



Poznań, 09.08.2021 r.

RECENZJA
całości dorobku naukowego, osiągnięć wynikających z ustawy
oraz działalności dydaktycznej i organizacyjnej
doktora Gniewomira Latacza
przygotowana na potrzeby postępowania habilitacyjnego

1. Dane osobowe oraz rozwój naukowy i zawodowy

Pan doktor Gniewomir Latacz ukończył kierunek farmacja na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Jagiellońskiego, uzyskując stopień magistra farmacji w 2002 r. Pracę magisterską pt. Próba określenia specyficzności substratowej D-hydantoinaz, zrealizował pod kierownictwem prof. dr hab. Elżbiety Pękałi. W latach 2004-2009 był doktorantem w Katedrze Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych Wydziału Farmaceutycznego UJ CM. W 2011 r. uzyskał stopień doktora nauk farmaceutycznych, na podstawie wyróżnionej pracy doktorskiej pt. Badania nad otrzymywaniem enancjomerów nienaturalnych aminokwasów metodą hydantoinazową, którą zrealizował pod znakomitym promotorstwem prof. dr hab. Katarzyny Kieć-Kononowicz. Habilitant jest związany zawodowo od 2010 r., początkowo jako asystent, a obecnie jako adiunkt, z Katedrą Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych Wydziału Farmaceutycznego UJ CM.

2. Dorobek naukowy

Łączny dorobek naukowy doktora Gniewomira Latacza to 77 publikacji naukowych, w tym 71 anglojęzycznych pełnotekstowych publikacji oryginalnych ze współczynnikiem IF, 2 pełnotekstowe publikacje oryginalne bez IF w języku polskim, 3 prace poglądowe (w tym jedna z IF), a także 1 rozdział w monografii polskiej. Sumaryczny współczynnik oddziaływania IF publikacji recenzowanych wynosi 281,551, co przekłada się na 5426 pkt. MNiSW. Łączny sumaryczny współczynnik oddziaływania IF dla 6 prac wchodzących w skład Osiągnięcia wynosi 19,824, co przekłada się na 425 pkt. MNiSW, a pozostałych publikacji wynosi 261,727, co odpowiada 5001 pkt. MNiSW. Liczba cytowań wszystkich prac Habilitanta wynosi 516 (bez autocytowań 376), a Indeks Hirscha jest równy 14. Warto podkreślić, że zdecydowana większość prac doktora Gniewomira Latacza została opublikowana po uzyskaniu stopnia doktora. Przed uzyskaniem stopnia doktora opublikował 3 prace i 1 rozdział w monografii, a po uzyskaniu stopnia doktora 67 prac. Habilitant wyniki swoich badań prezentował wielokrotnie w formie prezentacji posterowych na konferencjach krajowych i zagranicznych, na zasadzie czynnego i biernego uczestnictwa, w tym odpowiednio przed uzyskaniem stopnia doktora 11 i 32 razy, a po uzyskaniu stopnia doktora 24 i 67 razy. Z kolei prezentacja wyników badań w formie wystąpień ustnych na konferencjach krajowych i zagranicznych miała miejsce 3 razy przed i 2 razy po uzyskaniu stopnia doktora.

Podczas studiów doktoranckich Habilitant prowadził badania w zakresie (i) projektowania i syntezy organicznej substratów przekształcanych następnie na drodze biotransformacji przy użyciu enzymów natywnych lub rekombinowanych w bakterii *E. coli* do D-enancjomerów nienaturalnych pochodnych fenyloalaniny oraz (ii) możliwości zastosowania metody elektroforezy kapilarnej w monitorowaniu reakcji enzymatycznych. Badania realizował w ramach grantu promotorskiego MNiSW oraz stypendium finansowanego z funduszy UE i Zintegrowanego Programu Operacyjnego Rozwoju Regionalnego. W okresie przed uzyskaniem stopnia doktora, Habilitant współpracował z prof. dr hab. Elżbietą Pękałą w zakresie zastosowania szczepów *Saccharomyces cerevisiae* w bioredukcji propentofiliny do jej enancjomerycznie czystej hydroksylowanej pochodnej, a także brał również udział w projekcie realizowanym we współpracy z krakowską firmą farmaceutyczną IBSS BIOMED SA, poświęconym badaniom nad acelularną, rekombinowaną szczepionką przeciwko bakterii *Bordetella pertussis*. Wyniki badań z tego okresu zostały opublikowane w formie 3 artykułów w czasopismach *Biotechnologia* (dwukrotnie) w 2006 i 2007 r. oraz *Acta Pol Pharm* w 2006 r., a także w postaci rozdziału w monografii. Ponadto dwie oryginalne prace z tego okresu zostały opublikowane po uzyskaniu tytułu doktora w *Biocatal Biotransform* w 2014 r. oraz w *Appl Biochem Biotechnol* w 2015 r.

