



UNIwersytet Medyczny w Białymstoku
Wydział Farmaceutyczny
Z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej

Zakład Syntezy i Technologii Środków Leczniczych

15-089 Białystok, ul. Kilińskiego 1
Tel. (85) 748-57-41, FAX (85) 748-54-16

kbiel@umwb.edu.pl

Prof. dr hab. n. farm. Krzysztof Bielawski

Białystok, 14.07.2015.

OCENA

dorobku naukowo-badawczego, dydaktyczno-organizacyjnego i rozprawy habilitacyjnej dr n. farm. Macieja Dawidowskiego, adiunkta w Katedrze i Zakładzie Technologii Leków i Biotechnologii Farmaceutycznej Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, wykonana na zlecenie Centralnej Komisji do Spraw Stopni i Tytułów, w związku z postępowaniem o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk farmaceutycznych.

I. Dane biograficzne

Pan Maciej Dawidowski urodził się w 1981 roku w Miłomłynie koło Ostródy. W latach 2000-2005 studiował Farmację na Wydziale Farmaceutycznym Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, gdzie uzyskał dyplom mgr farmacji w roku 2005. Po studiach został zatrudniony początkowo na stanowisku asystenta, a następnie na stanowisku adiunkta w macierzystej uczelni w Katedrze i Zakładzie Technologii Leków i Biotechnologii Farmaceutycznej. Stopień doktora nauk farmaceutycznych uzyskał w 2010 roku, nadany uchwałą Rady Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „Synteza, struktura oraz potencjalne właściwości przeciwdrgawkowe nowych, chiralnych pochodnych 2,6-diketopiperazyny”. Od roku 2013 przebywa na stażu naukowym w Instytucie Biologii Strukturalnej, Wydziału Chemicznego Politechniki w Monachium. Pan dr Maciej Dawidowski odbył staż naukowy z zakresu chemia metaloorganiczna oraz synteza katalizatorów reakcji metatezy olefin w Instytucie Chemii Organicznej PAN w latach 2008-2009. Uczestniczył także w licznych kursach krajowych i zagranicznych z chemii medycznej oraz chemii organicznej w ośrodkach naukowych w Toruniu, Lublinie oraz Wiedniu (Austria) i Monachium (Niemcy). Brał czynny udział w konferencjach naukowych w kraju oraz w

zjazdach międzynarodowych. Główny nurt zainteresowań naukowych dr Macieja Dawidowskiego dotyczy badań nad syntezą i analizą strukturalną nowych układów heterocyklicznych o wysokiej aktywności biologicznej.

II. Ocena dorobku naukowo-badawczego

Dorobek naukowy dr Macieja Dawidowskiego obejmuje 19 publikacji w tym 5 prac opublikowanych przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora nauk farmaceutycznych oraz 6 komunikatów konferencyjnych. W większości spośród oryginalnych prac jest pierwszym autorem. Prace te posiadają łączny IF = 43,146 lub 508 punktów MNiSW. Sumaryczny IF przed uzyskaniem stopnia doktora wynosił 11,764 (138 punktów MNiSW), zaś po uzyskaniu stopnia doktora został potrojony i wyniósł 31,382 (370 punktów MNiSW). Liczba cytowań publikacji według bazy Web of Science (WoS) wynosi 64, zaś indeks Hirscha według bazy Web of Science (WoS) wynosi 5. Dorobek naukowy dr Macieja Dawidowskiego wzmacniają wystąpienia na konferencjach krajowych i międzynarodowych. Z dorobku naukowego wyodrębniono 6 prac o łącznym IF = 12,724 (145 punktów MNiSW), stanowiących szczególne osiągnięcie (w myśl art.16 ust.2 Ustawy z 14 marca 2003, o stopniach naukowych i tytule naukowym, Dz.U. z 2003r., nr 65, poz.595, Dz.U. z 2005 r., nr. 164, poz. 1365, Dz.U. z 2011 r., nr.84, poz. 455).

