dorobku naukowego

Zgodnie z przedstawionymi do oceny materiałami, łączny dorobek naukowy dra Marcina Mączyńskiego obejmuje 73 pozycje, w tym 24 oryginalne publikacje pełnotekstowe, 1 pracę poglądową, 1 rozdział w podręczniku oraz 47 komunikatów z międzynarodowych (10) i krajowych (37) konferencji naukowych. Ponadto Habilitant jest współautorem 1 udzielonego patentu krajowego i 1 krajowego zgłoszenia patentowego.

Skumulowany współczynnik oddziaływania IF dla opublikowanych prac wynosi 30,124, co przekłada się na liczbę 396 punktów KBN/MNiSW. Wg bazy *Web of Science* z dn. 12.12.2018 r. liczba cytowań publikacji Habilitanta kształtuje się na poziomie 158, a indeks Hirscha *h-index* wynosi 8. Zdecydowana większość prac (19) została opublikowana w impaktowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym.

Z przekazanej do zaopiniowania dokumentacji wynika także, iż Habilitant kierował 3 grantami uczelnianymi oraz był wykonawcą 2 grantów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (1) i Narodowego Centrum Nauki (1). Dodatkowo w latach 2008-2018 był wykonawcą, a od roku 2018 jest kierownikiem, zadań badawczych realizowanych ze środków MNiSW w ramach działalności ST. Są to znaczące dokonania w zakresie organizacji zaplecza naukowo-badawczego.

Ocena dorobku naukowego uzyskanego przed habilitacją

Zainteresowania badawcze dra Marcina Mączyńskiego przed uzyskaniem stopnia doktora nauk farmaceutycznych koncentrowały się na syntezie potencjalnych leków o budowie hydrazydów, semikarbazydów i tiosemikarbazydów kwasu 5-amino-3-metyloizoksazolo-4-karboksylowego, izoksazolo[5,4-*d*][1,2,3]triazyn-4-onów, izoksazolo[5,4-*d*]pirymidyn-4-onów oraz izoksazolo[5,4-*e*][1,2,4]triazepin-4-onów, których struktury projektowano z myślą o wpływie na układ immunologiczny. Tematyka prac badawczych podjęta przez Pana Marcina Mączyńskiego pod kierunkiem prof. dr hab. Stanisława Rynga opierała się na współpracy z prof. dr hab. Michałem Zimeckim z Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN we Wrocławiu oraz prof. dr hab. Aleksandrem Kollem z Wydziału Chemii Uniwersytetu

Wrocławskiego, a wyniki tych badań zaowocowały nie tylko pracą doktorską, ale także 6 oryginalnymi publikacjami o sumarycznym IF = 3,725 (45 punktów KBN/MNiSW). Dorobek naukowy przed doktoratem uzupełnia 8 komunikatów posterowych prezentowanych na krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych oraz 1 rozdział w monografii (6 punktów KBN/MNiSW).

W okresie po uzyskaniu stopnia doktora nauk farmaceutycznych Habilitant kontynuował badania w dziedzinie syntezy monocyklicznych i bicyklicznych pochodnych izoksazolu o spodziewanej aktywności immunomodulującej, jak również rozwijał swoje zainteresowania naukowe. Tak więc, Kandydat poszerzył warsztat prowadzonych prac eksperymentalnych w zakresie poszukiwań potencjalnych leków wpływających na układ immunologiczny o pochodne 1,3-oksazolu, a także pogłębił profil badań farmakologicznych o nowe modele doświadczalne, celem zaproponowania nowych zastosowań terapeutycznych dla badanej grupy związków. Ważny aspekt prac prowadzonych przez dra Marcina Mączyńskiego stanowią poszukiwania nowych związków przeciwgruźliczych i przeciwnowotworowych w grupie pochodnych izoksazolu oraz izotiazolu. Dokonane obserwacje dotyczące aktywności przeciwprątkowej pochodnych 5-amino-3-metyloizoksazolo-4-karbohydrazidu tworzą podstawę racjonalnego projektowania nowych związków o działaniu przeciwgruźliczym. Z kolei wątek badań nad projektowaniem i syntezą pochodnych kwasu 5-hydrazyno-3-metyloizotiazolo-4-karboksylogowego pod kątem aktywności przeciwnowotworowej jest realizowany przez mgr Izabelę Jęskowiak w ramach pracy doktorskiej, której promotorem pomocniczym jest dr Marcin Mączyński (promotorem pracy jest prof. dr hab. Stanisław Ryng).