Po uzyskaniu stopnia doktora dr Gniewomir Latacz skupił się na alternatywnych do badań na zwierzętach testach *in vitro* i ich zastosowaniach w określaniu aktywności biologicznej oraz parametrów ADME-Tox nowo zsyntezowanych związków organicznych. W tym czasie kierował projektem, finansowanym z MNiSW na lata 2013–2014 w ramach dotacji celowej dla młodych naukowców. Sukcesywnie zdobywane doświadczenie pozwoliło na testowanie i identyfikację właściwości lekopodobnych oraz aktywności biologicznej związków należących do różnych grup farmakologicznych. Pierwszą testowaną grupą pod kątem ADME-Tox były ligandy receptorów histaminowych H₃ i H₄, pozyskiwane do badań dzięki współpracy w ramach projektów COST ACTION od prof. Ekaterini Tiligady oraz NCN od prof. dr hab. Katarzyny Kieć-Kononowicz. Współpraca ta została poszerzona o związki otrzymane od prof. Roba Leursa z Vrije Universiteit Amsterdam i zaowocowała kilkunastoma publikacjami m.in. w *Chem Biol Drug Des* w 2016 r., *J Med. Chem* w 2019 r., *Eur J Med. Chem* w 2020 r., *Eur J Pharmacol* w 2020 r. oraz w *Bioorg Med Chem* w 2016 r. Habilitant jako wykonawca projektu NCN kierowanego przez prof. dr hab. Katarzynę Kieć-Kononowicz i w ramach współpracy z pracownikami macierzystej Katedry, prowadził ocenę właściwości lekopodobnych grupy pochodnych ksantyn będących ligandami receptorów adenozytowych, co zaowocowało artykułami m.in. w *ChemMedChem* w 2020 r. i *Bioorg Med Chem* w 2019 r. Z kolei współpraca z dr. hab. Krzysztofem Kamińskim, prof. UJ, z Katedry Chemii Leków UJ CM zaowocowała badaniami związków o aktywności przeciwdrgawkowej i antynocyceptywnej oraz publikacjami m.in. w *Epilepsia* w 2020 r., *ACS Chem Neurosci* w 2020 r. i w *Neurotherapeutics* w 2020 r. Badania ligandów receptorów serotoniny są tematem wchodzącym w zakres Osiągnięcia Habilitanta, niemniej jednak wiele badań ligandów receptorów serotoniny było prowadzonych przez Niego dodatkowo, we współpracy ze współpracownikami z Wydziału Farmaceutycznego UJ CM oraz Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja PAN w Krakowie. W tym miejscu należy podkreślić współpracę Habilitanta z prof. dr hab. Andrzejem J. Bojarskim oraz prof. dr hab. Jadwigą Handzlik, która zaowocowała publikacjami m.in. w *Eur J Med Chem* w 2016 r. i 2019 r., *MedChemComm* w 2018 r. oraz *Sci Rep* w 2017 r. Należy też zwrócić uwagę na współpracę Habilitanta w ramach projektów NCN i badań statutowych z dr hab. Anną Więckowską, prof. dr hab. Marcinem Kołaczekowskim, dr hab. Grażyną Chłoń-Rzepą, dr hab. Magdaleną Jastrzębską-Więsek oraz dr Jolantą Jaśkowską i magistrem Damianem Kułagą z Instytutu Chemii i Technologii Organicznej Politechniki Krakowskiej, które zaowocowały publikacjami m.in. w *ACS Chem Neurosci* w 2018 r., *Arch Pharmacol* w 2018 r. i *Bioorg Chem* w 2020. Interesujący i obszerny wątek badawczy Habilitanta dotyczy oceny związków o działaniu przeciwbakteryjnym oraz inhibitorów bakteryjnych pomp wyrzutu zaprojektowanych do walki z wielolekoopornością bakteryjną, który prowadzony jest z prof. dr hab. Jadwigą Handzlik, dr hab. Waldemarem Tejchmanem z Katedry Fizjologii Roślin Uniwersytetu Pedagogicznego im. KEN w Krakowie, a także w ramach współpracy międzynarodowej z prof. Clausem Jacobem z Institute of Bioorganic Chemistry, Department of Pharmacy z Saarland University oraz prof. Orianą Tabarini z Department of Pharmaceutical Sciences z University of Perugia. Szeroko i wielośrodkowo zakrojone prace badawcze zaowocowały artykułami m.in. w *Eur J Med. Chem* w 2020 r., *J Med Chem* w 2019 r. oraz *Molecules* w 2015 r. Warto dodać, że Habilitant zaangażował się także w badania związków mogących zmniejszyć lekooporność komórek nowotworowych. W tym celu metodami *in vitro* prowadził ocenę inhibitorów pomp wyrzutu leków pod kątem określenia wybranych parametrów ADME-Tox, a także oceniał efekt modulacji aktywności pompy wyrzutu Pgp, co stało się przedmiotem publikacji w *Eur J Med Chem* w 2020 r. Habilitant prowadził ponadto badania w zakresie określania działania antyoksydacyjnego i neuroprotektoryjnego silnych ligandów receptorów adenozytowych A1 i A2A o potencjalnym zastosowaniu w terapii chorób Alzheimera i Parkinsona.

