



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Katedra Technologii Leków i Biotechnologii Farmaceutycznej

Recenzja osiągnięcia naukowego

pt. „Ocena parametrów ADME-Tox nowych ligandów receptorów serotoninowych 5-HT₆ i 5-HT₇”

oraz dorobku naukowego, organizacyjnego i dydaktycznego

w postępowaniu habilitacyjnym dr n. farm. Gniewomira Latacza,

adiunkta w Katedrze Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych

Wydziału Farmaceutycznego

Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum

Pan dr n. farm. Gniewomir Latacz, adiunkt w Katedrze Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych Wydziału Farmaceutycznego UJ CM jest absolwentem tego Wydziału: studia ukończył w roku 2002 uzyskując dyplom magistra farmacji. Jego praca magisterska zatytułowana była: „*Próba określenia specyficzności substratowej D-hydantoinaz*”. Po ukończeniu studiów farmaceutycznych Habilitant, w latach 2004-2009, był słuchaczem studiów doktoranckich w Katedrze Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych macierzystego Wydziału. Po ich zakończeniu, w roku 2010, podjął pracę na stanowisku asystenta (2010-2015), a od roku 2015 - adiunkta, również w Katedrze Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych UJ CM. Na podstawie rozprawy zatytułowanej „*Badania nad otrzymywaniem enancjomerów nienaturalnych aminokwasów metodą hydantoinazową*”, wykonanej pod kierunkiem pani prof. dr hab. Katarzyny Kieć-Kononowicz, Rada Wydziału Farmaceutycznego UJ CM nadała mu w 2011 roku stopień naukowy doktora nauk farmaceutycznych.

Ocena osiągnięcia naukowego będącego przedmiotem postępowania habilitacyjnego

Podstawę osiągnięcia habilitacyjnego pana doktora Gniewomira Latacza stanowi cykl 6 publikacji (prac oryginalnych) powiązanych ze sobą tematycznie, opublikowanych w latach 2017-2020. Sumaryczny współczynnik wpływu (IF) prac stanowiących osiągnięcie wynosi 19,824 (425 pkt wg MNiSW). W 5 publikacjach Habilitant jest pierwszym lub jednym z dwóch równorzędnych pierwszych autorów, w 1 - drugim autorem. Wszystkie publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego zostały wydane w renomowanych czasopismach z bazy *Journal Citation Reports (JCR)*, przy czym 2 należą do pierwszego kwartyłu a 4 do drugiego kwartyłu. Udział Habilitanta w publikacjach polegał na tworzeniu koncepcji badań, prowadzeniu eksperymentów, opracowaniu wyników badań,

formułowaniu dyskusji i wniosków, współdziałał w redagowaniu manuskryptu. W trzech pracach habilitant był autorem korespondencyjnym.

Tematyka badań naukowych opisanych w cyklu publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego Habilitanta dotyczyła zastosowania alternatywnych w stosunku do badań na zwierzętach metod *in vitro* do oceny parametrów ADME-Tox (absorpcja, dystrybucja, metabolizm, eliminacja oraz toksyczność) nowych ligandów receptorów serotoninowych 5-HT₆ i 5-HT₇. Parametry ADME-Tox, poza oczywiście aktywnością farmakologiczną, są kluczowymi czynnikami decydującymi o perspektywach rozwoju innowacyjnego leku. Zgodnie z nowoczesnym podejściem do opracowania nowego leku, na co zwraca uwagę Habilitant w swoim Autoreferacie, zaleca się jak najwcześniejsze, wręcz równoległe z określeniem aktywności farmakologicznej nowej cząsteczki oszacowanie parametrów ADME-Tox. Istnieje więc potrzeba opracowania i stosowania szybkich i względnie tanich testów przesiewowych do stosowania w tym celu. Wytyczne OECD dotyczące metod oceny bezpieczeństwa związków chemicznych kładą nacisk na rozwój i walidację metod alternatywnych w stosunku do badań na zwierzętach. Stosowanie metod *in vitro*, będących alternatywą dla testów prowadzonych na zwierzętach, pozwalają na przyspieszenie badań, obniżenie ich kosztu i, co niezwykle istotne i zgodnie z normami etycznymi oraz regulacjami wprowadzonymi na terenie Unii Europejskiej, pozwalają ograniczyć liczbę zwierząt doświadczalnych wykorzystywanych do badań.