W początkowym okresie działalności badawczej zainteresowanie Habilitanta skupione było na syntezie nowych ligandów receptorów serotoniny 5-HT_{1A} i transportera serotoniny (SERT), o potencjalnym działaniu przeciwdepresyjnym i były realizowane pod kierunkiem prof. dr. hab. Franciszka Herolda. Badania te były prowadzone we współpracy m.in. z Instytutem Farmakologii PAN w Krakowie, Narodowym Instytutem Leków w Warszawie oraz Instytutem Biologii Medycznej Uniwersytetu w Tromsø (Norwegia). Efektem prac było opracowanie metod syntezy szeregu nowych układów heterocyklicznych będącymi pochodnymi pirydo[1,2-*c*]pirymidyny oraz pirolo[1,2-*a*]pirazyny. W trakcie tych badań Habilitant otrzymał związki o silnym powinowactwie do receptorów 5-HT_{1A} i transportera serotoniny (SERT) o wysokiej aktywności w wybranych testach behawioralnych. Uzyskane rezultaty stanowiły podstawę 3 oryginalnych prac doświadczalnych opublikowanych w latach 2007-2009. Uzyskane wyniki były także prezentowane na konferencjach krajowych i zagranicznych.

Dr Maciej Dawidowski kontynuuje również kierunek badań rozpoczęty w trakcie studiów magisterskich, a więc badania nad nowymi aryloamidowymi pochodnymi tropanu

jako ligandami receptorów serotoninowych 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} i dopaminergicznych D₂. Jego badania jednoznacznie wykazały, że w zależności od rodzaju reszt aryloalkilowych przy atomie azotu tropanu, lub reszt arylowych w pozycjach „α” lub „β” ugrupowania aminoacylowego, związki te wykazują silne powinowactwo, na poziomie nanomolowym, do receptorów 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} lub D₂.

W roku 2008 Pan Maciej Dawidowski nawiązał współpracę z badaczami zaangażowanymi w realizację międzynarodowego projektu badawczego *Anticonvulsant Screening Program*. W ramach tego programu rozpoczął intensywne badania nad syntezą asymetryczną i badaniami strukturalnymi stereoizomerów będących pochodnymi pirolo[1,2-*a*]pirazyny, pirydo[1,2-*a*]pirazyny oraz 2,6-diketopiperazyny. Związki te posiadają motywy strukturalne charakterystyczne dla znanych leków przeciwpadaczkowych oraz substancji o właściwościach przeciwdrgawkowych. Badania *in vivo* w modelach zwierzęcych epilepsji wykazały silną aktywność przeciwdrgawkową otrzymanych przez Habilitanta związków. Wyniki tych badań wraz z dyskusją na temat prawdopodobnych mechanizmów ich działania zostały zamieszczone w pracy doktorskiej pt. „Synteza, struktura oraz potencjalne właściwości przeciwdrgawkowe nowych, chiralnych pochodnych 2,6-diketopiperazyny”, obronionej w 2010 roku. Ponadto uzyskane rezultaty stanowiły podstawę prac badawczych opublikowanych w latach 2010-2011. Za główne osiągnięcie tych badań Habilitant uważa odkrycie związku (4*S*,8*aS*)-4-fenylperhydropirol[1,2-*a*]pirazyno-1,3-dionu (ADD408003) o stereoselektywnym, silnym i szerokim działaniu *in vivo* w modelach zwierzęcych epilepsji. Wysoką aktywność przeciwdrgawkową pochodnych 2,6-diketopiperazyny oraz wyzwania związane z syntezą chemiczną tej klasy związków ukierunkowały działalność naukową dr Macieja Dawidowskiego w latach 2010-2014. Zaowocowały one cyklem prac będących podstawą wniosku o nadanie tytułu doktora habilitowanego nauk farmaceutycznych.

