



Katedra i Zakład Syntezy i Technologii Chemicznej Środków
Lecznicych z Pracownia Modelowania Komputerowego

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



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

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

Prof. dr hab. n. farm. Dariusz Matosiuk
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

OCENA

osiągnięcia naukowego zatytułowanego „Nowe kierunki poszukiwania efektywnej terapii schorzeń OUN opartej na modulacji funkcji receptorów GABA-A.” oraz dorobku naukowo-dydaktycznego i organizacyjnego w postępowaniu o stopień doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

dr Moniki MARCINKOWSKIEJ
z Zakładu Chemii Leków, Wydziału Farmaceutycznego, Collegium Medicum,
Uniwersytet Jagielloński w Krakowie.

Przedstawiona do recenzji rozprawa habilitacyjna oparta jest na sześciu opublikowanych w latach 2016-2023 publikacjach (po jednej 2016, 2017 i 2020, trzy w roku 2023), o łącznym współczynniku IF równym 31.79 (720 punktów z listy A MEN. Publikacje stanowią zwarty cykl opisujący syntezę biblioteki nowych ligandów receptora GABA A oraz hybrydowych ligandów tego receptora i receptora serotoninowego 5-HT₆, badanie powinowactwa do głównych celi białkowych, oraz badania *in vitro* i *in vivo* dla określenia potencjału terapeutycznego nowych pochodnych. Warto zaznaczyć, że publikacje te uzyskały już 44 cytowania w literaturze naukowej. We wszystkich publikacjach dr Marcinkowska jest autorem korespondencyjnym oraz autorem wiodącym (w pięciu pierwszym a w jednej drugim).

Specjalistyczne badania przedstawione w publikacjach wykonane były w Zakładzie Chemii Leków przy wsparciu Katedry Farmakologii (Pracownia Badań Receptorowych, Zakład Radioligandów), Zakładu Biochemii Farmaceutycznej, Katedry i Zakładu Farmakodynamiki, Zakładu Farmacji Klinicznej, Katedry

Technologii Postaci Leku i Biofarmacji oraz Katedry Chemii Farmaceutycznej, Wydziału Farmaceutycznego, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, a także z pomocą Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego i Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie.

Badania stanowiące podstawę osiągnięcia głównego wykonano w ramach grantów zewnętrznych, w których dr Marcinkowska pełniła rolę kierownika projektu – Inter FNP (31/UD/SKILLS/2015) oraz Sonata Bis NCN (2018/30/E/NZ7/00247), a także grantów wewnętrznych na działalność statutową UJCM (K/ZDS/005536, K/ZDS/007216 i N42/DBS/000307).

Zaangażowanie innych jednostek w ramach macierzystej uczelni jak i spoza niej wskazuje na umiejętność tworzenia zintegrowanych zespołów badawczych w celu realizacji projektów badawczych, w których dr Marcinkowska pełni rolę lidera. Wymaga to odpowiedniego planowania badań, szczególnie kooperacyjnych pod względem logistycznym i czasowym. Jak widać dr Marcinkowska potrafiła wywiązać się z nich wzorowo.

W sumie (uwzględniając również cykl habilitacyjny) dr Marcinkowska jest autorką 36 publikacji (31 oryginalnych i 5 poglądowych) w impaktowanych czasopismach naukowych o zasięgu krajowym i międzynarodowym (3 w czasopismach bez impaktu), w tym 4 przed doktoratem oraz 32 po doktoracie. Sumaryczna wartość indeksu IF wynosi 135.669 (2075 punktów MEN). Ilość cytowań wszystkich publikacji wynosi 579 (bez podania źródła) a indeks Hirsch'a odpowiednio 15 (także bez podania źródła). Jest również autorką czterech rozdziałów w monografiach. Według platformy Scopus dr Marcinkowska wraz z dorobkiem jako M. Jagodzińska (nazwisko panieńskie, dorobek przed doktoratem) jest autorką 40 cytowanych publikacji. Ilość cytowań to 661 a indeks Hirsch'a to 15. Dr Marcinkowska jest także współautorem czterech polskich i pięciu światowych zgłoszeń patentowych oraz trzech udzielonych światowych patentów (odpowiednio na 5, 3 i 14 krajów/obszarów).