Dorobek publikacyjny Habilitanta po uzyskaniu stopnia doktora nauk farmaceutycznych znacznie się powiększył. Kandydat opublikował 19 prac pełnotekstowych (w tym 1 pracę pogładową) o sumarycznej wartości IF równej 26,849, zaś liczbie punktów KBN/MNiSW 351. Zdecydowana większość prac (16) została opublikowana w specjalistycznych impaktowanych czasopismach, takich jak: *Pharmacological Reports*, *Journal of Molecular Structure*, *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, *Journal of Immunotoxicology*, *Chemical Biology & Drug Design*, *Molecules*, *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research*, *Polish Journal of Chemistry*. Ponadto, po doktoracie Habilitant jest współautorem 1 udzielonego patentu krajowego, 1 krajowe zgłoszenia patentowego oraz 39 doniesień konferencyjnych krajowych i międzynarodowych.

Dorobek z tego okresu należy uznać za znaczący i świadczy o dużym zaangażowaniu Kandydata w pracach badawczych, a zarazem jest dowodem skuteczności w realizacji podjętych

zadań i sprawności organizacyjnej Habilitanta, co wiąże się z umiejętnością współpracy w zespołach naukowo-badawczych.

Ocena dorobku naukowego stanowiącego podstawę postępowania habilitacyjnego

Przedłożone do oceny naukowe osiągnięcie habilitacyjne dra Marcina Mączyńskiego pt. „*Poszukiwanie nowych pochodnych izoksazolu o działaniu immunomodulującym*” zostało omówione w Autoreferacie (w języku polskim i angielskim) w formie krótkiego komentarza do monotematycznego cyklu sześciu pełnotekstowych prac opublikowanych w czasopismach specjalistycznych, takich jak: *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research 2014 (H1)*, *2016 (H2)* *Pharmacological Reports 2016 (H3)*, *Chemical Biology & Drug Design 2017 (H4)*, *Molecules 2018 (H5)*, *2018 (H7)*. Sumaryczny współczynnik oddziaływania (IF) dla tych prac wynosi 12,593, a liczba punktów KBN/MNiSW = 140. Pięć publikacji ma charakter oryginalnych prac doświadczalnych, a jedna jest pracą przeglądową w tematyce habilitacji. W czterech pracach dr M. Mączyński jest pierwszym i korespondującym autorem, zaś w jednej prowadzącym korespondencję autorem. Powyższy cykl publikacji Habilitant poszerzył o udzielony patent krajowy - *Patent nr PAT.229424, 2018 (H6)*, w którym jest pierwszym spośród czterech współautorów.

W dokumentach przedstawionych do oceny dr M. Mączyński określił swój wkład w realizację poszczególnych prac oraz zamieścił oświadczenia pozostałych współautorów o ich udziale w tych pracach. Biorąc pod uwagę załączone deklaracje można uznać, że rola Habilitanta – zarówno w opracowaniu koncepcji badań, jak i w wykonaniu badań w zakresie syntezy nowych związków, analizy zależności struktura-aktywność oraz przygotowaniu manuskryptów prac do publikacji była kluczowa. Dr M. Mączyński jako autor pierwszy i korespondencyjny był odpowiedzialny za odpowiedzi na komentarze recenzentów, weryfikację publikacji zgodnie z ich uwagami oraz korespondencję z edytorem, a w odniesieniu do patentu – z rzecznikiem patentowym.

W realizacji interdyscyplinarnego programu z udziałem Habilitanta konieczna była współpraca z innymi ośrodkami zajmującymi się oceną aktywności biologicznej potencjalnych leków. Ponownie na podkreślenie zasługuje umiejętność i skuteczność prowadzonej przez dra M. Mączyńskiego współpracy w specjalistycznych zespołach naukowo-badawczych.