Tematyka podjętych przez Habilitanta badań jest więc jak najbardziej aktualna i dotyczy poszukiwania szybkich i tanich metod alternatywnych, do zastosowania we wczesnych etapach badań nad rozwojem nowego leku. Przeprowadzone badania mają również istotny aspekt aplikacyjny: przedmiot badań stanowiły nowe związki o zdefiniowanej aktywności w ośrodkowym układzie nerwowym. Uzyskane przez Habilitanta wyniki przyczyniły się więc do selekcji potencjalnych leków do dalszych badań przedklinicznych.

Badania Habilitanta dotyczyły oceny parametrów ADME-Tox nowo zsyntetyzowanych jedenastu antagonistów receptora 5-HT₇ z grupy arylopiperazynowych pochodnych hydantoiny, trzech agonistów receptora 5-HT₇ z grupy pochodnych imidazolo-indoli, oraz sześciu ligandów receptora 5-HT₆ z grupy metylopiperazyno-1,3,5-triazyny, związków o potwierdzonym w badaniach *in vitro* przez badaczy z Zakładu Chemii Leków Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja PAN w Krakowie, wysokim powinowactwie i selektywności względem danego receptora oraz aktywności wewnętrznej. Zgodnie z informacją zawartą w Autoreferacie, Habilitant na podstawie przeglądu literaturowego dostępnych metod *in vitro* pozwalających na określenie parametrów ADME-Tox przeprowadził selekcję i wybór odpowiednich testów, a następnie przeprowadził ich walidację i optymalizację pod kątem wiarygodności i powtarzalności w warunkach pracowni w której prowadził badania. W celu określenia parametru absorpcja wybrane zostały testy transportu biernego przez błony biologiczne, transportu przez nabłonkowy w modelu Caco-2 i określenie substratów glikoproteiny P. Dla dystrybucji: wiązanie z białkami osocza, w tym wyznaczenie stałej dysocjacji KD oraz całkowitej frakcji związanej

fb. Dla metabolizmu/eliminacji: testy stabilności metabolicznej, w tym wyznaczenie okresu biologicznego półtrwania ($t_{1/2}$) *in vitro*, a następnie klirensu wewnętrznego (Cl_{int}) oraz określenie ścieżek metabolicznych. Dla toksyczności: oszacowanie prawdopodobieństwa interakcji międzylekowych poprzez zbadanie wpływu związków na aktywność trzech najważniejszych izoform cytochromu P-450 (CYP) 3A4, 2D6 i 2C9, badanie cytotoxyczności, badanie hepatotoksyczności oraz badanie mutagenności. Szczegółowe wyniki tych bardzo szerokich badań są zaprezentowane w sześciu publikacjach stanowiących recenzowane osiągnięcie habilitacyjne. W krótkiej formie recenzji przedstawiam więc tylko najważniejsze efekty tych badań.

Wymiernym efektem przeprowadzonych badań było z pewnością poszerzenie wiedzy na temat parametrów ADME-Tox aktywnych i selektywnych ligandów receptorów 5-HT₆ i 5-HT₇, w tym na temat ich bezpieczeństwa oraz hipotetycznego losu w ustroju po podaniu *in vivo*.

Uzyskane wyniki badań pozwoliły również na wytypowanie najbardziej obiecujących struktur wiodących o udowodnionej zarówno aktywności farmakologicznej, jak i potwierdzonych, korzystnych właściwościach lekopodobnych. I tak, spośród antagonistów 5-HT₇R z grupy arylopiperazynowych pochodnych hydantoiny wyłoniono dwa związki o wyjątkowo wysokiej stabilności metabolicznej i selektywności względem 5-HT_{1A}R oraz korzystnych cechach związanych z bardzo wysokim powinowactwem do 5-HT₇R, przy równoczesnych doskonałych właściwościach lekopodobnych. Oba związki potwierdziły równocześnie aktywność farmakologiczną w testach behawioralnych *in vivo*.