Osiągnięcie naukowe będące podstawą do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego jest monotematyczne i obejmuje badanie roli szlaku GABA-A w zaburzeniach psychotycznych, ze szczególnym uwzględnieniem schizofrenii i depresji. Strukturalnie badane pochodne były analogami Zolpidemu. Jak to określa habilitantka **najważniejszym jej osiągnięciem jest potwierdzenie, że Zolpidem wykazuje wyraźny profil przeciwpsychotyczny w zwierzęcych modelach psychoz nie wywołując jednocześnie sedacji.** Nieselektywne benzodiazepiny także mające wpływ na szlak GABA-A takiego efektu nie wywołują. **Sugeruje to iż modulacja subpopulacji receptorów α_1 -GABA-A może mieć decydujący wpływ na selektywność i efektywność analogów Zolpidemu w leczeniu schizofrenii. Dane te i konkluzje były pierwszymi tego rodzaju doniesieniami na świecie.** W kolejnych pracach habilitantka przedstawiła opracowany przez nią wydajny sposób otrzymywania analogów Zolpidemu stymulowany mikrofalami oraz badania bioizosterów Zolpidemu z grupy pochodnych benzimidazolu i innych układów skondensowanych. Zaproponowana przez habilitantkę metoda otrzymywania analogów Zolpidemu jest „ekologiczna” a wykorzystanie aktywacji mikrofalami

znacząco podnosiło wydajność reakcji. Ostatnie dwie prace obejmowały badania hybrydowych pochodnych o dwukierunkowym powinowactwie – GABA-A i 5-HT₆ i działaniu przeciwdepresyjnym i przeciwzapalnym. Najważniejszym elementem strukturalnych w badanych pochodnych był układ niesymetrycznie podstawionej piperazyny.

Znaczący wpływ osiągnięcia na rozwój dyscypliny nauki farmaceutyczne habilitantka ocenia na trzech poziomach. **Na poziomie farmakologicznym** jest to określenie, że receptory α_1 -GABA-A są potencjalnymi nowymi celami molekularnymi w poszukiwaniu atypowych związków antypsychotycznych, a hybrydowo (GABA-A/5-HT₆) działające ligandy stanowią istotny wkład w rozwój psychoneuroimmunologii wytyczając nowe kierunki poszukiwania terapii depresji przebiegającej z komponentą immunologiczną. **Na poziomie molekularnym** badania poszerzyły wiedzę o punktach uchwytu nowych związków w receptorze GABA-A, definiując miejsce allosteryczne istotnie różnicujące efekty terapeutyczne. **Na poziomie metodycznym** najistotniejsze jest opracowanie nowoczesnej metody syntezy Zolpidemu i jego analogów z wykorzystaniem zasad „Zielonej Chemii”.

Habilitantka 40 razy prezentowała wyniki swoich badań na zjazdach krajowych i międzynarodowych głównie w formie posterów. Przedstawiła też 8 komunikatów ustnych w tym 1 jako wykład na zaproszenie. Jej wystąpienia i prezentacje były nagradzane trzykrotnie.

Doświadczenie poza macierzystym Zakładem zdobyła podczas krótko- i długoterminowych staży naukowych. Pierwszym był 6-miesięczny staż w ramach programu Erasmus/Socrates w grupie badawczej prof. R. Liskampa na Uniwersytecie w Utrechcie. Zwieńczeniem stażu była praca magisterska. Jednak najważniejszym ze staży był udział w projekcie HPRN-CT-2002; 00181 realizowanym w ramach 6-miesięcznego stypendium Marie Curie dla młodych naukowców (Early Stage Researcher) finansowanego z europejskiego programu badawczego RTN FPVI na Politechnice w Mediolanie. Staż został przedłużony o studia doktoranckie w grupie prof. Zandy i zakończony obroną doktoratu w roku 2009. Doktorat dotyczył **syntezy fluorowanych pochodnych organicznych o spodziewanej aktywności biologicznej oraz synteza analogów tubulizyny U**. Wyniki osiągnięte w trakcie realizacji doktoratu **stanowią istotny wkład w rozwój chemii związków fluorowych oraz analogów związków naturalnych o działaniu biologicznym**. Jedną z publikacji dotyczącą bioizosteryzmu grupy –CF₃ od roku 2008 uzyskała ok. 100 cytowań. W ramach studiów doktoranckich odbyła kolejny staż (04-07.2007) w ramach stypendium wyjazdowego „visiting scholarship” w grupie prof. S. Fustero na Uniwersytecie w Walencji. Wynikiem każdego ze staży były publikacje naukowe lub inne sposoby upowszechnienia.

