

Prof. dr hab. Ireneusz Sowa  
Zakład Chemii Analitycznej  
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Lublin, 04.03.2024 r.



Recenzja

osiągnięć naukowych w tym monotematycznego cyklu 5 publikacji pod wspólnym tytułem „Wykorzystanie modelowania molekularnego do racjonalnego projektowania pochodnych izostewiolu jako inhibitorów aktywowanego czynnika krzepnięcia X oraz przewidywania aktywności przeciwnowotworowej pochodnych antrapirazolu” oraz całokształtu dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego **dr n. farm. Marcina Gackowskiego** w związku z ubieganiem się o uzyskanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

#### **Charakterystyka ogólna**

Dr Marcin Gackowski ukończył studia na Wydziale Farmaceutycznym, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy (Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu) w 2011 roku uzyskując tytuł magistra farmacji. Następnie podjął pracę jako starszy technik w Katedrze i Zakładzie Toksykologii, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy (UMK). 11 czerwca 2019 r. uzyskał stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne na macierzystym Wydziale na podstawie rozprawy doktorskiej: „Zastosowanie metod spektrofotometrii pochodnych widma oraz wysokosprawnej chromatografii cienkowarstwowej w analizie leków o wybranej aktywności farmakologicznej”. Od października 2019 roku został zatrudniony jako asystent, a od grudnia 2020 roku jako adiunkt w Katedrze i Zakładzie Toksykologii, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy (UMK) gdzie pracuje do chwili obecnej.

#### **Ocena dorobku naukowo-badawczego**

W dorobku naukowym dr Marcina Gackowskiego znajdują się prace o łącznych wskaźnikach naukometrycznych t.j.: sumaryczna punktacja KBN/MEiN 1870 oraz sumaryczny wskaźnik IF 72.148. Jego prace cytowane były 106 razy według bazy Web of Science Core Collection lub 125 razy według bazy Scopus (cytowania bez autocytowań). Indeks H według obu tych baz wynosi 6. Wprawdzie wartość indeksu Hirscha i liczba cytowań prac Habilitanta

nie jest zbyt wysoka, ale prawdopodobnie wynika to ze stosunkowo krótkiego okresu zatrudnienia i można domniemywać, że wskaźniki te mogą w najbliższym okresie ulec zwiększeniu. Dowodem tego jest fakt, że już w momencie pisania recenzji Jego indeks Hirscha wzrósł do 7 - jest to dobry prognostyk.

Po uzyskaniu stopnia doktora Habilitant opublikował 24 prace o łącznym współczynniku oddziaływania  $IF = 62.585$  (co stanowi 1655 punktów MNiSW), więc ogólne parametry wynikające z działalności naukowej po doktoracie uważam za zadowalające. Widać także, że po uzyskaniu stopnia doktora aktywność naukowa została zintensyfikowana.

Na ogólny dorobek naukowy dr M. Gackowskiego składa się również współautorstwo kilku komunikatów prezentowanych w formie wystąpień ustnych oraz posterów na konferencjach naukowych. W mojej ocenie, jak na działalność osoby kandydującej o tytuł doktora habilitowanego, jest to liczba stosunkowo niewielka. Myślę, że zwiększenie aktywności w tej przestrzeni, szczególnie w postaci referatów ustnych wygłoszonych na konferencjach ogólnopolskich lub na międzynarodowych, pozwoliłoby poprawić rozpoznawalność Habilitanta. Ponieważ jednym z elementów mających wpływ na rozwój naukowy są staże i szkolenia, zwłaszcza te w uznanych jednostkach badawczych - sugerowałbym aby w przyszłości zwiększyć również tą aktywność.

Ponadto dr M. Gackowski był kierownikiem projektu „Inicjatywa Doskonałości – Debiuty” w ramach programu „Inicjatywa Doskonałości – Uczelnia Badawcza”, pozyskanego w ramach środków własnych Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu. Zakup sprzętu komputerowego i oprogramowania za pomocą środków uzyskanych z tego grantu umożliwił przeprowadzenie badań naukowych, które zaowocowały publikacją oryginalnych artykułów naukowych w ramach prezentowanego cyklu osiągnięć. Niestety w załączonej dokumentacji brak jest informacji czy Habilitant starał się o pozyskanie środków na badania z zewnętrznych źródeł finansowania, co w przypadku osoby „samodzielnej naukowo” byłoby pożądaną aktywnością.

W latach 2019-2023 Habilitant wykonał 11 recenzji artykułów naukowych dla czasopism z listy filadelfijskiej co nie jest ilością imponującą, więc myślę, że i na tym polu Habilitant powinien zwiększyć swoją aktywność.