W kwietniu 2013 dr Maciej Dawidowski rozpoczął staż podoktorski w Instytucie Biologii Doświadczalnej, Wydziału Chemicznego Politechniki w Monachium pod kierunkiem Prof. Michaela Sattlera. Tematyka stażu jest multidyscyplinarna i dotyczy poszukiwania nowych inhibitorów interakcji międzybiałkowej Pex5-Pex14, jako związków aktywnych przeciw *Trypanosoma brucei*. Ponadto nowym kierunkiem badań prowadzonych przez Habilitanta podczas stażu jest projektowanie oraz synteza nowych inhibitorów interakcji p53-MDM2/MDMX, o potencjalnym zastosowaniu w terapii nowotworów.

Całokształt działalności naukowo-badawczej dr Macieja Dawidowskiego charakteryzuje spójność tematyczna. Jej podłożem jest zastosowanie narzędzi chemii medycznej i chemii obliczeniowej do wyznaczania parametrów strukturalnych, a także do

przewidywania aktywności biologicznej czy farmakologicznej testowanych związków. Dotychczasowe rezultaty badań Habilitanta dostarczyły ważnych informacji do projektowania nowych leków o określonej aktywności farmakologicznej. Poznanie zależności struktura-aktywność w przypadku kontynuowania tych badań, pozwoli na opisanie nowych dokładniejszych wymogów przestrzennych i fizykochemicznych aktywnych połączeń.

Podsumowując działalność naukowo-badawczą Pana dr Macieja Dawidowskiego można stwierdzić, że przez cały okres swojej pracy naukowej wykazywał bardzo dużą aktywność badawczą, stworzył nowoczesny warsztat badawczy i rozwiązał liczne problemy naukowe, które mają istotne znaczenie poznawcze. Załączona dokumentacja publikacyjna pozwala stwierdzić, że Kandydat opanował nowoczesny warsztat badawczy chemii medycznej, chemii obliczeniowej i syntezy organicznej, który przyczynił się do postępu w zakresie przewidywania aktywności biologicznej heterocyklicznych związków chemicznych oraz przysporzył Autorowi tych osiągnięć wartościowego dorobku naukowego. Dotychczasowy dorobek naukowy świadczy o dojrzałości naukowej dr Macieja Dawidowskiego i predysponuje go do samodzielnej pracy naukowej.

III. Ocena osiągnięcia naukowego określonego w art.16 ust.2 Ustawy z 14 marca 2003, o stopniach naukowych i tytule naukowym, Dz.U. z 2003r., nr 65, poz.595, Dz.U. z 2005 r., nr. 164, poz. 1365, Dz.U. z 2011 r., nr.84, poz. 455).

Przedmiotem oceny znaczącego osiągnięcia naukowego jest cykl 6 prac powiązanych tematycznie. Tematyka badawcza osiągnięcia naukowego Habilitanta jest konsekwencją poszukiwań nowych rozwiązań syntetycznych w obrębie chemii związków heterocyklicznych o wysokiej aktywności biologicznej. Osiągnięcie naukowe pt. „Zastosowanie wielokomponentowej reakcji Ugi jako kluczowego etapu syntezy nowych pochodnych 2,6-diketopiperazyny o wysokiej aktywności przeciwdrgawkowej w zwierzęcych modelach epilepsji” stanowią prace doświadczalne o łącznym współczynniku oddziaływania IF = 12,724 (145 punktów MNiSW). We wszystkich sześciu pracach opublikowanych w latach 2012-2014 zaznacza się dominująca rola dr Macieja Dawidowskiego w koncepcji, organizacji pracy i przeprowadzeniu doświadczeń. W pracach tych Habilitant jest pierwszym autorem i autorem do korespondencji. Na bardzo wysoką ocenę zasługuje umiejętność inspirowania i koordynowania badań zespołu interdyscyplinarnego przez Habilitanta - większość przedstawionego do oceny dorobku - to rezultaty badań chemika, biochemików i biologów, w którym to zespole dr Maciej Dawidowski odgrywa znaczącą rolę, współuczestnicząc w

planowaniu i realizacji badań, wnosząc istotny wkład w całościowy ich rezultat. Wskazują na to oświadczenia współautorów prac wraz z określeniem indywidualnego wkładu każdego z nich w powstanie poszczególnych publikacji.