Prace eksperymentalne w zakresie syntezy i badań biologicznych *in vitro* oraz *in vivo* z wykorzystaniem modeli zwierzęcych, najogólniej rzecz ujmując, objęły trzy grupy pochodnych

izoksazolu: (i) pochodne kwasu 5-amino-3-metyloizoksazolo-4-karboksyowego, (ii) pochodne izoksazolo[5,4-*d*]pirymidyn-4-onu, (iii) pochodne izoksazolo[5,4-*d*][1,2,3]triazyn-4-onu.

Korzystając z wcześniejszych osiągnięć zespołu prof. dr hab. Stanisława Rynga w zakresie syntezy amidów kwasu 5-amino-3-metyloizoksazolo-4-karboksyowego o aktywności immunologicznej, dr Marcin Mączyński zaprojektował i otrzymał kolejne analogi 5-amino-3-metyloizoksazolo-4-karboksyamidu, w których: (i) grupa amidowa podstawiona jest pierścieniem pirolu przy atomie azotu, (ii) atom azotu funkcji amidowej wbudowany jest w układ heterocykliczny pirazolu, (iii) ugrupowanie amidowe stanowi integralną część pierścienia 1,3,4-oksadiazolu. Związki te w trakcie badań biologicznych *in vitro* wykazały w stężeniu 10 i 100 µg/ml aktywność immunosupresyjną wyższą od leku referencyjnego, jakim był *Leflunomid*, a w modelu obrzęku karageninowego łapy myszy dwa z nich, oznaczone w publikacji **H1** symbolami **RM54** i **RM56**, w dawce 100 µg odznaczyły się pożądanym działaniem przeciwzapalnym. W oparciu o wyniki badań biologicznych poparte wynikami obliczeń kwantowo-chemicznych Habilitant wysnuł wniosek, że układ izoksazolu stanowi istotny element farmakoforowy w zastosowanych modelach aktywności immunologicznej badanej grupy pochodnych.

W kolejnym etapie badań Habilitant skupił się na poszukiwaniu małowcząsteczkowych związków o aktywności immunomodulującej w grupie benzyloamidów kwasu 5-amino-3-metyloizoksazolo-4-karboksyowego. Badania biologiczne *in vitro* i *in vivo* otrzymanych pochodnych pozwoliły na dokonanie analizy zależności struktura-aktywność i stwierdzenie, iż wprowadzenie ugrupowania benzyloamidowego w pozycję 4 pierścienia heterocyklicznego izoksazolu pozwala na uzyskanie produktów o pożądanej aktywności biologicznej. Związkiem najbardziej obiecującym okazał się 5-amino-3-metylo-*N*-(4-metylobenzylo)izoksazolo-4-karboksyamid oznaczony w publikacji **H2** symbolem **MO5**, który w badaniach biologicznych odznaczył się silnym, zależnym od dawki działaniem antyproliferacyjnym i przeciwzapalnym, a zarazem brakiem działania cytotoksycznego względem jednojądrzastych komórek krwi obwodowej człowieka. Waga tego odkrycia zasługiwała na ochronę własności intelektualnej, co uczyniono uzyskując patent krajowy (publikacja **H6**).

W związku z wysoką aktywnością immunomodulującą benzyloamidów kwasu 5-amino-3-metyloizoksazolo-4-karboksyowego dr M. Mączyński podjął decyzję o poszerzeniu tej grupy związków o pochodne ze modyfikowaną grupą aminową w pozycji 5 układu heterocyklicznego, tj. o benzyloamidy kwasu 5-(1-etoksyetylidenoamino)-3-metyloizoksazolo-4-karboksyowego. Wyjściowe benzyloamidy posłużyły również do syntezy skondensowanych 5-podstawionych pochodnych 3,6-dimetyloizoksazolo[5,4-*d*]pirymidyn-4-onu i 3-metyloizoksazolo[5,4-