Dr M. Gackowski był również zaproszony jako edytor gościnny przez redakcję czasopisma branżowego - „Pharmaceuticals” wydania specjalnego pt. „Recent Advances in the Discovery and Development of Drugs for Civilization Diseases”, w którym zostały opublikowane 4 manuskrypty.

***Ocena osiągnięcia naukowego (określonego w art. 221 ust. 5 ustawy z dnia 20 lica 2018rr. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2018 r. poz.1668 ze zm)***

Na osiągnięcie naukowe pt. „Wykorzystanie modelowania molekularnego do racjonalnego projektowania pochodnych izostewiolu jako inhibitorów aktywowanego czynnika krzepnięcia X oraz przewidywania aktywności przeciwnowotworowej pochodnych antrapirazolu” składają się wyniki badań Habilitanta opisane w cyklu 5 publikacji powiązanych tematycznie P1-P5 z lat 2022–2023 o sumarycznym współczynniku oddziaływania IF = 20 (500 punktów MNiSW). Dr Marcin Gackowski jest pierwszym i korespondencyjnym autorem we wszystkich pięciu pracach stanowiących podstawę habilitacji. Udział procentowy deklarowany przez Habilitanta w pracach wchodzących w osiągnięcie jest w zakresie 75-90%, a Jego szczegółowy wkład polegał na: zaplanowaniu i przeprowadzeniu eksperymentu, przeglądzie literatury, wykonaniu obliczeń, napisaniu manuskryptu i jego korekcie.

Celem badań stanowiących osiągnięcie naukowe, jak pisze Habilitant, było efektywne opracowanie nowych inhibitorów aktywowanego czynnika krzepnięcia X, wykorzystujących pochodne estru etylowego izostewiolu, takie jak N-podstawione pochodne tiosemikarbazonu oraz etery oksymu estru etylowego izostewiolu, jako potencjalną alternatywę dla doustnych bezpośrednich antykoagulantów. Projektowanie oparł on na wykorzystaniu informacji strukturalnej uzyskanej z przeprowadzonych badań modelowania molekularnego, takich jak analiza QSAR oraz dokowanie molekularne.

Przebieg badań obejmował następujące etapy:

- Opracowanie metodyki modelowania molekularnego, obejmującej wizualizację struktury, optymalizację geometryczną, obliczanie deskryptorów molekularnych oraz analizę regresji z zastosowaniem nowoczesnego algorytmu uczenia maszynowego wielozmiennej regresji adaptacyjnej opartej na funkcjach sklepanych. Następnie opracowany model QSAR został wykorzystany do przewidywania aktywności przeciwnowotworowej pochodnych antrapirazolu (P1).
- Zastosowanie opracowanej metodyki do identyfikacji cech strukturalnych mających wpływ na aktywność hamującą N-podstawionych pochodnych tiosemikarbazonu izostewiolu względem FXa (P2).
- Wykorzystanie czterech nowoczesnych algorytmów uczenia maszynowego w analizie QSAR pochodnych antrapirazolu oraz ocena ich skuteczności w rozwiązaniu problemu regresji, co pozwoliło wybrać najbardziej efektywny algorytm o najwyższej wartości

prognostycznej, uwypuklając istotne właściwości molekularne wpływające na aktywność farmakologiczną badanych związków (P3).

- Zastosowanie dwóch metod modelowania molekularnego - QSAR oraz dokowania molekularnego - do racjonalnego projektowania nowych pochodnych eterów oksymu estru etylowego izostewiolu (P4) oraz nowych N-podstawionych pochodnych tiosemikarbazonu estru etylowego izostewiolu (P5) jako potencjalnych inhibitorów aktywowanego czynnika krzepnięcia X. W ostatnim etapie dokonano selekcji kandydatów do dalszych badań, obejmujących syntezę i badania *in vitro*.

Na podstawie uzyskanych wyników Habilitant stwierdził, że istotne dla aktywności przeciwnowotworowej pochodnych antrapirazolu są parametry związane z geometrią molekularną oraz właściwościami fizykochemicznymi, które odzwierciedlają strukturę molekularną oraz odległości między atomami. Z tego wynika, że różnice w aktywności przeciwnowotworowej analizowanych pochodnych antrapirazolu mogą być spowodowane zmianami w odległościach między atomami lub wprowadzeniem nowych atomów w łańcuchach bocznych przy N-2, C-5 oraz C-7 (P1).

Osiągnięciem dr Marcina Gackowskiego było wykorzystanie metody semiempirycznej AM1 do optymalizacji geometrii, procesu generowania deskryptorów oraz uzyskanie regresji przy użyciu algorytmu MARS. Zastosowana procedura nie wymagała zaawansowanego i kosztownego sprzętu komputerowego, ani dużego nakładu czasu. Te argumenty mogą przemawiać za możliwością powszechnego stosowaniem opracowanej procedury modelowania molekularnego w poszukiwaniu leków przeciwnowotworowych opartych na strukturze antrapirazolu.