Dr Gniewomir Latacz jest aktywnym członkiem prac wielu zespołów badawczych. Jest kierownikiem grantu Miniatura z NCN z 2019 r., a ponadto wykonawcą 5 projektów w trakcie realizacji z NCN, dwóch Sonata Bis i trzech Opus. Ponadto w charakterze kierownika brał udział w realizacji dotacji celowej dla młodych naukowców oraz 9 razy w realizacji projektów: (i) NCN, takich jak Sonata, Opus (dwukrotnie), Preludium, Sonata Bis, Harmonia, Maestro, (ii) MNiSW – grantu promotorskiego oraz Inkubator Innowacyjności+.

Habilitant pełnił trzykrotnie obowiązki członka w komitetach organizacyjnych konferencji międzynarodowych, w tym V Meeting of the Paul Ehrlich MedChem Euro-PhD Network w Krakowie w 2015 r., The Meeting Bio-Selenium People in Europe w 2016 r. oraz podczas 48th Annual Meeting of the European-Histamine-Research-Society w Krakowie w 2019 r. Ponadto prowadził i organizował sesję na 3rd Congress of Polish Biosciences BIO2018 w Gdańsku w 2018 r.

Jest członkiem Polskiego Towarzystwa Chemii Medycznej oraz Histamine Research Society. Odbił krótkie staże i szkolenia w polskich i zagranicznych jednostkach naukowych, w tym dwumiesięczne szkolenie z elektroforezy kapilarnej oraz staż w Montpellier we Francji w 2006 r., dwudniowe szkolenia w Beckmann Training Centre w Paryżu w 2008 r. oraz w Muzeum i Instytucie Zoologii Polskiej Akademii Nauk

w Warszawie w 2011 r., a także dwa miesięczne pobyty naukowe typu STSM w ramach programu COST w Aristotle University of Thessaloniki pod opieką prof. Dimitriosa A. Kyriakidisa w Saloniki w Grecji w 2011 i 2012 r.

Warto podkreślić rozległą współpracę Habilitanta z zagranicznymi zespołami badawczymi, która przełożyła się na dorobek publikacyjny: (i) Amsterdam Institute for Molecules, Medicines and Systems (AIMMS), Division of Medicinal Chemistry, Faculty of Science, Vrije Universiteit Amsterdam, Holandia, prof. Rob Leurs, (ii) The Institute of Bioorganic Chemistry, Department of Pharmacy, Saarland University, Niemcy, prof. Claus Jacob, (iii) Department of Pharmaceutical Sciences, University of Perugia, Włochy, prof. Oriana Tabarini, (iv) Department of Organic Chemistry, Faculty of Pharmacy, University of Belgrade, Serbia, prof. Vladimir Savic, (v) Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraina, prof. Roman Lesyk. Dr Gniewomir Latacz współpracuje ponadto z następującymi krajowymi zespołami badawczymi: (i) Zakład Biotechnologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, prof. dr hab. Anna Bielawska, (ii) Katedra Technologii Chemicznej, Instytut Chemii Organicznej i Technologii Organicznej, Politechnika Krakowska, dr Jolanta Jaśkowska, mgr Damian Kułaga, (iii) Katedra Fizjologii Roślin, Uniwersytet Pedagogiczny im. KEN w Krakowie, dr hab. Waldemar Tejchman, (iv) Katedra Chemii Leków, Wydział Farmaceutyczny UJ CM, prof. dr hab. Maciej Pawłowski, prof. dr hab. Barbara Malawska, prof. dr hab. Marcin Kołaczkowski, dr hab. Grażyna Chłoń-Rzepa, dr Dawid Panek, dr Paula Zaręba, mgr Agnieszka Jankowska, (v) Zakład Farmacji Klinicznej, Wydział Farmaceutyczny UJ CM, dr hab. Magdalena Jastrzębska-Więsek, (vi) Pracownia Farmakoepidemiologii i Farmakoekonomiki, Wydział Farmaceutyczny UJ CM, dr hab. Sebastian Polak, (vii) Katedra Patofizjologii, Wydział Lekarski UJ CM, dr Magdalena Kurnik-Łucka.