d][1,2,3]triazyn-4-onu (publikacja **H3**). Uzyskane związki poddano badaniom *in vitro* na modelach komórek ludzkich oraz *in vivo* z zastosowaniem mysich modeli doświadczalnych w celu oceny ich potencjalnej przydatności terapeutycznej. Najbardziej interesujące wyniki otrzymano dla 2,4-dimetoksybenzyloamidu kwasu 5-(1-etoksyetylidenoamino)-3-metyloizoksazolo-4-karboksyłowego o symbolu **MZO-2**, który w mysich modelach odpowiedzi immunologicznej typu Th1 oraz niespecyficznej odpowiedzi zapalnej wyróżnił się znaczącą aktywnością przeciwzapalną. Jednocześnie przeprowadzony zakres prac badawczych pozwolił na zaproponowanie potencjalnego mechanizmu działania związku **MZO-2**. Wymiernym efektem tych badań jest krajowe zgłoszenie patentowe ze współudziałem Habilitanta.

W publikacji **H4** dr M. Mączyński przedstawił wyniki badań nad tiosemikarbazydami kwasu 5-amino-3-metyloizoksazolo-4-karboksyłowego oznaczonymi symbolami **01K** i **06K**. Związki te w badaniach *in vitro* wykazały zróżnicowaną aktywność immunomodulującą, będącą wynikiem odmiennych mechanizmów działania.

Interesujące rezultaty dr Marcin Mączyński uzyskał także w grupie *N*'-podstawionych pochodnych 5-amino-*N*,3-dimetyloizoksazolo-4-karbohydrazidu oznaczonych w publikacji **H5** symbolami **MM1-10**. Tak więc, Autor przeprowadził analizę zależności pomiędzy strukturą otrzymanych związków a ich zdolnością do hamowania indukowanej mitogenem - fitohemaglutyniną (PHA) proliferacji jednojądrzastych komórek krwi obwodowej (PBMC) oraz indukowanej konkanawaliną A (Con-A) proliferacji splenocytów mysich. Wyselekcjonowany przez Habilitanta produkt o symbolu **MM3** odznaczył się silnym działaniem immunosupresyjnym przypuszczalnie poprzez aktywację szlaku apoptotycznego przebiegającego z udziałem kaspazy 8, czynnika transkrypcyjnego NF- κ B1 oraz receptora Fas.

Kolejna publikacja **H7** ma charakter przeglądowy i omawia pochodne izoksazolu pod kątem ich aktywności immunosupresyjnej, immunostymulującej, przeciwzapalnej oraz immunoregulującej, jak również ich zastosowania w praktyce medycznej.

Reasumując, w oparciu o badania farmakologiczne dr M. Mączyński wyselekcjonował trzy kategorie związków, które wykazują działanie: immunosupresyjne (publikacje **H1**, **H2**, **H5**), immunomodulujące (publikacje **H2**, **H4**) i przeciwzapalne (publikacje **H3**, **H6**) przy jednoczesnym braku działania cytotoksycznego na komórki eukariotyczne. Rezultatem przeprowadzonych prac jest także odkrycie „struktur wiodących”, mogących odegrać istotną rolę w pracach wdrożeniowych nowych leków. Uzyskane przez Autora wyniki w znacznym stopniu pogłębiają wiedzę w obszarze zainteresowań badawczych Habilitanta. Przedstawiony do oceny cykl publikacji świadczy o dojrzałości naukowej i przygotowaniu Pana dra Marcina

Mączyńskiego do kierowania zespołami badaczy zajmującymi się poszukiwaniem nowych leków.

Ocena działalności dydaktyczno-organizacyjnej

Pan dr Marcin Mączyński posiada niezbędne akademickie doświadczenie dydaktyczne. Prowadzi zajęcia dydaktyczne (od 1999 roku ćwiczenia i od 2018 roku wykłady) z zakresu chemii organicznej dla studentów farmacji, odbywał również zajęcia z tego przedmiotu ze studentami analityki medycznej. Jest współautorem skryptu dla studentów farmacji „*Preparatyka organiczna*” pod redakcją prof. dr hab. Stanisława Rynga. Do tej pory był promotorem 12 prac magisterskich wykonanych w Katedrze i Zakładzie Chemii Organicznej Wydziału Farmaceutycznego z OAM Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu oraz recenzentem 15 prac magisterskich realizowanych na Wydziale Farmaceutycznym z OAM UM we Wrocławiu. Jest również promotorem pomocniczym we wspomnianym przewodzie doktorskim mgr. I. Jęskowiak. Ponadto sprawował opiekę nad studentami odbywającymi 6-cio miesięczną praktykę w aptekach. Dodatkowo uczestniczył w pracach Rady Programowej na kierunku Farmacja.

