



Warszawa, 08.07 2019 r.

Prof. dr hab. Aleksandra Misicka-Kęsik
Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego
ul. Pasteura 1, 02-093 Warszawa

mail: misicka@chem.uw.edu.pl

Opinia o osiągnięciu naukowym zatytułowanym:

„Galanina, transportan i koniugaty peptydów penetrujących komórkę – chemiczna synteza i badania ich właściwości farmakologicznych”

oraz istotnej aktywności naukowej i całokształcie dorobku naukowego

dr. Jarosława Ruczyńskiego w związku z toczącym się postępowaniem habilitacyjnym

1. Informacje podstawowe

Dr Jarosław Ruczyński uzyskał stopień doktora nauk chemicznych na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego w 2003 r. na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „*Galanina – projektowanie i chemiczna synteza analogów N-końcowego fragmentu*”. Promotorem pracy był prof. dr hab. Piotr Rekowski, a praca ta została wyróżniona przez PTChem jako najlepsza praca doktorska wykonana na Wydziale Chemii UG w 2003 r.

Dr Ruczyński jest od 2002 r. zatrudniony na Wydziale Chemii UG, w Katedrze Biochemii Molekularnej, początkowo na etacie asystenta, a po uzyskaniu stopnia doktora w roku 2003 na etacie adiunkta.

2. Ocena dorobku naukowego

Zainteresowania dr. Jarosława Ruczyńskiego są związane z tematyką dotyczącą syntezy i badań właściwości farmakologicznych galaniny. Tematyka ta została zainicjowana na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego przez prof. dr hab. Piotra Rekowskiego, a dr Ruczyński jest jednym z badaczy rozwijających te badania.

Dr Jarosław Ruczyński jest współautorem 30 publikacji (z bazy WoS), z czego 21 prace ukazały się po uzyskaniu stopnia doktora. Łączny impakt faktor (IF) prac wykonanych przez habilitanta wynosi 53,18, a impakt faktor prac wykonanych po doktoracie wynosi 45,43. Sumaryczna liczba cytowań jego prac wynosi 186 (145 z wyłączeniem autocytowań), a prace wykonane po doktoracie były cytowane 125 razy (z wyłączeniem autocytowań). Indeks Hirscha dr Ruczyńskiego wynosi 8.

Wszystkie powyższe prace zostały opublikowane w anglojęzycznych międzynarodowych specjalistycznych czasopismach naukowych. Wśród czasopism znalazły się: *J Gastr Surg*, *J Surg Re*, *Mol Cell Prob*, *J Pept Sci*, *Mol Biotechn*, *J Mol Recogn*, *Pharmacol Res*, *J Physiol Pharmacol*, *Protein Peptide Lett*, *Folia Histochem Cytobiol*, *Folia Histochem Cytobiol*, *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, *Bioconjugate Chemistry*, *Sci Rep* (zakres IF tych czasopism wynosi 4,4-1,6).

Dr Ruczyński jest ponadto współautorem kilku publikacji popularno-naukowych i 76 komunikatów konferencyjnych prezentowanych na krajowych i zagranicznych konferencjach naukowych (głównie na European Peptide Symposia i Polish Peptide Symposia).

Dotychczasowa aktywność naukowa dr. Ruczyńskiego jest głównie ograniczona do kontynuacji badań nad galaniną i jej analogów, zapoczątkowanych podczas wykonywania pracy doktorskiej. Początkowo dr Ruczyński brał udział, jako wykonawca, w badaniach prowadzonych w ramach grantów uzyskanych przez jego promotora prof. Piotra Rekowski, potem również dołączał do prac badawczych kierowanych przez innych profesorów UG (Johannes Antonius Bluijssen, Piotr Mucha). Na własne projekty nie uzyskał żadnego zewnętrznego grantu (np. z NCN), kierował tylko grantami wewnętrznymi uzyskanymi z UG.

Jednak ilość publikacji i impakt faktory czasopism, w których dr Ruczyński publikuje, świadczą, że jest on aktywnym badaczem na polu syntezy i badań farmakologicznych galaniny i transportanu.

Niestety brakuje w karierze naukowej dr. Ruczyńskiego odbycia podoktorskiego stażu naukowego. Mam nadzieję, że przy obecnych możliwościach uzyskania dofinansowania na wyjazdy (np. Nava) dr Ruczyński wyjedzie na staż naukowy, który umożliwi mu na rozszerzenie jego zainteresowań naukowych.

