



**Katedra i Zakład Syntezy i Technologii Chemicznej Środków  
Lecznicznych z Pracownia Modelowania Komputerowego**

*Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej  
Uniwersytet Medyczny w Lublinie  
ul. Chodźki 4A, 20-093 Lublin,  
Tel./fax. 0-81-488 70 72*



**Chair and Department of Synthesis and Chemical Technology  
of Pharmaceutical Substances with Computer Modeling Lab**

*Faculty of Pharmacy with Division of Medical Analytics  
Medical University of Lublin  
4A Chodźki str., 20-093 Lublin, Poland  
Phone/fax \*048-81-488 70 72*

---

**RECENZJA**

dotycząca osiągnięcia naukowego zatytułowanego  
„Molekularne mechanizmy aktywności przeciwnowotworowej nowych kompleksów  
platyny.”

oraz dorobku naukowo-dydaktycznego i organizacyjnego  
w postępowaniu o stopień doktora habilitowanego w dziedzinie nauki medyczne i  
nauki o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

dr n. chem. Roberta CZARNOMYSEGO  
z Zakładu Syntezy i Technologii Środków Lecznicznych, Wydziału Farmaceutycznego  
z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Przedstawione do recenzji osiągnięcie naukowe oparte jest na sześciu publikacjach (pięciu oryginalnych i jednej poglądowej), opublikowanych w latach 2015-2021 (po jednej w latach 2015, 2017, 2018 i 2020, oraz dwie w roku 2021), o łącznym współczynniku IF równym 24.303 (660 punktów listy A MNiSW). Dr Czarnomysy we wszystkich jest autorem pierwszym oraz korespondencyjnym.

Osiągnięcie naukowe jest spójne i dotyczy poszukiwania aktywnych przeciwnowotworowo kompleksów platyny (II). Ligandami tych kompleksów były układy pirydyny, pirazolu i imidazolu. Dr Czarnomysy w tym osiągnięciu zajmował się częścią biologiczną badań, a głównym celem biologicznym jego badań był rak piersi.

Specjalistyczne badania przedstawione w publikacjach wykonane były głównie siłami Katedr i Zakładów Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (macierzysty Zakład dr Czarnomysego, Zakład Biotechnologii, Zakład Chemii Medycznej). Jedna praca była również efektem współpracy z Zakładem Chemii Leków, Wydziału Farmaceutycznego w Sosnowcu, Śląskiego Uniwersytetu Medycznego.

W sumie (uwzględniając również osiągnięcie naukowe) dr Czarnomysy jest autorem 38 (4 do doktoratu, 34 po doktoracie) publikacji naukowych w impaktowanych czasopismach naukowych o zasięgu międzynarodowym i krajowym oraz 3 prace poglądowe. Sumaryczna wartość indeksu IF wynosi 153.292 (4280 punktów MNiSW), w tym 144.692 po doktoracie. Ilość cytowań wymienionych publikacji wynosi z autocytowaniami 332 (Web of Science, 247 bez autocytowań) a indeks Hirsch'a 11 (WoS).

Cykl prac obejmujących osiągnięcie naukowe jest podzielony na trzy sekcje pod względem struktury badanych pochodnych – pochodne pirymidyny, pirazolu i imidazolu.



W części pierwszej badane były pochodne 3- i 4-alkilopirydyny w kompleksach platyny (II) z fragmentem berenilowym. Niektóre pochodne wykazywały aktywność wyższą niż referencyjna cis-platyna. Poszukując molekularnego mechanizmu determinującego aktywność przeciwnowotworową badanych kompleksów wykazał, że badane związki hamują proliferację komórek raka endometrium Ishikawa poprzez zwiększenie liczby komórek apoptotycznych. Apoptoza przebiega zarówno poprzez szlak wewnątrzpochodny (mitochondrialny) z obniżeniem mitochondrialnego potencjału błonowego i aktywacji kaspazy-9, jak i szlak zewnętrzny (receptorowy) ze wzrostem ekspresji białka FADD i aktywnej kaspazy-8. Efekt proapoptotyczny w przypadku cisplatyny był znacząco słabszy. Dodatkowo potwierdził, że apoptoza była główną odpowiedzią komórek raka endometrium traktowanych badanymi związkami.

