



Kraków, 14.12.2020 r.

Dr hab. Krzysztof Kamiński, prof. UJ
Wydział Farmaceutyczny UJ-CM
Katedra Chemii Farmaceutycznej
Zakład Chemii Leków
ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków

Ocena osiągnięcia naukowego pt. „Porfirynoidy z podstawnikami polieterowymi i imidazolowymi - synteza, właściwości spektralne i fotocytotoksyczność” autorstwa dra n. farm. Marcina Wierzchowskiego oraz całokształtu aktywności naukowej, dydaktycznej i organizacyjnej w postępowaniu awansowym o nadanie stopnia doktora habilitowanego

Ocenę przygotowano w związku z pismem nr KKN-270/2020 z dnia 21.10.2020 r. Kanclerza Kolegium Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu prof. dr hab. Judyty Cieleckiej-Piontek oraz w oparciu o Uchwałę nr 218/2020 (z dn. 21.10.2020 r.) Senatu Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu w sprawie powołania komisji habilitacyjnej w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego dr n. farm. Marcinowi Wierzchowskiemu w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne. Recenzję wykonano na podstawie przesłanej dokumentacji w oparciu o kryteria zawarte w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668 ze zm.) oraz wytyczne Rady Doskonałości Naukowej.

Charakterystyka sylwetki/przebieg pracy zawodowej:

Dr Marcin Wierzchowski jest absolwentem Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Analityki Medycznej Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Tytuł zawodowy magistra farmacji uzyskał w 2000 r. Stopień doktora nauk farmaceutycznych został nadany mu przez macierzystą uczelnię w roku 2007 na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „*Synteza pochodnych bromonitroimidazolu o działaniu cytotoksycznym i badanie wpływu struktury na aktywność biologiczną, metodami modelowania molekularnego*”, którą przygotował pod opieką prof. dr hab. Stanisława Sobiaka w Katedrze i Zakładzie Technologii Chemicznej Środków Leczniczych. Dr Marcin Wierzchowski w latach 2000-2010 zajmował stanowisko asystenta w ww. jednostce, natomiast w okresie 2010-2018 – adiunkta. Od października 2018 do chwili obecnej Habilitant jest zatrudniony jako starszy wykładowca.

Ocena osiągnięcia naukowego:

Przedłożone do oceny osiągnięcie naukowe dra Marcina Wierzchowskiego stanowi zgodnie z art. 219 ust. 1, pkt. 2, lit b ustawy, spójny tematycznie cykl 4 prac oryginalnych opublikowanych w latach 2013–2020 zatytułowany: „*Porfirynoidy z podstawnikami polieterowymi i imidazolowymi - synteza, właściwości spektralne i fotocytotoksyczność*”. Wszystkie prace zostały opublikowane w czasopiśmie znajdujących się w bazie *Journal Citation Reports*, a także w „wykazie czasopism” sporządzonym zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 ust. 2 pkt 2 lit. b ustawy. Sumaryczny współczynnik *impact factor* (IF) prezentowanego cyklu wynosi **12,809**, a przypisana mu liczba punktów MNiSW - **240**. W 3 pracach **H-1**, **H-3** i **H-4** Habilitant jest pierwszym autorem (zarazem korespon-



dującym), natomiast w publikacji **H-2** jednym z dwóch równorzędnych pierwszych autorów, co znajduje odzwierciedlenie w stosownej adnotacji zamieszczonej na stronie tytułowej wspomnianego manuskryptu. Publikacje wchodzące w skład tytułowego osiągnięcia naukowego zostały opublikowane w czasopiśmie o ugruntowanej renomie i satysfakcjonujących współczynnikach oddziaływania (IF), w tym *Journal of Photochemistry and Photobiology B*, *Journal of Inorganic Biochemistry* oraz *Journal of Molecular Structure*. Na podstawie przedłożonej dokumentacji można bez wątpliwości stwierdzić, iż udział Habilitanta w powstawaniu publikacji wchodzących w skład niniejszego cyklu był dominujący i obejmował, co niezwykle istotne, opracowanie koncepcji i założeń badań, a także syntezę, analizy fizykochemiczne i spektralne otrzymanych związków, badania *in silico* interpretację wyników, przegląd literatury oraz redagowanie manuskryptów.