3. Ocena osiągnięcia naukowego

3.1. *Ocena zgodności z wymogami formalnymi*

Jako podstawę postępowania habilitacyjnego dr Ruczyński przedstawił 12 prac (11 oryginalnych i 1 pracę przeglądową), opublikowanych w czasopismach o zasięgu międzynarodowym w latach 2005-2019. Impakt faktor prac zaliczonych do cyklu habilitacyjnego wynosi około 29,68 i publikacje te były cytowane 71 razy (bez autocytowań). Są to współautorskie prace opublikowane w: *Pharmacol Res*, *J Physiol Pharmacol*, *J Pept Sci*, *Protein Peptide Lett*, *Folia Histochem Cytobiol*, *Folia Histochem Cytobiol*, *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, *Bioconjugate Chemistry*, *Sci Rep* (zakres IF tych czasopism wynosi 4,4-1,6). W siedmiu z tych publikacji dr Piotr Ruczyński był autorem korespondującym. Oświadczenia habilitanta rzetelnie przedstawiające jego wkład w poszczególne publikacje i oświadczenia poszczególnych współautorów opisujące charakter ich udziału nie pozostawiają wątpliwości dotyczących rzeczywistego wkładu dr. Ruczyńskiego w oceniane publikacje. Z opisów tych wynika, że dr Ruczyński odgrywał dużą rolę na etapie planowania badań, jak również na etapie ich wykonywania, opracowywania wyników, pisania publikacji i większości z tych prac prowadzenia korespondencji z redaktorami czasopism.

3.2 *Zakres i wartość merytoryczna*

Tematyka wszystkich publikacji dr. Ruczyńskiego wchodzących w cykl prac „osiągnięcia naukowego” jest związana z projektowaniem, syntezą oraz badaniami właściwości farmakologicznych wybranych analogów *N*-końcowego fragmentu 1-15 neuropeptydu galaniny oraz jego hybrydowych analogów z innymi biologicznie czynnymi peptydami, ze szczególnym uwzględnieniem transportanu oraz jego koniugatów.

Ponieważ Galanina wykazuje bardzo szeroki zakres aktywności biologicznych, dlatego dla lepszego poznania efektów fizjologicznych (i potencjalnie opracowania nowych terapii chorób i zaburzeń wywoływanych jej aktywnością) niezmiernie istotne było otrzymanie analogów galaniny wykazujących selektywne właściwości agonistyczne lub antagonistyczne w stosunku do receptorów

Gal i to stanowiło pierwszą część badań (publikacje H1-H5). Druga część badań dotyczyła syntezy analogów oraz koniugatów (kowalencyjnych lub niekowalencyjnych) z innymi biologicznie aktywnymi cząsteczkami „transportanu”, który jest analogiem Gal, ale wykazującym odmienną aktywność, ponieważ posiada właściwości penetrujące, umożliwiające transport różnego rodzaju cząsteczek do wnętrza komórek.

We wszystkich pracach habilitant poza częścią typowo chemiczną (planowanie, synteza i analiza analogów Gal) poddawał analizie wyniki farmakologiczne *in vitro*, otrzymane we współpracy z innymi grupami badawczymi - zespołem prof. Jacka Petruszewicza/prof. Ivana Kocić z Katedry Farmakologii Akademii Medycznej w Gdańsku i Laboratorium Endokrynologicznym Instytutu Położnictwa i Chorób Kobiety Akademii Medycznej w Gdańsku, kierowanym przez prof. Czesława Wójcikowskiego. Badania te obejmowały pomiary kurczliwości mięśni gładkich z dna żołądka lub jelita czczego i okrężnicy szczura, a także badania na indukowane glukozą wydzielanie insuliny z izolowanych szczurzych wysp Langerhansa.

Przeprowadzone przez dr. Ruczyńskiego badania określiły bliżej rolę niektórych reszt aminokwasowych w oddziaływaniu z receptorami Gal. Jeden z otrzymanych analogów ([Asi14]Gal(1-15)-NH₂) wykazuje silnie agonistyczną aktywność w mięśniach gładkich żołądka szczura, zaś w trzustce aktywność insulinotropową oraz antagonistyczną w stosunku do Gal.

Dodatkowym zagadnieniem w przedstawianym osiągnięciu dr. Ruczyńskiego są badania dotyczące tworzenia się aspatimidu (Asi) przy zastosowaniu w syntezie prowadzonej wg. techniki Fmoc, pochodnej Asp(Dmab). Jest to bardzo interesujący wątek chemiczny badań dr. Ruczyńskiego, a wyniki tych badań mogą być bardzo przydatne dla innych chemików peptydowców.

Niezwykle ciekawe badania dr. Ruczyńskiego dotyczą projektowania i syntezy analogów transportanu. Dwa z otrzymanych analogów (TP i TP10) mają zdolność transportowania do wnętrza komórek nowotworowych nie tylko dużych cząsteczek takich jak białka (np. streptawidyna), ale również względnie małych cząsteczek (np. siRNA) w celu wywołania efektu terapeutycznego, bez naruszenia integralności błony komórkowej i niekorzystnego wpływu na przeżywalność komórek. Wyniki szczegółowych badań TP10 wykazały, że w niekowalencyjnym kompleksie z cPt związek ten wzmacnia przeciwnowotworową aktywność cPt względem komórek nowotworowych. Inne badania kowalencyjnego koniugatu TP10 z dopaminą wskazały, że związek ten pokonuje barierę krew-mózg, a także wykazuje aktywność przeciwparkinsonowską (większą niż L-DOPA).