Analogiczne wyniki otrzymał także dla układów zawierających berenil oraz pochodne pirazolu (pirazol, metylopirazol, dimetylopirazol, etylopirazol) i imidazolu (nitroimidazol, metylo-nitroimidazol oraz kompleksy z innymi metalami szlachetnymi – Pd, Pt, Au). **Wykazał, że aktywność proapoptotyczna pirazolowych kompleksów platyny(II) jest związana z wytwarzaniem pęknięć nici DNA.** Co więcej, zwiększona ekspozycja na związki PtPz1-PtPz6 prowadzi również do znacznego zaburzenia cyklu komórkowego. **Wykazał także, że nitroimidazolowa pochodna platyny(II) indukuje nadmierną ekspresję topoizomerazy II, co z kolei prowadzi do zwiększonej fragmentacji DNA i dalej do apoptozy.**

Oprócz badań mechanizmu potencjalnej aktywności nowych kompleksów platyny (II) habilitant zajmował się także synergizmem kompleksów platyny (II) z innymi lekami o możliwych formułacjach zwiększającymi biodostępność kompleksów. W pierwszej części badał wpływ echistatyny na aktywność cis-platyny, **wykazując, że kombinacja tych dwóch leków indukuje zmniejszenie ekspresji kinaz ERK1/2 oraz AKT z jednoczesnym wzrostem czynnika nekrozy NF-κB w wyniku czego następuje aktywacja apoptozy.** Dodatkowo równoczesne zastosowanie obu substancji przyczynia się do zwiększenia ich aktywności antyproliferacyjnej. Pozwala to na obniżenie terapeutycznej dawki cis-platyny i zmniejszenie niepożądanych efektów jej działania. W części drugiej zajął się zastosowaniem dendrymerów PAMAM-OH drugiej generacji jako nośników kompleksów imidazolowych. Wykazał proapoptotyczny wpływ badanych połączeń z bardzo wyraźnym zwiększeniem poziomu tej aktywności. Niestety nie przeprowadzono oddzielnych badań nad wpływem samego dendrymeru, chociaż w literaturze takie informacje się znajdują.

**Wyniki te są niewątpliwie najważniejszym osiągnięciem habilitanta stanowiącym znaczący wkład w rozwój dyscypliny.** Wyniki osiągnięte są interesujące i mogą być podstawą do kontynuacji.

Ukończył studia farmaceutyczne w Białostockim Uniwersytecie Medycznym w roku 2002. Stopień doktora nauk farmaceutycznych (2013) uzyskał Wydział Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Doktorat dotyczył indukcji apoptozy przez berenilowe pochodne platyny a promotorem był prof. dr hab. Krzysztof Bielawski. Początku związany był z Katedrą Chemii Leków, a następnie z Zakładem Syntezy i Technologii Środków Leczniczych. W latach 2010-2015 był zatrudniony jako asystent naukowo-dydaktyczny, a od 2015 jako adiunkt naukowo-dydaktyczny.

Dr Czarnomysy brał udział w multidyscyplinarnych badaniach we współpracy z innymi ośrodkami. W zakresie badań nad alkaloidami izochinolinowymi o aktywności przeciwnowotworowej współpracował z prof. Zbigniewem Kałużą z Instytutu Chemii Organicznej PAN w Warszawie. W zakresie badań nad mechanizmami działania przeciwnowotworowego pochodnych 1,2,4-triazyny współpracował z dr hab. Mariuszem Mojzychem z Instytutu Nauk Chemicznych, Uniwersytetu Przyrodniczo-Humanistycznego w Siedlcach. W zakresie badań nad pochodnymi 1,3,5-triazyny



współpracował z Instytutem Chemii Organicznej, Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Ważnym elementem wspólnych badań była współpraca z Zakładem Farmakologii, Wydziału Nauk o Zdrowiu, Uniwersytetu Medycznego w Lublinie w osobie prof. dr hab. Tomasza Plecha. Badania obejmowały pochodne 1,2,4-triazolu oraz 1,3,4-tiadiazolu oraz odpowiednio działanie przeciwdrgawkowe i przeciwnowotworowe.

W dniach 19.08-30.08.2019 i 17.08.28.08.2020 roku odbył krótkoterminowe pobyty naukowe w tym Zakładzie. Były one poświęcone stworzeniu nowego modelu badania aktywności przeciwnowotworowej opartego na wykorzystaniu danio pręgowanego. Także kolejny (20.07-24.07.2020) krótkoterminowy pobyt naukowy w Katedrze i Zakładzie Chemii i Analizy Leków, Wydziału Farmaceutycznego w Sosnowcu, Śląskiego Uniwersytetu Medycznego dotyczył technik obrazowania – mikroskopii konfokalnej i fluorescencyjnej. W sumie pobyty naukowe trwały 29 dni (12, 12 i 5). **Żadnego z tych pobytów nie można zaliczyć do staży naukowych.** Po pierwsze były one zbyt krótkie i nie zaowocowały zatrudnieniem w drugim ośrodku oraz podwójną afiliacją.