Z kolei dla badanych nowych agonistów 5-HT₇R z grupy pochodnych imidazolo-indoli, badania porównawcze ze związkiem 5-CT wykorzystywanym jako sonda molekularna w badaniach nad receptorami serotoninowymi wykazały, że testowane związki mogą znaleźć zastosowanie jako nowe, alternatywne narzędzia do badań receptora 5-HT₇R.

Badania związków z grupy pochodnych metylopiperazyno-1,3,5-triazyny pozwoliły z kolei wskazać dwie pochodne, które równocześnie posiadają obiecujący profil farmakologiczny, przejawiający się potencjalnym działaniem przeciwdepresyjnym, przeciwłękowym, właściwościami prokognitywnymi oraz dodatkowym efektem świadczącym o możliwości ich zastosowania w leczeniu otyłości. Obydwa te związki stanowią więc bardzo dobre struktury wiodące do szerszych badań farmakologicznych w poszukiwaniu nowych leków będących ligandami receptora 5-HT₆R.

Do bardzo istotnych osiągnięć pana doktora Gniewomira Latacza, będących pośrednio efektem prowadzonych badań należy zaliczyć również wdrożenie w Katedrze Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych UJ MC kompleksowej platformy skринingowych badań parametrów ADME-Tox *in vitro*. Pozwala ona na rutynowe badania różnych związków pod kątem oceny ich lekopodobności, dając Habilitantowi możliwości dalszego rozwoju swoich badań.

Charakterystyka całkowitego dorobku naukowego Habilitanta

Całkowity dorobek naukowy pana dr Gniewomira Latacza obejmuje (łącznie z 6 pracami wchodzącymi w skład osiągnięcia habilitacyjnego) 77 publikacji, w tym: 71 prac oryginalnych

w czasopismach mających ustalony współczynnik oddziaływania IF, 2 publikacje oryginalne w czasopismach bez ustalonego IF, 3 prace poglądowe oraz 1 pracę klasyfikowaną w analizie bibliometrycznej jako rozdział w monografii.

Łączny współczynnik oddziaływania (IF) publikacji Habilitanta jest bardzo wysoki i wynosi 281,551 (liczba punktów MNIŚW – 5426). Liczba cytowań (bez autocytowań) wynosi: wg *Web of Science Core Collection* - 376, indeks Hirscha 14 (*Web of Science*).

Autor publikuje wyniki swoich badań w znaczącej większości w czasopismach o wysokich współczynnikach cytowań, o zasięgu międzynarodowym.

Do dorobku dr Gniewomira Latacza należy również 106 streszczeń konferencyjnych, w tym 5 prezentacji ustnych (4 na konferencjach krajowych, 1 na konferencji międzynarodowej). Komunikaty prezentowane były na zjazdach i sympozjach naukowych krajowych (17) i międzynarodowych (89). Większość streszczeń konferencyjnych (92) dotyczy okresu po uzyskaniu stopnia naukowego doktora. Habilitant jest również współautorem 5 zgłoszeń patentowych (patentów).

Dr Gniewomir Latacz brał udział w realizacji 16 projektów badawczych, przy czym w 2 jako kierownik (w aktualnie realizowanym grantie NCN MINIATURA oraz zakończonym projekcie - *Dotacja celowa dla młodych naukowców*), a w 14 jako wykonawca (w 9 projektach zakończonych i 5 projektach aktualnie w trakcie realizacji).

Habilitant uczestniczył również w programach międzynarodowych i europejskich, w tym:
- COST Action BM0806, w ramach którego odbył 2 staże naukowe (Short Term Scientific Missions – STSMs, w Grecji, Saloniki (Aristotle University of Thessaloniki). Odbył również staże naukowo-szkoleniowe: w ramach finansowanego z funduszy UE programu Leonardo da Vinci „*High Performance Capillary Electrophoresis in monitoring of the enzymatic reactions*” w CNRS Research Center on Artificial Biopolymers, Montpellier, Francja, oraz w Beckmann Training Centre, Paryż, Francja. „*32 Karat Software*”.