Badania Habilitanta koncentrują się na aktualnych trendach w poszukiwaniu związków o działaniu przeciwdrgawkowym, eksplorując stosunkowo słabo poznane kierunki badawcze, co w konsekwencji może zaowocować wprowadzeniem selektywnych ligandów jako narzędzi badawczych oraz związków o wieloreceptorowym mechanizmie działania, które mogą sprawdzić się w testach przedklinicznych. Głównym celem badań składających się na cykl prac habilitacyjnych było poszukiwanie innowacyjnego leku przeciwpadaczkowego poprzez modyfikację struktury wiodącej, (4*S*,8*aS*)-4-fenyloperhydropirol[1,2-*a*]pirazyno-1,3-dionu (ADD408003), który został otrzymany w trakcie wcześniejszych badań przy udziale Habilitanta w Katedrze i Zakładzie Technologii Leków i Biotechnologii Farmaceutycznej WUM. Ze wstępnych badań przeprowadzonych przez Habilitanta nad ADD408003 wynikało, iż jego aktywność *in vivo* jest warunkowana występowaniem ugrupowania imidowego, obecnością podstawnika fenyłowego w pozycji C-4 układu perhydropirol[1,2-*a*]pirazyny oraz konfiguracją absolutną (4*S*,8*aS*) na centrach stereogenicznych. W początkowej fazie badań Habilitant zaproponował nową sekwencję reakcji chemicznych prowadzących do nowych analogów ADD408003 możliwą do przeprowadzenia w powtarzalny i stereoselektywny sposób z tanich i łatwo dostępnych substratów. Zaproponował wykorzystanie wielokomponentowej reakcji Ugi typu U-5C-4CR (*Ugi-five-center-four-component reaction*) jako kluczowego etapu syntezy nowych pochodnych 2,6-diketopiperazyny. W U-5C-4CR katalizowanej kwasem Lewisa użył par aminokwas drugorzędowe - aldehydy aromatyczne lub ketony, co doprowadziło do uzyskania prekursorów pochodnych ADD408003 z różnymi podstawnikami aromatycznymi w pozycji C-4. Ze względu na nowatorski charakter badań syntetycznych Habilitant był zmuszony zbadać szczegółowo wpływ temperatury, katalizatora oraz czasu reakcji na wydajność i diastereoselektywność procesu. Choć modelowa reakcja kondensacji *L*-Proliny, 4-chlorobenzaldehydu, izocyjanku *tert*-butylu oraz metanolu wykazała wysoką tolerancję na zmiany tych czynników, najlepsze wyniki Habilitant uzyskał prowadząc proces w temperaturze pokojowej, przez okres nie krótszy niż 24 godziny, w obecności TiCl₄ jako katalizatora. Wykazał, że w każdym przypadku diastereoindukcja zachodziła w kierunku pożądaných diastereoizomerów (*S,S*) a niewielkie ilości powstających izomerów (*S,R*) można było w większości przypadków oddzielić za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym. Kolejnym wyzwaniem przed którym stanął Habilitant było opracowanie

efektywnej szybkiej metody *N*-dealkilowania amidów będących prekursorami nowych analogów związku macierzystego ADD408003. Klasyczne metody *N*-dealkilowania amidów wymagają użycia mocnych kwasów w podwyższonej temperaturze. Zastosowanie różnych czynników kwasowych, w tym powszechnie stosowanego w literaturze kwasu trojfluorooctowego, nie przyniosło jednak w przypadku tej klasy związków spodziewanych rezultatów. Najczęściej obserwowano brak reakcji, bądź bezpośrednią konwersję substratu do finalnej pochodnej 2,6-diketopiperazyny. Habilitant był zmuszony do opracowania nowej metody *N*-dealkilowania przy zastosowaniu kompleksu trojfluorku boru z kwasem octowym. Czynnik ten okazał się bardzo efektywny już w temperaturze pokojowej, nie powodując cyklokondensacji i epimeryzacji prekursora 2,6-diketopiperazyny. Reakcja przebiegała z wysoką wydajnością, rzędu 70%. Nowa droga syntezy stworzyła możliwość pozyskiwania w sposób wysoce stereoselektywny w krótkim czasie nowych analogów ADD408003, na drodze zależnej jedynie od reaktywności tanich i szeroko dostępnych aldehydów lub ketonów. Wykorzystując opracowaną sekwencję reakcji Habilitant otrzymał pochodne, w których pierścień benzenowy ADD408003 został podstawiony atomem –Cl lub grupami –CH₃, OCH₃ w różnych pozycjach. Analizując wyniki badań *in vivo* zauważono, iż aktywność w klasycznych modelach epilepsji: maksymalnego elektrowstrząsu (MES) oraz podskornego Metrazolu (scMET) była szczególnie wysoka dla pochodnych podstawionych w pozycji *meta*-. Analizując wpływ rodzaju podstawnika zauważono, że pochodne –Cl oraz –CH₃ mają silniejsze działanie niż grupa metoksy.