**Nie posiada także udokumentowanej współpracy zagranicznej.**

Wykonał 27 recenzji do renomowanych czasopism naukowych. Od 2018 roku jest członkiem panelu recenzentów wydawnictwa Bentham.

**W swoim dorobku nie posiada patentów polskich i zagranicznych. Nie prowadził także żadnych prac o znaczeniu gospodarczym.**

Za osiągnięcia naukowe i organizacyjne był nagradzany dziesięciokrotnie nagrodą naukową Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (2009-2019). W roku 2018 otrzymał także nagrodę specjalną Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku za uzyskanie grantu zewnętrznego NCN. W latach 04.2013-03.2014 był stypendystą projektu „Studiuje, badam, komercjalizuję – program wsparcia doktorantów UMB” współfinansowanych z funduszy UE w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego.

Oceniając osiągnięcia pozanaukowe habilitanta chciałbym wymienić zaangażowanie habilitanta w dydaktykę w Zakładzie Syntezy i Technologii Środków Leczniczych. Prowadził zajęcia z przedmiotu wiodącego – Synteza i Technologia Leków, oraz przedmiotu fakultatywnego – Ocena aktywności farmakologicznej nowych kandydatów na leki przeciwnowotworowe. Był promotorem 16 eksperymentalnych prac magisterskich studentów Farmacji wykonanych w Zakładzie. Recenzował ponad 40 prac magisterskich. Od 2014 opiekuje się także Studenckim Kołem Naukowym w Zakładzie. Prace członków Koła prezentowane były na konferencjach polskich o zasięgu międzynarodowym i międzynarodowych. Jest opiekunem studenckich praktyk zawodowych dla studentów Farmacji od roku 2017. Kwalifikacje zawodowe i dydaktyczne podnosi na licznych kursach specjalistycznych.

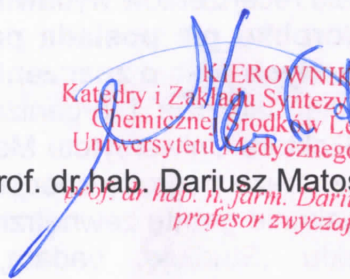
Był promotorem pomocniczym w dwóch przewodach doktorskich.

Był kierownikiem jednego grantu Miniatura finansowanego przez NCN oraz wykonawcą w dwóch grantach finansowanych przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego w ramach programu Inkubator Innowacyjności z Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego. Projekt Miniatura jest przeznaczony dla młodych naukowców i powinien być wstępem do aplikacji o prawdziwe granty badawcze. Nie jest uznawany jako grant w procesie ewaluacji jednostek dydaktyczno-badawczych. **Trudno więc zaliczyć ten grant jako istotny element dorobku naukowego habilitanta.**

W ramach popularyzacji nauki brał aktywny udział w Podlaskim Festiwalu Nauki i Sztuki od 2017 roku prezentując projekt dotyczący rozdziału mieszanin. Podobny temat wykorzystał także podczas prezentacji podczas akcji „Studiuje w UMB”. Prowadził zajęcia i przygotował materiały poglądowe dla uczniów II LO w Białymstoku. Był to projekt „Fabryka leków od pomysłu do produktu”.



Biorąc pod uwagę powyższe uważam, że habilitant posiada dorobek naukowy, który wskazuje na duże doświadczenie i wiedzę w obszarze badawczym dotyczącym wykorzystania technik biologicznych, funkcjonalnych i komórkowych w poszukiwaniu związków aktywnych biologicznie szczególnie przeciwnowotworowo. Skład monografii wskazuje na samodzielność i skuteczność w wyborze celi badawczych, planowaniu badań oraz analizie uzyskanych wyników przez habilitanta. Potrafi także przekazywać swoją wiedzę w procesie dydaktycznym. Niewątpliwie duża wiedza ogólna i umiejętność jej przekazania predestynują habilitanta do samodzielnej pracy i uzyskania stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych. Pomimo zastrzeżeń, uważam, że generalnie wymogi ustawy zostały spełnione, wnioskuję więc do Rady Dyscypliny Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, w związku ze spełnieniem wszystkich wymogów ustawowych artykułu 221, ust. 10 ustawy z dnia 10 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r., nr 1668 z późniejszymi zmianami) oraz art. 219, ust. 1, pkt. 1-3 przytoczonej ustawy, o dopuszczenie doktora Roberta CZARNOMYSEGO do dalszych etapów postępowania w przewodzie habilitacyjnym.

  
KIEROWNIK  
Katedry i Zakładu Syntezy i Technologii  
Chemicznej Środków Leczniczych  
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie  
Prof. dr hab. Dariusz Matosiuk  
*prof. dr hab. n. farm. Dariusz Matosiuk  
profesor zwyczajny*

Lublin, dn. 05.04.2022