Wysoko należy ocenić osiągnięcia dr Marcina Mączyńskiego na polu organizacyjnym. Kandydat czynnie uczestniczy w życiu akademickim Uczelni i Wydziału, czego dowodem są prace w Senackiej Komisji Badań Naukowych, Senackiej Komisji Odznaczeń, Senackiej Komisji Arbitrażowej, Rektorskiej Komisji Antymobbingowej, Rektorskiej Komisji ds. Wynalazczości, Rektorskiej Komisji ds. Promocji Uczelni, Rektorskiej Komisji Dyscyplinarnej ds. Doktorantów, Zespole opracowującym nowy Statut Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, Wydziałowego Zespołu ds. przygotowania dokumentacji akredytacyjnej, Wydziałowej Komisji ds. Nostryfikacji, Wydziałowej Komisji ds. doktorów *honoris causa*, Wydziałowej Komisji Wyborczej, Wydziałowej Komisji Konkursowej ds. pierwszego zatrudnienia na stanowiska kierowników katedr, zakładów i samodzielnych pracowni, Zespołu Koordynującego wyposażenie „Nowej Farmacji”. Brał czynny udział w organizacji 60-lecia obchodów Akademii Medycznej we Wrocławiu oraz XIX Naukowego Zjazdu Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego we Wrocławiu, ponadto trzykrotnie był przewodniczącym Komitetu Organizacyjnego Ogólnopolskiego Sympozjum „Szkoła Chemii Medycznej” we Wrocławiu.

Habilitant jest członkiem krajowych towarzystw naukowych, tj. Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego, Ogólnopolskiej Sekcji Chemii Medycznej Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego oraz Polskiego Towarzystwa Chemii Medycznej. Aktywnie działa

w Dolnośląskiej Izbie Aptekarskiej, gdzie pełni funkcję członka Rady Aptekarskiej Dolnośląskiej Izby Aptekarskiej we Wrocławiu.

Wyrazem kompetencji naukowych Habilitanta są recenzje wykonane na zlecenie czasopism specjalistycznych o zasięgu międzynarodowym, takich jak: *Journal of Heterocyclic Chemistry*, *Archiv der Pharmazie*, *Heterocyclic Communications*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*.

Za działalność naukową i dydaktyczną był kilkakrotnie wyróżniany Indywidualnymi (9) i Zespołowymi (8) Nagrodami Rektora, a w roku 2016 Prezydent RP odznaczył dra Marcina Mączyńskiego Brązowym Krzyżem Zasługi.

Wniosek końcowy

Z przedstawionych do oceny materiałów wniosku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego wynika, że dr Marcin Mączyński jest dojrzałym i samodzielnym pracownikiem, zdolnym do realizacji i koordynowania prac badawczych. Wyniki badań stanowiących podstawę osiągnięcia naukowego mają istotne znaczenia dla poszukiwania nowych związków biologicznie aktywnych.

Oceniając pozytywnie całokształt dorobku naukowego, umiejętność współpracy w interdyscyplinarnych zespołach badawczych, a także zaangażowanie w działalność dydaktyczną i organizacyjną uważam, że **Kandydat spełnia wymogi stawiane w ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003 r.**

W związku z powyższym przedkładam Wysokiej Radzie Wydziału Farmaceutycznego z OAM Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie dra Marcina Mączyńskiego do dalszych etapów postępowania związanego z nadaniem stopnia naukowego doktora habilitowanego.

KIEROWNIK
Katedry i Zakładu Technologii
Chemicznej Środków Leczniczych

dr hab. Anita Kornicka