Podsumowując dorobek naukowy Habilitanta warto zwrócić uwagę na fakt, że dotyczy on w ogromnej większości okresu po uzyskaniu stopnia doktora. W konkluzji stwierdzam, że pod względem parametrycznym dorobek naukowy pana dr Gniewomira Latacza jest bardzo znaczny i w pełni upoważnia go do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego.

Działalność naukowa przed uzyskaniem stopnia doktora

Osiągnięcia naukowe dr Gniewomira Latacza uzyskane przed doktoratem dotyczyły projektowania i syntezy związków chemicznych, będących następnie substratami w reakcjach biotransformacji do D-enancjomerów nienaturalnych pochodnych fenyloalaniny. W procesie biotransformacji stosowane były enzymy natywne lub rekombinowane w bakteriach *E. coli*. Badania te, wraz z analizą możliwości stosowania elektroforezy kapilarnej w monitorowaniu reakcji enzymatycznych wchodziły w zakres pracy doktorskiej Habilitanta. Jego badania w tym czasie były finansowane w ramach grantu promotorskiego MNIŚW „*Badania nad otrzymywaniem nienaturalnych*

α-aminokwasów metodą hydantoinazową”. Habilitant odbył również w trakcie studiów doktoranckich wspomniane powyżej szkolenia z zakresu elektroforezy kapilarnej (w ramach programu Leonardo da Vinci, w CNRS Research Center on Artificial Biopolymers, Montpellier we Francji) oraz dotyczące aparatury i oprogramowania do elektroforezy kapilarnej (w Beckmann Training Center w Paryżu we Francji). Warto zaznaczyć, że Habilitant uzyskał w tym okresie roczne stypendium finansowane z funduszy UE i budżetu państwa w ramach Zintegrowanego Programu Operacyjnego Rozwoju Regionalnego pt. „Akademicka Innowacyjność dla Małopolski – program stypendialny dla najlepszych doktorantów UJ”. Rozprawa doktorska Habilitanta pt. „Badania nad otrzymywaniem nienaturalnych *α-aminokwasów metodą hydantoinazową*” została wyróżniona przez Radę Wydziału Farmaceutycznego UJ CM. Wyniki z zakresu pracy doktorskiej zostały opisane w czterech publikacjach o łącznym współczynniku oddziaływania IF=2,297

Działalność naukowa po uzyskaniu stopnia doktora

Po uzyskaniu stopnia naukowego doktora, badania Habilitanta dotyczyły w głównej części testów *in vitro* alternatywnych do badań na zwierzętach i ich zastosowaniu do określania aktywności biologicznej i parametrów ADME-Tox różnych grup związków będących potencjalnymi lekami. Problem tych badań był powyżej szerzej opisany w akapicie poświęconym osiągnięcia habilitacyjnego pana dr. Latacza.

W swoich badaniach Habilitant wykorzystał początkowo doświadczenia zdobyte w trakcie realizacji pracy doktorskiej. Początkowo prowadził badania dotyczące wdrożenia metod *in vitro*, które umożliwiły oszacowanie stabilności metabolicznej i najbardziej prawdopodobnych ścieżek metabolicznych badanych związków. Następnie rozwinął badania toksyczności związków dostarczonych do badań przez syntetyków z Wydziału Farmaceutycznego UJ CM oraz z ośrodków zewnętrznych.

Badania te rozpoczął w ramach projektu finansowanego przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego pt. „Ocena cytotoksyczności związków biologicznie czynnych wobec komórek eukariotycznych *in vitro* metodą EZ4U”. Testowanie i identyfikacja właściwości lekopodobnych oraz aktywności biologicznej związków należących do licznych grup farmakologicznych, dotyczyło (i dotyczy w aktualnych badaniach): ligandów receptorów histaminowych H3 i H4, ligandów receptorów adenylinowych z grupy pochodnych ksantyn, związków o aktywności przeciwdrgawkowej i antynocyceptywnej, ligandów receptorów serotoninowych (również innych niż opisane w publikacjach stanowiących osiągnięcia habilitacyjne), inhibitorów MAO-B, związków o działaniu przeciwbakteryjnym, inhibitorów bakteryjnych pomp wyrzutu oraz inhibitorów pomp wyrzutu w komórkach nowotworowych.