Do otrzymania koniugatów peptydów z innymi cząsteczkami (sondami fluorescencyjnymi, np. TAMRA oraz związkami biologicznie czynnymi, np. Van, DA, PNA) dr Ruczyński stosował popularną metodą „click chemistry”.

Ostatnia zakres badań wchodzący w cykl osiągnięcia dotyczy kowalencyjnych koniugatów TP10 z wankomycyną charakteryzujące się większą aktywnością przeciwbakteryjną niż Van, zwłaszcza względem szczepów MRSA (metycyliny-opornych). Ponieważ związki te ze względu na zdolność do pokonywania bariery krew-mózg mogą znaleźć zastosowanie w terapii zakażeń ośrodkowego układu nerwowego, to dokonano zgłoszenia patentowego (P.428782).

Podsumowując, omówione powyżej prace dr. Jarosława Ruczyńskiego przedstawione jako osiągnięcie naukowe w celu uzyskania stopnia doktora habilitowanego wniosły oryginalny i ważny wkład w rozwój badań w zakresie poszukiwań analogów galaniny i transportanu, wykazały jego umiejętność współpracy z wieloma grupami badawczymi, a wyniki tych prac mogą mieć, co ważne, również znaczenie aplikacyjne.

Charakterystyka dorobku dydaktycznego

Dr Ruczyński jest pracownikiem dydaktycznym na Wydziale Chemii UG, co oczywiście jest związane z pracami nad opracowaniem programu zajęć i prowadzeniem licznych zajęć dydaktycznych, zarówno wykładów, jak i ćwiczeń audytoryjnych lub laboratoryjnych. Dr Ruczyński brał udział w opracowaniu programu zajęć i materiałów dydaktycznych do licznych wykładów, ćwiczeń audytoryjnych i laboratoryjnych, m. in. z *Chemii polimerów, Syntezy związków biologicznie czynnych, Właściwości fizykochemiczne aminokwasów i ich pochodnych, Analizy chemicznej związków biologicznie czynnych, Analizy chemicznej biomolekuł*, dla studentów Chemii i Ochrony Środowiska. Prowadził wykład i ćwiczenia laboratoryjne z *Analizy chemicznej związków biologicznie czynnych, Analizy biomedycznej*, ćwiczenia laboratoryjne z *Biochemii*, ćwiczenia audytoryjne i laboratoryjne z *Analizy chemicznej biomolekuł* dla różnych kierunkach prowadzonych na Wydziale Chemii UG.

Dr Ruczyński był do tej pory opiekunem 7 prac licencjackich i 13 prac magisterskich zrealizowanych na Wydziale Chemii UG. Pełnił też rolę opiekuna naukowego w 5 pracach doktorskich: Aleksandry Napiórkowskiej, Mariol Olkowicz, Moniki Wojciechowskiej, Magdaleny Alenowicz. Natomiast w 2018 r. została obroniona praca doktorska, w której dr Ruczyński był promotorem pomocniczym (dr Agnieszka Kozłowska, tytuł pracy: *Synteza koniugatów transportanu 10 z cząsteczkami o działaniu biologicznym*).

Inną i bardzo docenianą aktywnością w peptydowym środowisku naukowym dr. Ruczyńskiego jest pełnienie przez niego od 2005 r. roli edytora stron internetowych Polskiej Społeczności Peptydowej (<https://www.ppc.univ.gda.pl>), a od 2014 r. edytora stron internetowych Europejskiego Towarzystwa Peptydowego (<https://www.eurpepsoc.com>). Prof. David Andreu, przewodniczący EPS, niezwykle docenia pracę dr. Ruczyńskiego na rzecz Europejskiej Społeczności Peptydowej i przesłał, załączony w dokumentacji, list ze swoją opinią.

Wniosek końcowy

Dorobek naukowy dr. Jarosława Ruczyńskiego: ilość publikacji, jakość czasopism, w których dr Ruczyński publikuje, świadczą o dobrym przygotowaniu habilitanta do prowadzenia samodzielnej pracy naukowej.

Na podstawie analizy cyklu prac przedstawionego jako osiągnięcie naukowe w postępowaniu habilitacyjnym i analizy jego całego dorobku naukowego stwierdzam, że dr Jarosław Ruczyński spełnia wszystkie warunki określone w Ustawie o Stopniach i Tytule Naukowym i wnioskuję o nadanie mu stopnia doktora habilitowanego zgodnie z trybem przewidzianym w art. 18a ustawy z dnia 14 marca 2003 r. i późniejszymi zmianami (Dziennik Ustaw z 2017 r, poz. 1789) o zmianie ustawy „Prawo o szkolnictwie wyższym, ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki oraz o zmianie innych ustaw”.

J. Misicki