Oprócz dwóch głównych tematów badawczych habilitantka podjęła również badania w następujących kierunkach: (i) ligandy wielofunkcyjne receptorów monoaminergicznych w ramach stażu podoktorskiego w grupie prof. M. Kołaczekowskiego z Zakładu Chemii Leków Katedry Chemii Farmaceutycznej CM UJ obejmującego udział w realizacji dwóch projektach wdrożeniowych z udziałem przedstawicieli przemysłu (Adamed); (ii) ligandy wielofunkcyjne o potencjalnych właściwościach prokognitywnych i przeciwpsychotycznych realizowany samodzielnie

w ramach grantu NCN SONATA 8 (2014); (iii) ligandy wielofunkcyjne hamujące działanie receptora serotoniny 5-HT₆ i butyrylocholinoesterazy wspólnie z prof. A. Więckowską z Zakładu Fizykochemicznej Analizy Leków Katedry Chemii Farmaceutycznej CM UJ (granty NCN SONATA oraz Juventus Plus); (iv) selektywne ligandy α 1-GABA-A jako cele terapeutyczne w udarze niedokrwiennym i drżeniu, w ramach grantów „Inter” FNP oraz SONATA Bis 8 NCN realizowanych we współpracy z Instytutem Psychiatrii i Neurologii w Warszawie (prof. P. Mierzejewski), Zakładem Neuropsychofarmakologii Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie (prof. K. Kuter), Uniwersytetem Wsconsin-Milwaukee (prof. J.M.Witkin i prof. J. Cook) oraz Wydziałem Farmacji, uniwersytetu Hacettepe w Ankarze, Turcja (dr S. Sari); (v) ligandy receptorów monoaminergicznych (α _{2B} i 5-HT_{2A}) o aktywności przeciwpłytkowej w ramach grantu SONATA NCN (2014) we współpracy z dr hab. M. Kotańską i dr hab. M. Kubacką z Katedry Farmakodynamiki CM UJ; (vi) suplementacja probiotykami w terapii wybranych jednostek chorobowych; (vii) ligandy receptorów monoaminergicznych wpływających na redukcję masy ciała wspólnie z dr hab. M. Kotańską; (viii) interakcje leków z pożywieniem, żywność funkcjonalna i chemia żywności wspólnie z Zakładem Bromatologii CM UJ (dr hab. P. Paśko).

Do zdobycia doświadczenia zawodowego przyczyniły się również uzyskane przez habilitantkę granty badawcze. Była Kierownikiem w dwóch grantach – jeden NCN (2015-19) i jeden FNP (2015-16), a Wykonawcą w trzech – jeden MNiSW (2013-15), dwa NCN (2012-15, 2010-14). Była także Kierownikiem 6 grantów uczelnianych – działalność statutowa. Obecnie jest Kierownikiem grantu NCN Sonata Bis (2019-24) oraz wykonawcą w dwóch grantach NCN – Opus (2017-23) i Sonata (2019-23). Brała także udział w trzech grantach europejskich – HPRN-CT (2002), LSHC-CT (2003) oraz NCBiR wspólnie z firmą ADAMED (2008-13).

Za osiągnięcia naukowe i inne otrzymywała nagrody lokalne i centralne. Pierwszą nagrodą było wyróżnienie w Wydziałowym konkursie prac magisterskich w roku 2004. Kolejne było stypendium Marie Curie Fellowship RTN w roku 2005. W latach 2013-17 corocznie otrzymywała nagrody Dziekana Wydziału Farmaceutycznego za osiągnięcia naukowe, w latach 2020 i 2021 nagrody Prorektora ds. UJCM za działalność organizacyjną a w roku 2022 nagrodę Prorektora ds. UJCM za działalność dydaktyczną.