Habilitant posiada także doświadczenie we współpracy z sektorem gospodarczym. W latach 2006-2009 był wykonawcą w projekcie pt. *Opracowanie nowej, acelularnej szczepionki przeciwko krztuścowi metodą inżynierii genetycznej*, prowadzonym we współpracy z IBSS BIOMED SA w Krakowie. Natomiast w latach 2016-2017 brał udział jako kierownik w realizacji dwóch projektów z Celon Pharma S.A.: (i) *Badania hepatotoksyczności, inhibicji enzymów CYP oraz mutagenności związków dostarczonych przez Celon Pharma S.A* oraz (ii) *Badania mutagenności związków dostarczonych przez Celon Pharma S.A*. Ponadto w okresie 2007-2008 był zatrudniony przez firmę Selvita S.A. Jest współtwórcą trzech zgłoszeń patentowych krajowych i dwóch zagranicznych w procedurze PCT. Habilitant pełnił 15 razy funkcję recenzenta w czasopismach z chemii medycznej, chemii środowiskowej, chemii i biochemii. Za swoją pracę dydaktyczną i naukową został wielokrotnie nagrodzony Nagrodami Dziekana Wydziału Farmaceutycznego i Nagrodami Rektora UJ, a także nagrodami za prezentacje posterowe i ustne na konferencjach naukowych m.in. na VI Konwersatorium Chemii Medycznej w Lublinie w 2014 r. i EHRS 44st Annual Meeting w Maladze w Hiszpanii w 2015 r.

3. Dorobek naukowy stanowiący podstawę Osiągnięcia

Doktor Gniewomir Latacz przedstawił Osiągnięcie naukowe pt. *Ocena parametrów ADME-Tox nowych ligandów receptorów serotoninowych 5-HT₆ i 5-HT₇*, na które składa się Autoreferat oraz 6 prac w czasopismach znajdujących się w bazie JCR opublikowanych w latach 2017-2021 o sumarycznym współczynniku oddziaływania IF wynoszącym 19,824 i punktacji MNiSW 425. Liczba cytowań tych prac wynosi 61 na dzień 17.12.2020 r. Udział Habilitanta w publikacjach w świetle deklaracji współautorów oraz danych zawartych w Autoreferacie można określić jako znaczący. Rola dr. Gniewomira Latacza polegała na wykonaniu dużej części badań *in vitro*, według opracowanej i opisanej przez Niego metodyki, zaplanowaniu badań ADME-Tox *in vitro* i wykonaniu wszystkich eksperymentów ADME-Tox z udziałem eukariotycznych linii komórkowych, części testów z użyciem mikrosomów wątrobowych, nadzorowaniu części badań, analizie i interpretacji wyników oraz przygotowaniu artykułów. Warto także dodać, że na 6 prac składających się na Osiągnięcie, Habilitant jest w 5 pierwszym autorem (uwzględniając w 2 równorzędne pierwsze autorstwo), w 1 drugim autorem, będąc jednocześnie w 3 z nich autorem korespondencyjnym. Wyniki badań zostały opublikowane w czasopismach z dziedziny chemii i chemii medycznej o ustalonej renomie: *Chem Biol Drug Des* w 2017 r. (H1), *Bioorg Med Chem Lett* w 2018 r. (H2), *Bioorg Chem* w 2021 r. (H3), *MedChemComm* w 2018 r. (H4), *Molecules* w 2019 r. (H5) i *Int J Mol Sci* w 2019 r. (H6).