Badania opisane w publikacjach **H-1–H-4** mają charakter kompleksowy, obejmują wieloetapową i czasochłonną syntezę organiczną, wnikliwą analizę fizykochemiczną i przede wszystkim spektralną otrzymanych pochodnych oraz testy biologiczne *in vitro* oceniające ich aktywność fotocytotoksyczną wobec różnych linii komórek nowotworowych. Ich głównym celem było uzyskanie nowych fotosensybilizatorów o budowie porfirynoidowej, modyfikowanych fragmentami nitroimidazolu (**H-1**, **H-4**) lub ugrupowaniami polieterowymi (**H-1**, **H-2**, **H-4**), potwierdzanie ich tożsamości wykorzystując m. in. jedno i dwu wymiarowe techniki NMR (**H-1**, **H-2**, **H-4**) oraz ocena kluczowych własności spektralnych fotosensybilizatorów w oparciu o spektroskopię elektronową, w podczerwieni, ramanowską (wspomagane modelowaniem molekularnym) (**H-1–H-4**). Cennym uzupełnieniem przeprowadzonych badań, weryfikującym zarazem założenia brane pod uwagę przy projektowaniu struktur nowych pochodnych, jest ocena fotocytotoksyczności pod kątem ich potencjalnego zastosowania w fotodynamicznej terapii przeciwnowotworowej (PDT) oraz przeciwdrobnoustrojowej (PACT) (**H-1**, **H-2**, **H-4**). Mając na uwadze założenia koncepcji związków hybrydowych, łączących w jednej cząsteczce różne fragmenty farmakoforowe, Habilitant ocenia również potencjalne efekty synergistyczne i/lub addytywne wśród pochodnych porfirynoidowych z ugrupowaniami nitroimidazolowymi w PDT (**H-1**, **H-2**, **H-4**). Warto podkreślić, iż modyfikacja ta jest w pełni uzasadniona, ponieważ pochodne nitroimidazolu klasyfikowane są jako radiosensybilizatory, a ich obecność w strukturze przekłada się na wyższą efektywność radioterapii. Badania zostały zaplanowane racjonalnie i konsekwentnie przeprowadzone, co umożliwiło według mojej opinii zrealizowanie wszystkich celów naukowych postawionych w niniejszym osiągnięciu. Tematyka badawcza poruszona w publikacjach będących podstawą habilitacji jest aktualna i nowatorska, ponieważ wpisuje się światowe trendy rozwijania alternatywnych metod terapii chorób nowotworowych i infekcyjnych, które to mogą przyczynić się do zastąpienia lub bardziej prawdopodobnie uzupełnienia i poprawienia skuteczności klasycznego postępowania leczniczego, tj. chemioterapii, zabiegów operacyjnych oraz antybiotykoterapii. Warto podkreślić, iż zagadnienia te stanowią kontynuację, a zarazem rozwinięcie tematyki badawczej realizowanej z dużym zaangażowaniem i sukcesami w Katedrze i Zakładzie Technologii Chemicznej Środków Leczniczych na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Do najważniejszych twórczych i istotnych osiągnięć dr Marcina Wierzchowskiego, wynikających z przeprowadzonych badań należy zaprojektowanie i otrzymanie w wyniku



wieloetapowego i żmudnego postępowania syntetycznego serii 12 oryginalnych pod względem strukturalnym fotosensybilizatorów, będących pochodnymi porfirynoidów (ftalocyjanin i protoporfiryny IX) modyfikowanych fragmentami polieterowymi i nitroimidazolowymi. Związki te zostały wyczerpująco scharakteryzowane biorąc pod uwagę potwierdzenie ich budowy chemicznej, analizę czystości, jakości i wymogi stawiane fotosensybilizatorom w oparciu o szereg technik spektralnych (również zaawansowanych), metody chromatograficzne i analizę elementarną. Dodatkowo oceniona została ich zdolność do generowania tlenu singletowego. W efekcie przeprowadzonych badań biologicznych w warunkach *in vitro* dowiedziono, iż wybrane związki, reprezentujące zarówno pochodne protoporfiryny IX oraz ftalocyjanin charakteryzują się silną aktywnością fotodynamiczną (fotocytotoksyczną) wobec linii komórkowych raka płaskonabłonkowego jamy ustnej, raka śluzówki policzka, białaczki i czerniaka. Na uwagę zasługuje również fakt, iż analogi modyfikowane podstawnikami 1,4,7-trioksanonyłowymi ujawniły działanie destrukcyjne wobec wirusów otoczkowych. Na podstawie otrzymanych wyników Habilitant udowodnił ponadto synergizm działania biologicznego 1,4,7-trioksanonylo-ftalocyjanin modyfikowanych układem nitroimidazolu, który obserwowano dla koniugatów wspomnianych fragmentów farmakoforowych. Wśród słabszych stron badań, które wg mnie wymagają nieco głębszej analizy, wymienilibym brak porównania aktywności fotodynamicznej, właściwości fizykochemicznych oraz bezpieczeństwa stosowania fotosensybilizatorów będących przedmiotem prezentowanego osiągnięcia w stosunku do podobnych preparatów znajdujących się obecnie na rynku. Nie zmienia to jednak faktu, iż prezentowane wyniki bez wątpienia posiadają wysokie walory poznawcze, wzbogacają światową wiedzę na temat metod pozyskiwania i działania fototoksycznego modyfikowanych chemicznie porfirynoidów, a także przyczyniają się do rozwoju dyscypliny nauki farmaceutycznej, szczególnie w specjalnościach związanych z poszukiwaniem nowych biologicznie aktywnych cząsteczek. Warto również podkreślić, iż badania prowadzone przez Habilitanta mają charakter kompleksowy, co świadczy o dojrzałości naukowej dra Marcina Wierzchowskiego, a także wielośrodkowy, co wskazuje na jego predyspozycje do pracy w większych zespołach badawczych (również w ramach współpracy z jednostkami zagranicznymi).