Kontynuując badania nad wpływem podstawników w obrębie pierścienia benzenowego ADD408003 na aktywność przeciwdrgawkową *in vivo*, w kolejnej pracy Habilitant otrzymał szereg pochodnych fluorowych. Większość otrzymanych związków charakteryzowała się wyższą aktywnością przeciwdrgawkową w modelach przesiewowych (MES, scMET) w porównaniu do analogów nie zawierających atomów fluoru. Było to zgodne z hipotezą, iż zwiększenie lipofilowości ADD408003 powinno zaowocować silniejszym działaniem ośrodkowym. Najsilniej działającymi związkami w badaniach przesiewowych okazały się pochodne *m*-CF₃ oraz *m*-OCF₃ i zakwalifikowano je do badań poszerzonych. Oba związki wykazały aktywności porównywalne lub wyższe niż niektóre leki odniesienia (takie jak lewetyracetam, fenytoina, kwas walproinowy, lacosamid). Istotną ich cechą była bardzo szeroka aktywność w klasycznych modelach zwierzęcych (MES, scMET) przy jednoczesnej wysokiej skuteczności w modelach epilepsji lekoopornej.

W ostatnim okresie w oparciu o inny wariant reakcji Ugi, stosując intramolekularną kondensację U-4C-3CR (*Ugi-fivecenter-four-component reaction*) Habilitant otrzymał

związek będący hybrydą ADD408003 i lewetyracetamu. Pochodna ta charakteryzowała się jednak niższą aktywnością, porównywalną do etosuksimidu, niż oba związki macierzyste. Opracowana synteza otwiera jednak drogę do nowych, ciekawych strukturalnie analogów perhydropirololo[1,2-a]pirazyno-1,3,5-trionu o potencjalnej aktywności przeciwdrgawkowej.

Powyższe badania stanowią oryginalny i twórczy wkład do metodologii projektowania nowych heterocyklicznych pochodnych 2,6-diketopiperazyny o różnorodnej aktywności biologicznej. Badania te realizowane były w ramach projektów badawczych finansowanych przez MNiSW oraz projektów badawczych finansowanych w ramach działalności statutowej macierzystej uczelni. Pozwoliło to rozwinąć Habilitantowi szeroką współpracę z wieloma krajowymi i zagranicznymi ośrodkami naukowymi. Za działalność naukową Habilitant został wyróżniony pięcioma nagrodami I, II i III stopnia Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Podjęte przez Habilitanta badania, precyzyjne sformułowanie ich celu, zakresu i sposobu przeprowadzenia doświadczeń uważam za przemyślane i dobrze wykonane. Protokół badań stanowi starannie przygotowany plan badawczy. Zwrócono w nim uwagę na wiele elementów warsztatowych zapewniających powtarzalność i wiarygodność wyników.

Reasumując, przedstawiona do oceny rozprawa habilitacyjna Macieja Dawidowskiego pt. „Zastosowanie wielokomponentowej reakcji Ugi jako kluczowego etapu syntezy nowych pochodnych 2,6-diketopiperazyny o wysokiej aktywności przeciwdrgawkowej w zwierzęcych modelach epilepsji” cechuje się istotnymi walorami, do których zalicza się adekwatną do postawionych zadań metodykę, aktualność i wartość praktyczną uzyskanych wyników oraz wartościową dyskusję dowodzącą wiedzy i opanowania tematu przez Autora.