Dr Gniewomir Latacz we **Wprowadzeniu** Autoreferatu przedstawił najpierw szeroki kontekst i uzasadnienie dla prowadzonych badań. Wprowadził do tematu szeroko rozumianych poszukiwań nowych leków, zwrócił uwagę na koszty, znaczenie badań ADME-Tox, kwestie lekopodobieństwa przy opracowywaniu leków. Na tym tle uwypuklił znaczenie metod *in vitro* przy określaniu parametrów ADME-Tox, podkreślając ich rolę w realizacji zasady 3R, która istotnie przyczyniła się do ustalenia standardów przy wykonywaniu badań na

zwierzętach. W dalszej części podkreślił postęp badań w zakresie receptorów serotoniny 5-HT₆ i 5-HT₇ oraz omówił badania zmierzające do znalezienia odpowiednich dla nich ligandów, mogących mieć kluczowe znaczenie dla wielu chorób, z którymi zmagają się współczesna psychiatria i neurologia.

Po tym interesującym wstępie wyjaśnił **Cel badań**, którym stało się dokonanie oceny parametrów ADME-Tox nowo zsyntezowanych ligandów receptorów serotoniny 5-HT₆ oraz 5-HT₇. W tym celu Habilitant dokonał przeglądu literatury w zakresie dostępnych metod *in vitro* pozwalających na określenie parametrów ADME-Tox, co pozwoliło na dokonanie wyboru właściwych testów, opracowanie i walidację protokołów w zakresie odtwarzalności i powtarzalności statystycznej. Do badań włączono grupę 11 antagonistów receptora 5-HT₇, 3 agonistów receptora 5-HT₇ oraz 6 ligandów receptora 5-HT₆. Dla określenia parametrów ADME-Tox Habilitant założył wykonanie szeregu testów *in vitro*. Absorpcja ligandów miała zostać zbadana w zakresie transportu biernego przez błony biologiczne i transportu przez nabłonkowy w modelu Caco-2, a także określenia substratów glikoproteiny P. Z kolei dystrybucja miała zostać oceniona w zakresie wiązania ligandów z białkami osocza wraz z wyznaczeniem stałej dysocjacji K_D oraz całkowitej frakcji związanej f_b . Badania metabolizmu i eliminacji miały dotyczyć stabilności metabolicznej wraz z wyznaczeniem okresu biologicznego półtrwania ($t_{1/2}$) *in vitro*, klirensu wewnętrznego (Cl_{int}) oraz określenia ścieżek metabolicznych. Z kolei badania w zakresie toksyczności miały dotyczyć oszacowania prawdopodobieństwa interakcji międzylekowych poprzez zbadanie wpływu związków na aktywność izoform cytochromu P-450 (CYP) 3A4, 2D6 i 2C9, badań w zakresie cytotoxyczności, hepatotoxyczności i mutagenności.

Dr Gniewomir Latacz w rozdziale **Wyniki i dyskusja** przedstawił wyniki badań związków z grupy arylopipezazynowych pochodnych hydantoiny (antagoniści 5-HT₇R), pochodnych imidazolo-indoli (agoniści 5-HT₇R) oraz metylopipezazyno-1,3,5-triazyny (ligandy 5-HT₆R). Serię siedmiu antagonistów 5-HT₇R do badań parametrów ADME-Tox uzyskał z Katedry Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych UJ CM. Sześć pochodnych hydantoiny charakteryzowało się bardzo wysokim powinowactwem do receptora 5-HT₇ oraz selektywnością względem receptora serotoniny 5-HT_{1A}. Z kolei w testach funkcjonalnych 3 związki potwierdziły aktywność antagonistyczną względem 5HT₇R. Parametry ADME-Tox tych sześciu pochodnych zostały wyznaczone w celu wyselekcjonowania z tej grupy najbardziej obiecującego i bezpiecznego kandydata do badań *in vivo*, co zostało przedstawione w publikacji w *Chem Biol Drug Des* z 2017 r. Z kolei w publikacji w *Bioorg Med. Chem Lett* z 2018 r., Habilitant zawarł dane na temat badań arylopipezazynowej pochodnej hydantoiny, oznaczonej jako MF-8, o najwyższym powinowactwie względem receptora 5-HT₇, która została także potwierdzona aktywnością antagonistyczną w testach funkcjonalnych. Dla grupy antagonistów 5-HT₇R wykonano testy parametrów ADME-Tox, takie jak określenie transportu biernego przez błony biologiczne w teście PAMPA, oceniono stabilność metaboliczną przy użyciu ludzkich mikrosomów wątrobowych, wyznaczono parametry Cl_{int} , $t_{1/2}$ oraz prawdopodobne ścieżki metaboliczne, oszacowano toksyczność przy zastosowaniu panelu testów bezpieczeństwa, w tym wpływu związków na aktywność izoform CYP 3A4 i 2D6, określono cytotoxyczność i hepatotoxyczność w modelach eukariotycznych linii komórkowych oraz mutagenności w teście Ames. Wyniki badań w zakresie wiązania do receptorów, jak również wyznaczone *in vitro* parametry ADME-Tox, pozwoliły na wytypowanie dwóch antagonistów 5-HT₇R, związków oznaczonych jako MF-8 i KKB-16.