W oparciu o zastosowany model QSAR habilitant wskazał, że największe znaczenie dla badanej aktywności mają następujące cechy strukturalne: obecność atomów chloru, równomierny rozkład masy atomowej, objętość molekularna, trójwymiarowy rozkład molekularnego potencjału jonizacji oraz wewnętrzne właściwości cząsteczki. Pięć na sześć użytych deskryptorów, to deskryptory geometryczne, które ilościowo opisują trójwymiarowe aspekty struktury molekularnej.

Dr Gackowski stwierdził, że opracowana metoda modelowania molekularnego, korzystająca z nowoczesnego algorytmu uczenia maszynowego MARSplines do rozwiązywania problemów regresji, może być istotnym elementem procesu projektowania leków opartego na wiedzy strukturalnej, a model ANN (model oparty na sieciach neuronowych) najdokładniej odzwierciedlał zależność pomiędzy przewidywaną aktywnością przeciwnowotworową na podstawie deskryptorów molekularnych a aktywnością wyznaczoną *in vitro*.

Zaproponowane przez Habilitanta podejście wykorzystujące cztery różne algorytmy umożliwia dostosowanie analizy statystycznej do konkretnego zestawu cząsteczek o określonej aktywności biologicznej i nawet gdy jeden z algorytmów nie spełnia oczekiwań, możliwy jest wybór jednego z trzech pozostałych w ostatnim etapie modelowania, co czyni opracowaną przez Niego procedurę uniwersalną.

Dr Gackowski wykorzystał informacje uzyskane za pomocą zintegrowanej strategii QSAR-dokowanie molekularne do logicznego opracowania 26 nowych pochodnych eterowych oksymu estru etylowego izostewiolu oraz 11 N-podstawionych pochodnych tiosemikarbazonu izostewiolu. Dzięki temu mógł przewidzieć ich potencjalną aktywność hamującą wobec aktywnego czynnika krzepnięcia X. Zaobserwował wpływ na potencjalną aktywność rozgałęzień cząsteczki, a także atomów elektroujemnych i polaryzowalnych. Ponadto stwierdził, że obecność atomu halogenu, zwłaszcza fluoru, może zwiększać powinowactwo wiązania ligand-receptor. Zauważył, że zbiór zaprojektowanych pochodnych wykazał wyniki zbliżone do zarejestrowanych na rynku farmaceutycznym doustnych bezpośrednich antykoagulantów. Zaobserwował ponadto, że najbardziej obiecującymi inhibitorami FXa są pochodne izostewiolu, zawierające pierścienie tiofenu, furanu i oksazolu lub układ skondensowanych pierścieni tiofenu i pirazolu z podstawnikiem elektronoakceptorowym, np. chlor, fluor lub podstawnik trifluorometylowy (P4). Natomiast dla pochodnych tiosemikarbazonu izostewiolu, analiza QSAR wykazała, że dla aktywności hamującej wobec czynnika krzepnięcia X (FXa) kluczową rolę odgrywa obecność atomu chloru w różnych pozycjach pierścienia benzenowego, lokalizacja każdego z atomów w trójwymiarowej przestrzeni molekularnej, polaryzowalność cząsteczki oraz obecność atomów o wysokiej hydrofobowości (P5). Wykazał ponadto, że te pochodne mogą tworzyć z aktywowanym czynnikiem krzepnięcia X kompleksy, których wartość energii swobodnej wiązania jest zbliżona do znanego inhibitora edoksanu (P5). Według Dr Gackowskiego wyniki uzyskane w badaniach sugerują, że nowe N-podstawione pochodne tiosemikarbazonu estru etylowego izostewiolu, zaprojektowane z podstawnikami 3-chloro-4-fluorofenylowym, 3-fluoro-4-chlorofenylowym lub 4-(oksazol-5-ilo)fenylowym, mogą stanowić obiecujące inhibitory aktywowanego czynnika krzepnięcia X.

Podsumowując tą część opinii, chciałbym zaznaczyć, że publikacje wchodzące w skład osiągnięcia są spójne tematycznie, prezentują dobry poziom naukowy i wnoszą nowe treści w poruszanej tematyce badawczej. Niestety znaczącym niedomaganiem zgłoszonego osiągnięcia jest brak badań oceny aktywności przeciwzakrzepowej *in vitro* wymodelowanych związków. Sam Autor stwierdza: „...w przyszłości planuję przeprowadzenie symulacji dynamiki molekularnej, syntezę oraz ocenę aktywności przeciwzakrzepowej *in vitro*...”. Zrobienie wła-

śnie tego kolejnego kroku uważam za szczególnie istotne, więc z tego punktu widzenia badania Habilitanta nie stanowią zamkniętego etapu a stanowią jedynie część wstępną badań. Jednak w mojej ogólnej ocenie minimalne wymagania stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego w zakresie osiągnięcia naukowego zostały spełnione.