Część badań Habilitanta, dotycząca oceny parametrów ADME-Tox nowych ligandów receptorów serotoninowych 5-HT₆ i 5-HT₇ opisana jest szerzej w punkcie poświęconym osiągnięciu habilitacyjnemu.

Poza tą tematyką, pan dr Gniewomir Latacz prowadził również badania związane z poszukiwaniem metodami *in vitro* potencjalnych neuroprotektantów. Badania prowadzone są przy zastosowaniu linii komórkowych ludzkiej neuroblastyny.

Z kolei w ramach udziału w projekcie mającym na celu oszacowanie aktywności terapeutycznej metabolitów antazoliny, zadaniem Habilitanta było określenie struktury aktywnego metabolitu tego leku. Wyniki badań opublikowano są one przedmiotem zgłoszenia patentowego. Habilitant aktualnie prowadzi badania w ramach 5 projektów badawczych, których wyniki nie zostały jeszcze opublikowane. Warto w tym miejscu stwierdzić, że duży wpływ na szeroki zakres badań prowadzonych przez pana doktora Gniewomira Latacza ma współpraca z licznymi ośrodkami akademickimi oraz instytucjami badawczymi. W celu realizacji swoich badań naukowych, dotyczących licznych i zróżnicowanych grup związków chemicznych Habilitant prowadzi współpracę między innymi z zespołami zagranicznych i krajowych jednostek naukowych: Amsterdam Institute for Molecules, Medicines and Systems (AIMMS), Division of Medicinal Chemistry, Faculty of Science, Vrije Universiteit Amsterdam, Holandia; The Institute of Bioorganic Chemistry, Department of Pharmacy, Saarland University, Niemcy; Department of Pharmaceutical Sciences, University of Perugia, Włochy; Department of Organic Chemistry, Faculty of Pharmacy, University of Belgrade, Serbia; Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraina; Zakład Biotechnologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku; Katedra Technologii Chemicznej, Instytut Chemii Organicznej i Technologii Organicznej, Politechnika Krakowska; Katedra Fizjologii Roślin, Uniwersytet Pedagogicznego im. KEN w Krakowie; Katedra Chemii Leków, Wydział Farmaceutyczny UJ CM; Zakład Farmacji Klinicznej, Wydział Farmaceutyczny UJ CM; Pracownia Farmakoepidemiologii i Farmakoekonomiki, Wydział Farmaceutyczny UJ CM; Katedra Patofizjologii, Wydział Lekarski UJ CM.

Działalność dydaktyczna i organizacyjna

Kandydat do stopnia naukowego doktora habilitowanego legitymuje się znaczącym doświadczeniem i osiągnięciami w zakresie działalności dydaktycznej na rzecz Wydziału Farmaceutycznego UJ CM, w tym kierunków studiów (1) Farmacja, (2) Kosmetologia i (3) Analityka medyczna. Habilitant prowadzi lub prowadził w latach poprzednich zajęcia z przedmiotów dla tych kierunków studiów (oznaczone jako 1, 2 i 3): *Synteza i technologia środków leczniczych* (1), *Biotechnologia farmaceutyczna* (1), *Biotechnologia w kosmetologii* (2).

Uczestniczył również w nauczaniu przedmiotów fakultatywnych i/lub jest ich koordynatorem: *Od DNA do firmy biotechnologicznej* (3) (koordynator przedmiotu), *Przemysłowe aspekty biotechnologicznej produkcji leków* (1) (koordynator przedmiotu), *Metody komputerowe w racjonalnym projektowaniu leków* (1), *Leki generyczne – metodyka badań* (1), *Tatuaż ozdobny z punktu widzenia kosmetologa* (2) (koordynator przedmiotu), *Tatuaż ozdobny – zagrożenia, powikłania, pielęgnacja oraz aspekty historyczne i artystyczne* (1) (koordynator przedmiotu).