Autoreferat został przygotowany zgodnie z rekomendacjami RDN, w staranny sposób, a informacje w nim przedstawione są rzetelne i klarowne. Jedyną napotkaną przeze mnie niedogodność, która ułatwiłaby z pewnością poruszanie się po tekście, to brak spisu treści na początku opracowania. W manuskrypcie pojawiają się nieliczne błędy edytorskie.

Ocena całokształtu istotnej aktywności naukowej (w tym realizowanej w więcej niż jednej uczelni lub instytucji naukowej):

Wysoko oceniam całościowy dorobek naukowy Habilitanta, na który składa się współautorstwo 42 prac obejmujących 35 publikacji oryginalnych (w tym 33 w czasopiśmie z listy JCR), 7 prac poglądowych, 2 rozdziały oraz 6 patentów przyznanych przez Urząd Patentowy RP (w 4 Habilitant jest pierwszym, a w pozostałych drugim twórcą). Dorobek naukowy uzupełnia współautorstwo 73 doniesień konferencyjnych prezentowanych na zjazdach krajowych (47) i międzynarodowych (26) w formie plakatów oraz 1 wystąpienia ustnego wygłoszonego podczas VIII Konwersatorium Chemii Medycznej (Lublin, 15-17 IX



2016 r.). Sumaryczny współczynnik oddziaływania IF czasopism, w których opublikowano ww. prace jest w mojej ocenie znaczący i wynosi **100,242** (z uwzględnieniem prac stanowiących osiągnięcie naukowe oraz **87,433** po ich wyłączeniu); łączna liczba punktów MNiSW - **1260**; liczba cytowań wg. bazy *Web of Science* to **444** (406 bez autocytowań), a współczynnik Hirscha wynosi **13**. Na szczególną uwagę i docenienie zwraca fakt niezwykle dynamicznego rozwoju naukowego Kandydata, po uzyskaniu stopnia doktora, który obejmował wówczas współautorstwo zaledwie 1 publikacji oryginalnej w czasopiśmie o IF=0,508 oraz 2 polskich patentów (UP RP). Dorobek naukowy Habilitanta wypracowany „po doktoracie” uwzględnia aż 39 prac (w tym 31 publikacji oryginalnych, wyłączając publikacje wchodzące w skład cyklu), a ich sumaryczny IF wynosi 86,925. Zgodnie z analizą bibliometryczną, dr Marcin Wierzchowski jest autorem pierwszym lub drugim w 10 publikacjach (uwzględniając prace tworzące cykl), a w 7 autorem korespondencyjnym, co niewątpliwie świadczy o dużym zaangażowaniu naukowym Habilitanta. Warto podkreślić, iż zainteresowania badawcze Kandydata są szerokie i oprócz syntezy związków o właściwościach fotouczulających obejmują również ocenę stresu oksydacyjnego polihydroksy-pochodnych *trans*-stylbenu, badania cytotoksyczności pochodnych *trans*-stylbenu w modelach *in vivo* i *in vitro* oraz badania wśród metoksylowych i metylotio-pochodnych *trans*-stylbenu o właściwościach chemoprewencyjnych.

Dr Marcin Wierzchowski w latach 2018-2019 był kierownikiem 1 projektu NCN – Miniatura 2, a ponadto jako wykonawca brał/bierze udział w realizacji 8 projektów finansowanych ze środków NCN i MNiSW. Habilitant był dotychczas autorem 6 recenzji publikacji w czasopismach o cyrkulacji światowej, a także edytorem gościnnym wydania specjalnego pt. "*Synthesis, Biological Evaluation, and Molecular Modeling of Enzyme Inhibitors*" w czasopiśmie *Processes*, wydawnictwa MDPI w 2020 r. Kandydat jest członkiem Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego.

Habilitant prowadzi badania naukowe we współpracy z innymi jednostkami krajowymi (w obrębie wydziału/universytetu i zewnętrznymi) oraz podmiotami zagranicznymi (zlokalizowanymi w Belgii i USA). Zgodnie z przedłożoną dokumentacją szczególnie intensywna aktywność badawcza realizowana w innych jednostkach obejmuje uczestnictwo w pracach kilku zespołów naukowych, w tym prof. dr hab. Zofii Gdaniec kierującej Zakładem Biomolekularnego NMR w Instytucie Chemii Bioorganicznej, Polskiej Akademii Nauk w Poznaniu; zespołem prof. dr hab. Stanisława Sobiaka i prof. UMK dr hab. Renaty Mikstackiej z Katedry Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, Wydziału Farmaceutycznego, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu oraz zespołem prof. dr hab. n. med. Rafała Czajkowskiego z Katedry Dermatologii i Wenerologii, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu.