Biorąc pod uwagę ogólny dorobek badawczy mogący stanowić drugie wymagane osiągnięcie naukowe, mogę powiedzieć, że po uzyskaniu stopnia doktora aktywność naukowa Habilitanta znacznie wzrosła a uzyskane ogólne parametry bibliometryczne są wystarczające do ubiegania się o awans.

**Podsumowując, formalny wymóg ustawy: „osiągnięcia naukowe (co najmniej dwa) stanowią znaczny wkład autora w rozwój określonej dyscypliny naukowej”, pomimo pewnych niedomagań został spełniony.**

#### ***Ocena aktywności naukowej realizowanej w więcej niż jednej Uczelni***

W latach 2022-2023 Habilitant współpracował z Katedrą Chemii Farmaceutycznej (Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Nitte College of Pharmaceutical Sciences, Yelahanka, Bengaluru, Karnataka, Indie) w obszarze dokowania molekularnego pochodnych izostewiolu do aktywowanego czynnika krzepnięcia X. Fakt ten jest potwierdzony dwoma wspólnymi publikacjami wchodzącymi skład osiągnięcia.

Jak deklaruje doktor Gackowski współpracował również m.in. z :

- Katedrą Geriatrii Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy UMK, o czym świadczą opublikowane artykuły przeglądowe wydrukowane w czasopismach *Gerontologia Polska* i *Geriatrics* oraz dwa rozdziały podręcznika "Encyclopedia of Biomedical Gerontology", 2020, Cambridge, Massachusetts, Elsevier;
- Katedrą Biofarmacji i Farmakodynamiki Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w kilku tematach związanych z analizą statystyczną, współpraca ta jest potwierdzona wspólnymi publikacjami;
- z Katedrą i Zakładem Chemii Farmaceutycznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w tematyce analizy chemometrycznej związków o zróżnicowanej aktywności farmakologicznej, owocem współpracy jest wspólna publikacja.

#### ***Ocena dorobku dydaktycznego, organizacyjnego i popularyzatorskiego***

Dr Marcin Gackowski od 2019 r. do chwili obecnej prowadzi zajęcia laboratoryjne z przedmiotu "Toksykologia" dla studentów kierunków Farmacja. Jest również twórcą programu zajęć z przedmiotu „Older patients in the eye of pharmacist and geriatrician. Mal-

nutrition, hospitalization, pharmacotherapy, interactions and drug toxicity” prowadzonego w języku angielskim w ramach zajęć ogólnouniwersyteckich (2021 r.). Prowadził zajęcia (semestr zimowy roku akademickiego 2021/2022) oraz opiekował się studentami z programu ERASMUS+. Habilitant był opiekunem 9 prac magisterskich i 4 razy pełnił funkcje recenzenta. Kandydat brał również udział w wydarzeniach popularyzujących naukę tj. wykłady prowadzone w celu promowania zachowań prozdrowotnych i profilaktyki uzależnień wśród uczniów szkół licealnych oraz głosił wykłady popularno-naukowe dla słuchaczy Uniwersytetu Trzeciego Wieku z województwa kujawsko-pomorskiego i w ramach XXXIII cyklu „Medyczna Środa”. Dr Gackowski był członkiem jednego komitetu organizacyjnego konferencji naukowej oraz jest członkiem Polskiego Towarzystwa Gerontologicznego (PTG).

W mojej ocenie dorobek ten nie jest duży a Habilitant mógłby w tej części wykazać się większą aktywnością. Szkoda, że w okresie jego wcześniejszego zatrudnienia na etacie starszego Technika, nie miał żadnej aktywności na tym polu.

#### *Podsumowanie*

1. Osiągnięcia naukowe (w tym cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych pt. *„Wykorzystanie modelowania molekularnego do racjonalnego projektowania pochodnych izostewiolu jako inhibitorów aktywowanego czynnika krzepnięcia X oraz przewidywania aktywności przeciwnowotworowej pochodnych antrapirazolu”* opublikowanych w czasopiśmie naukowych lub recenzowanych materiałach z konferencji międzynarodowych, które w roku opublikowania ust.2 pkt 2 lit. B ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce oraz inne osiągnięcia Kandydata spełniają warunki określone w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ww ustawy.
2. Kandydat wykazuje się aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej jednostce spełniając warunki określone w art. 219 ust. 1 pkt 3 ww. ustawy.
3. W związku z powyższym wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauk Farmaceutycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Kandydata do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

*Janina Sowa*