Habilitant brał również udział w organizacji anglojęzycznych studiów magisterskich II stopnia *Drug Discovery and Development*. W ramach tego kierunku koordynował przedmiot *Biological Drugs* oraz prowadzi zajęcia z przedmiotów: *Biology in pharmaceutical sciences, Translational medicine and biomarkers, Introduction to drugs safety and toxicology, Principles of clinical trials, Molecular ADME and in vivo pharmacokinetics, Model informed drug development, Introduction to drugs safety and toxicology* oraz *Medicinal chemistry*.

Habilitant był również członkiem Komitetu Organizacyjnego trzech międzynarodowych konferencji naukowych.

Pan doktor Gniewomir Latacz jest członkiem Polskiego Towarzystwa Chemii Medycznej oraz Histamine Research Society.

Aktywność naukowa i dydaktyczna Habilitanta, poza wspomnianymi powyżej stypendiami i wyróżnieniem doktoratu, została wyróżniona dwukrotnie Nagrodą Dziekana Wydziału Farmaceutycznego za osiągnięcia naukowe, Nagrodą Rektora UJ za indywidualne osiągnięcia dydaktyczne oraz Nagrodą Rektora UJ za indywidualne osiągnięcia naukowe.

Podsumowując stwierdzam, że pan dr n. farm. Gniewomir Latacz należy do grona nauczycieli akademickich wyróżniających się pod względem zaangażowania w realizację i unowocześnianie procesu dydaktycznego oraz w prace organizacyjne na rzecz Wydziału i Uczelni.

Konkluzja

Z przedstawionej powyżej analizy osiągnięcia habilitacyjnego oraz dorobku naukowego, organizacyjnego i dydaktycznego pana doktora Gniewomira Latacza wynika jasno, że Habilitant jest pracownikiem naukowym o dużej wiedzy, posiadającym doświadczenie z zakresu badań podstawowych i aplikacyjnych, wykazującym dużą znajomość problematyki w zakresie opracowania i stosowania metod *in vitro* do określenia parametrów ADME-Tox, będących zalecaną współcześnie alternatywą dla testów prowadzonych na zwierzętach w kolejnych etapach rozwoju nowego produktu leczniczego, dodatkowo niezwykle zaangażowanym w procesy dydaktyczne na Wydziale Farmaceutycznym UJ CM.

Można zdecydowanie stwierdzić, że wyniki oryginalnych prac badawczych wchodzących w skład osiągnięcia naukowego będącego przedmiotem postępowania habilitacyjnego przyczyniają się do rozwoju dyscypliny nauk farmaceutycznych i świadczą o dojrzałości naukowej Habilitanta. Dorobek naukowy w obrębie cyklu 6 prac zgłoszonych jako osiągnięcie będące przedmiotem postępowania habilitacyjnego jest istotny i spójny tematycznie. Warto zaznaczyć, że Habilitant bardzo istotnie powiększył dorobek naukowy od czasu uzyskania stopni doktora, co istotne, o pozycje liczące się w światowym piśmiennictwie naukowym.

W mojej ocenie przedstawiony całokształt osiągnięć naukowych, dydaktycznych, organizacyjnych, popularyzatorskich i w zakresie współpracy naukowej pana dr Gniewomira Latacza

w pełni odpowiada wymogom stawianym kandydatom do stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

Upoważnia mnie to do stwierdzenia, że zostały spełnione wymogi merytoryczne i formalne określone w art. 219 ust. 1 pkt 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym nauce (Dz.U. 2020. 85 z późn zm.). Na tej podstawie przedstawiam Komisji Habilitacyjnej powołanej do przeprowadzenia postępowania habilitacyjnego wniosek o dopuszczenie pana dr n. farm. Gniewomira Latacza do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Prof. dr hab. n. farm. Jadwiga Turło

Warszawa 19 sierpnia 2021

Katedra Technologii Leków i Biotechnologii Farmaceutycznej
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1,
02-097 Warszawa
tel. (22) 57 20 647, 57 20 638
e-mail: tsl@wum.edu.pl
jadwiga.turlo@wum.edu.pl