Dalsze studia Habilitanta wchodzące w skład Osiągnięcia były skoncentrowane na stereoizomerach związku MF-8. W swoich badaniach dr Gniewomir Latacz dotknął bardzo ważnego wątku dla współczesnej chemii leków, jakim jest zjawisko chiralności, które wpływa na indywidualne parametry ADME-Tox poszczególnych stereoizomerów. Skupienie się na związku MF-8 było jak najbardziej uzasadnione z uwagi na obecność w jego strukturze dwóch centrów stereogenicznych sprawiających, że jest formalnie mieszaniną czterech stereoizomerów MF-8*rac*. Badania oparte były na części syntetycznej związanej z syntezą chemiczną każdego stereoizomeru oddzielnie oraz ocenie ich właściwości farmakologicznych i parametrów ADME-Tox. Testy parametrów ADME-Tox dotyczyły oszacowania biodostępności w teście PAMPA, przy zastosowaniu modelu linii komórkowej Caco-2 oraz przy użyciu testu luminescencyjnego określającego związki będące substratami P-glikoproteiny, oceny stabilności metabolicznej przy użyciu mysich mikrosomów wątrobowych, wyznaczenia parametrów Cl_{int} , $t_{1/2}$ oraz najbardziej prawdopodobnych ścieżek metabolicznych, badań toksyczności przy zastosowaniu panelu testów bezpieczeństwa, w tym wpływu związków na aktywność izoform CYP 3A4, 2D6 i 2C9 w celu przewidzenia interakcji międzylekowych oraz oceny hepatotoxyczności. Habilitant rozwinął także metodykę badań, wprowadzając do określenia stężeń pochodnej MF-8*rac* i stereoizomerów w testach PAMPA oraz Caco-2 metodę UPLC-MS z zastosowaniem standardu wewnętrznego, w miejsce stosowanej we wcześniejszych badaniach elektroforezy kapilarnej. Badania doktora Gniewomira Latacza z tego tematu zostały opisane i przedyskutowane w pracy w *Bioorg Chem* w 2020 r. Studia potwierdziły stereochemiczną zależność

wpływu poszczególnych stereoizomerów związku MF-8 na wybrane parametry ADME-Tox, a za sprawą kompleksowych testów radioreceptorowych pozwoliły na wyłonienie stereoizomeru o najkorzystniejszym profilu - MF-8A.

Agoniści 5-HT₇R stali się przedmiotem badań Habilitanta zawartych w pracy w *MedChemComm* z 2018 r. Związki do badań pozyskał z Zakładu Chemii Leków Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja PAN, część od prof. dr. hab. Andrzeja J. Bojarskiego. Indolo-imidazolowe pochodne, oznaczone jako AH-494 oraz AGH-282, zostały zaprojektowane jako bardzo bliskie analogi strukturalne 5-CT i poddane ocenie powinowactwa do receptorów 5-HT oraz określeniu parametrów ADME-Tox *in vitro*, a następnie oszacowaniu aktywności *in vivo*. Habilitant dokonał kompleksowej oceny parametrów ADME-Tox, w tym oszacował biodostępność w teście PAMPA oraz przy zastosowaniu testu określającego potencjalne substraty Pgp, przeprowadził ocenę stabilności metabolicznej oraz ścieżek metabolicznych przy użyciu mikrosomów wątrobowych pochodzących z różnych gatunków, oszacował toksyczność przy zastosowaniu panelu testów bezpieczeństwa, w tym wpływ związków na aktywność izoform CYP 3A4, 2D6 i 2C9, zbadał cytotoksyczność, hepatotoksyczność oraz neurotoksyczność na liniach komórkowych i określił mutagenność w teście Ames. Warto podkreślić, że aktywność *in vivo* związku AH-494 została potwierdzona w eksperymentach behawioralnych na myszach, przeprowadzonych we współpracy z Instytutem Farmakologii im. Jerzego Maja PAN.