Do słabszych stron aktywności naukowo-badawczej Habilitanta należy według mojej opinii zaliczyć brak dłuższego stażu zagranicznego, brak wystąpień ustnych na konferencjach międzynarodowych, stosunkowo małą liczbę publikacji z głównym autorstwem (co wynika zapewne z roli wykonawcy w większości raportowanych projektów), a także w ramach pozyskiwania środków na badania naukowe ze źródeł zewnętrznych, kierowanie tylko jednym grantem przyznanym przez NCN w konkursie Miniatura 2 w roku 2018.

Mimo, wspomnianych drobnych uwag krytycznych, chciałbym z całą pewnością stwierdzić, iż całościowa aktywność naukowa dra Marcina Wierzchowskiego jest niewątpliwie



istotna, znajduje odzwierciedlenie we wskaźnikach naukowych i bez wątplenia stanowi podstawę do ubiegania się o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego, a ponadto predysponuje go do roli samodzielnego pracownika naukowego.

Ocena osiągnięć dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę:

Dr Marcin Wierzchowski jest czynnym nauczycielem akademickim prowadzącym zajęcia dydaktyczne w ramach wszystkich form zajęć ze studentami wykłady/seminaria/ćwiczenia na 3 kierunkach; Farmacja, Kosmetologia i Analityka kryminalistyczna i sądowa realizowanych na Wydziale Farmaceutycznym UMP oraz kierunku Biotechnologia Medyczna na Wydziale Medycznym UMP. W latach 2001-2020, Habilitant był opiekunem lub promotorem 39 prac magisterskich i licencjackich oraz recenzentem 29 prac magisterskich przygotowanych również w ramach współpracy z ośrodkami zagranicznymi. Cennym punktem aktywności dydaktycznej Kandydata jest ponadto pełnienie roli opiekuna studenckiego koła naukowego „Projektowania i syntezy leku”. W ramach aktywności organizacyjnej, należy pokreślić zaangażowanie Habilitanta w pracę na rzecz macierzystej instytucji, poprzez członkostwo w Radzie Wydziału UMP w latach 2012-2016, Wydziałowej Komisji Wyborczej w latach 2012, 2016, 2019 i 2020 oraz Komisjach Egzaminacyjnych w ramach rekrutacji na studia co miało miejsce w latach 2001-2006. Dr Wierzchowski, brał aktywny udział w 6 edycjach konkursów prac magisterskich na tamtejszym wydziale, które organizowane były w latach 2010-2017, a ponadto był członkiem jury III Ogólnopolskiego Konkursu Prac Naukowych Polskiego Towarzystwa Studentów Farmacji, który odbył się na Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w roku 2019. Habilitant, za swoją działalność organizacyjną w roku 2017 został wyróżniony Zespołową Nagrodą Rektora Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Doktor Marcin Wierzchowski wykazuje się również znaczną aktywnością popularyzującą naukę, poprzez uczestnictwo w pokazach organizowanych w ramach Poznańskiego Festiwalu Nauki i Sztuki w latach 2014, 2015 i 2017, a także współautorstwo rozdziału pt. „Otaczający nas świat i chemia leków w kolorach” w książce „Kierunki rozwoju chemii leków. Księga jubileuszowa Profesor Marianny Zajac” która została wydana przez Wydawnictwo Naukowe UMP w 2017 roku. Reasumując, z całym przekonaniem stwierdzam, że aktywność dydaktyczna, organizacyjna oraz popularyzująca naukę Habilitanta jest satysfakcjonująca. W mojej ocenie spełnia oczekiwania/wymogi stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego.

Podsumowanie:

Na podstawie dokumentacji ocenionej w ramach postępowania awansowego dra Marcina Wierzchowskiego, wyrażam opinię, iż pod względem merytorycznym i formalnym przedłożone do recenzji osiągnięcie naukowe, a także całokształt istotnej działalności naukowej, dydaktycznej i organizacyjnej, predysponują dra Marcina Wierzchowskiego do kontynuowania kariery naukowej w charakterze samodzielnego pracownika naukowego. Ponadto stwierdzam, iż dr Marcin Wierzchowski spełnia wymogi stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego, określone w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668 ze zm.), dlatego wnioskuję o dopuszczenie go do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

Katedra Chemii Farmaceutycznej UJ CM
Zakład Chemii Leków

dr hab. Krzysztof Kamiński, prof. UJ