IV. Ocena dorobku dydaktyczno-organizacyjnego

Pan dr Maciej Dawidowski posiada doświadczenie dydaktyczne z zakresu syntezy i technologii środków leczniczych, biotechnologii, modelowania cząsteczkowego i chemii organicznej. W latach 2005-2013 prowadził ćwiczenia w ramach przedmiotów: synteza i technologia środków leczniczych, przemysłowa technologia leków oraz biotechnologia farmaceutyczna dla studentów kierunku farmacja WUM. W latach 2005-2013 pozostawał opiekunem naukowym studentów w ramach Studenckiego Koła Naukowego Syntezy i Technologii Leków „Synthesis”. Dr Maciej Dawidowski jest także utalentowanym dydaktykiem, był opiekunem i recenzentem licznych prac magisterskich i licencjackich wykonanych w Katedrze i Zakładzie Technologii Leków i Biotechnologii Farmaceutycznej.

W latach 2005-2013 był promotorem 17 prac magisterskich studentów macierzystego wydziału. Prace te były wysoko oceniane, a jedna z nich zajęła 3 miejsce w finale XLVII Wydziałowego Konkursu Prac Magisterskich. W ramach wymiany wakacyjnej International Pharmaceutical Students' Federation sprawował opiekę nad trzema studentami z Portugalii. W trakcie stażu podoktorskiego na Wydziale Chemicznym, Politechniki w Monachium (Niemcy) brał udział w realizowaniu zadań dydaktycznych laboratorium chemii organicznej, poprzez opiekę naukową nad studentami w ramach wykonywania przez nich prac licencjackich. Reasumując stwierdzam, że dr Maciej Dawidowski jest doświadczonym dydaktykiem i sprawnym organizatorem, pełniącym wiele ważnych funkcji w farmaceutycznym środowisku akademickim.

IV. Wniosek końcowy

Dorobek naukowy dr Macieja Dawidowskiego obejmuje 19 publikacji oraz 6 komunikatów konferencyjnych. Prace te posiadają łączny IF = 43,146 lub 508 punktów MNiSW. Liczba cytowań publikacji według bazy Web of Science (WoS) wynosi 64, zaś indeks Hirscha według bazy Web of Science (WoS) wynosi 5. Z dorobku naukowego wyodrębniono 6 prac doświadczalnych o łącznym współczynniku oddziaływania IF = 12,724 (145 punktów MNiSW), stanowiących szczególne osiągnięcie (w myśl art.16 ust.2 Ustawy z 14 marca 2003, o stopniach naukowych i tytule naukowym, Dz.U. z 2003r., nr 65, poz.595, Dz.U. z 2005 r., nr. 164, poz. 1365, Dz.U. z 2011 r., nr.84, poz. 455). Wyniki tych badań wnoszą oryginalne spostrzeżenia do wiedzy o projektowaniu nowych pochodnych 2,6-diketopiperazyny w celu selekcji struktur o wybranej aktywności farmakologicznej. Badania wykonano przy użyciu nowoczesnych technik chemii analitycznej, chemii obliczeniowej i chemii organicznej. Na uwagę zasługuje aktywna działalność dydaktyczna, organizacyjna oraz konkurencyjność w zakresie pozyskiwania środków na działalność badawczą (4 granty badawcze finansowane przez MNiSW). Przedstawiony dorobek naukowy oprócz charakteru poznawczego, stwarza możliwości praktycznego zastosowania, wskazuje również na istotny wkład Pana dr Macieja Dawidowskiego w rozwój nauk farmaceutycznych.

Po dokładnym zapoznaniu się z całokształtem dorobku naukowego dr Macieja Dawidowskiego i Jego rozprawą habilitacyjną przedkładam Wysokiej Radzie Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie Pana dr Macieja Dawidowskiego do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.