Ligandy 5-HT₆R, reprezentujące pochodne hydantoinowe z ugrupowaniem metylopiperazyno-1,3,5-triazynowym zostały pozyskane do badań parametrów ADME-Tox z Katedry Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych UJ CM, a same badania były prowadzone w ramach wykonawstwa grantów NCN - prof. dr hab. Jadwigi Handzlik i mgr Annamarii Lubelskiej. Ligandy 5-HT₆R zostały przebadane w celu określenia ich parametrów ADME-Tox z użyciem wyżej wymienionych testów *in vitro*. Wyniki badań w połączeniu z testami *in vivo*, przeprowadzonymi w Zakładzie Farmacji Klinicznej oraz Katedrze Farmakodynamiki UJ CM pozwoliły na wyłonienie z badanej grupy, dwóch związków TR-12 z ugrupowaniem 3-indolu i MST-4 z ugrupowaniem tymolu, jako posiadających najbardziej obiecujące profile farmakologiczne. Przeprowadzone badania zostały włączone do publikacji wchodzących w zakres Osiągnięcia w *Molecules* w 2019 r. i *Int J Mol Sci* w 2019 r.

Reasumując:

(i) Zaprezentowane w Osiągnięciu badania wskazują na solidną i warsztatowo ugruntowaną wiedzę oraz umiejętności Habilitanta w zakresie nauk farmaceutycznych, w szczególności doskonałą znajomość chemii medycznej.

(ii) Badania Habilitanta zostały opublikowane w postaci sześciu artykułów oryginalnych w czasopismach naukowych z chemii i chemii medycznej o uznanej renomie.

(iii) Badania zawarte w Osiągnięciu posiadają wiele walorów poznawczych z uwagi na przedmiot badań, zastosowaną metodykę i sposób prezentacji. Zwracam uwagę na następujące kwestie:

- Wykazanie znaczenia metod *in vitro* do oceny parametrów ADME-Tox dla nowych ligandów receptorów serotoninowych 5-HT₆ i 5-HT₇, a w szerszym wymiarze opracowanie platformy przesiewowej do badań *in vitro* parametrów ADME-Tox o potencjale wykorzystania w chemii medycznej.
- Wyselekcjonowanie wśród badanych związków, struktur wiodących z perspektywą kontynuacji prac aplikacyjnych w pozyskiwaniu substancji aktywnych farmaceutycznie dla schorzeń OUN. Zwracam uwagę na związki KKB-16 i MF-8, jako obiecujące struktury wiodące w poszukiwaniu leków przeciwdepresyjnych działających poprzez 5-HT₇R, agonistów 5-HT₇R - AH-494 i AGH-282 z potencjałem wykorzystania do badań receptora 5-HT₇R, a także na związki - MST-4 i KMP-10 jako struktury wiodące do szerszych badań farmakologicznych w poszukiwaniu nowych leków działających przez 5-HT₆R.
- Bardzo interesujące poznawczo dla chemii medycznej badania *in vitro* czterech stereoizomerów MF-8, które pozwoliły na wykazanie wpływu stereochemii na powinowactwo i działanie antagonistyczne wobec 5-HT₇R oraz wybrane parametry ADME-Tox.

(iv) Oceniając całościowo dobór tematyki składającej się na Osiągnięcie habilitacyjne, nie można pominąć konsekwencji w realizacji wyznaczonego tematu oraz dającego się zauważyć rozszerzenia metodyki o nowe modele i metody badawcze.

(v) Habilitant doskonale pracuje w zespołach badawczych, potrafi nie tylko pozyskiwać fundusze na badania, ale także jako kierownik i wykonawca bardzo efektywnie rozliczać je publikacyjnie.

4. Charakterystyka działalności dydaktycznej i organizacyjnej

Dr Gniewomir Latacz posiada doświadczenie dydaktyczne, które uzyskał podczas prowadzenia zajęć laboratoryjnych i wykładów z przedmiotu *Biotechnologia farmaceutyczna* oraz seminarium *Synteza i technologia środków leczniczych* dla studentów kierunku farmacja. W latach 2010-2012 prowadził zajęcia laboratoryjne *Biotechnologia w kosmetologii* dla studentów kierunku kosmetologia. Ponadto prowadzi lub prowadził kilka przedmiotów fakultatywnych, w tym (i) *Od DNA do firmy biotechnologicznej* - dla studentów kierunku analityka medyczna, (ii) *Przemysłowe aspekty biotechnologicznej produkcji leków* - dla studentów kierunku farmacja, (iii) *Metody komputerowe w racjonalnym projektowaniu leków* - dla studentów kierunku farmacja, (iv) *Leki generyczne – metodyka badań* - dla studentów kierunku farmacja, (v) *Tatuaż ozdobny z punktu widzenia kosmetologa* - dla studentów kierunku kosmetologia, (vi) *Tatuaż ozdobny – zagrożenia, powikłania, pielęgnacja oraz aspekty historyczne i artystyczne* - dla studentów kierunku farmacja. Posiada doświadczenie w kształceniu doktorantów, dla których prowadził w latach 2014-2020 seminarium - *Metodologia badań naukowych*. W 2020 roku wygłosił ponadto wykład dla studentów studiów podyplomowych - *Farmacja przemysłowa*. Jest zaangażowany w kształcenie na anglojęzycznych studiach magisterskich II stopnia - *Drug Discovery and Development*, w ramach których koordynuje przedmiot - *Biological Drugs*, a ponadto prowadzi inne zajęcia: *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* i *Medicinal chemistry*. Odnosi duże sukcesy w kształceniu kadr naukowych, gdyż od 2013 r. jest koordynatorem Studenckiego Koła Naukowego Biotechnologii Medycznej, a Jego podopieczni uzyskali liczne nagrody za prezentacje ustne lub posterowe podczas międzynarodowych konferencji studentów kierunków medycznych oraz granty badawcze od Studenckiego Towarzystwa Naukowego UJ CM. Habilitant był promotorem 22 prac magisterskich na kierunku farmacja, kosmetologia, analityka medyczna oraz 2 prac na kierunku biotechnologia na Wydziale Biotechnologii i Ogrodnictwa Uniwersytetu Rolniczego im. Hugona Kołłątaja w Krakowie. Wykonał recenzje 6 prac magisterskich oraz uczestniczył w 3 obronach dyplomowych jako członek komisji. Był ponadto promotorem pomocniczym trzech prac doktorskich, w tym dwóch obronionych. Wielokrotnie pełnił obowiązki opiekuna naukowego stażystów: (i) 4 studentów zagranicznych w ramach wakacyjnych pobytów ISEP (ang. *International Student Exchange Program*), (ii) 8 studentów biotechnologii UJ w ramach letnich praktyk, (iii) magistra biotechnologii Wydziału Biotechnologii i Ogrodnictwa Uniwersytetu Rolniczego im. Hugona Kołłątaja w Krakowie (6-miesięczny staż naukowy w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego), (iv) doktorantki Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (5-miesięczny staż naukowy), (v) 8 studentów programu Erasmus (jeden pobyt powyżej 6 miesięcy). Habilitant bierze czynny udział w pracach organizacyjnych na Uczelni. Zajmował się konsultacją merytoryczną projektów pracowni badawczych i przygotowaniem wniosku o finansowanie mającego powstać Centrum Rozwoju Terapii Chorób Cywilizacyjnych i Związanych z Wiekiem (CDT-CARD) na Kampusie Medycznym UJ CM.

Reasumując:

Pan dr Gniewomir Latacz jest doświadczonym nauczycielem akademickim, co wynika z prowadzenia zajęć dydaktycznych na kilku kierunkach i poziomach kształcenia oraz z Jego zaangażowania w organizację dydaktyki. Na uwagę zasługuje aktywność dydaktyczna Habilitanta przy opracowywaniu nowych przedmiotów, w tym fakultatywnych. Nie można też pominąć zaangażowania w opiekę nad stażystami polskimi i zagranicznymi oraz młodymi badaczami w ramach Studenckiego Towarzystwa Naukowego.

5. Ocena ogólna

Dorobek naukowy, dydaktyczny i organizacyjny doktora Gniewomira Latacza spełnia wymogi art. 219 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 30 sierpnia 2018 r., poz. 1668). Bardzo wysoko oceniam dorobek naukowy Habilitanta w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki farmaceutyczne. Biorąc pod uwagę całokształt przedstawionej do mojej recenzji dokumentacji obejmującej działalność dydaktyczną, naukową i organizacyjną, zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Naukowej Nauki Farmaceutyczne UJ o dopuszczenie doktora Gniewomira Latacza do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

prof. dr hab. Tomasz Gośliński