Oceniając osiągnięcia pozanaukowe habilitantki chciałbym podkreślić jej działalność dydaktyczno-organizacyjną, a szczególnie zaangażowanie w prowadzenie zajęć laboratoryjnych i seminaryjnych dla studentów na kierunku Farmacja z przedmiotu Chemia Leków. W latach 2020-22 brała udział w opracowaniu modyfikacji programu nauczania przedmiotu w zakresie nowoczesnych technik analitycznych o znaczeniu przemysłowym – badanie rozpuszczalności metodą kinetyczną oraz wykorzystanie metody termodynamicznej w analizie preparatów farmaceutycznych. Od roku 2017 prowadzi wykłady i seminaria w języku angielskim dla studentów anglojęzycznego programu Drug Discovery and Development z przedmiotów Chemistry in Pharmaceutical Sciences, Principles of Medicinal Chemistry, Medicinal Chemistry i Master Project. Była promotorem pomocniczym w dwóch przewodach doktorskich: ukończonym dr Barbary Mordyl (2022) oraz mgr Nikoli Fajkis-Zajączkowskiej (obrona planowana 2023, po pozytywnych recenzjach).

Od roku 2011 była promotorem 12 prac magisterskich na kierunku Farmacja. Sprawowała opiekę naukową nad realizacją trzech studenckich projektów badawczych w Katedrze oraz trójką studentów w ramach wymiany międzynarodowej – Erasmus+ i praktyk wakacyjnych w ramach programu SEP koordynowanego przez Polskie Towarzystwo Studentów Farmacji UJCM.

Wykonała również 17 recenzji artykułów naukowych do renomowanych czasopism naukowych.

Aktywność organizacyjna habilitantki to aktywność na poziomie Collegium Medicum UJ. Była zaangażowana w pisanie wniosków i uczestniczeniu w procedurach przetargowych związanych z zakupem aparatu NMR 500MHz oraz QPatch dla Wydziału Farmaceutycznego. Od roku 2018 była zaangażowana we współtworzenie koncepcji Centrum Rozwoju Terapii Chorób Cywilizacyjnych i Związanych z Wiekami (CDT-CARD). Brała udział w tworzeniu wniosku o wpisanie do Polskiej Mapy Infrastruktury Badawczej a następnie wniosku o dofinansowanie zakupu infrastruktury badawczej. W latach 2017 i 2018 sporządziła prezentacje służące promocji Wydziału Farmaceutycznego. Samodzielnie, z udziałem współpracowników oraz studentów aktywnie działała jako popularyzator nauki publikując artykuły oraz biorąc udział w prezentacjach w ramach sesji specjalnych i konkursów popularyzatorskich.

Biorąc pod uwagę powyższe uważam, że habilitantka posiada dorobek naukowy, który wskazuje na duże doświadczenie i wiedzę w obszarze badawczym dotyczącym nowych ligandów receptorów GABA A oraz 5-HT₆ i ich nowatorskiego zastosowania. Skład monografii wskazuje na samodzielność i skuteczność w wyborze celi badawczych, planowaniu badań oraz analizie uzyskanych wyników przez habilitantkę. Potrafi także pracować z młodzieżą. Spełniła także wymogi ustawowe. Realizowała liczne projekty badawcze zdobywając doświadczenie w projektowaniu i realizacji badań. Badania prowadziła w różnych ośrodkach badawczych, z których najważniejsza jest realizacja doktoratu w ramach studiów doktoranckich na Politechnice w Mediolanie. Niewątpliwie znaczne już doświadczenie, duża wiedza ogólna i umiejętność jej przekazania predestynują habilitantkę do samodzielnej pracy i uzyskania stopnia doktora habilitowanego nauk farmaceutycznych. Osiągnięcia naukowe o bardzo dużym znaczeniu dla rozwoju dyscypliny nauki farmaceutyczne realizowane w więcej niż jednej jednostce badawczej w tym szczególnie za granicą spełniają wymogi art. 267 ust. 2 pkt. 2 lit. b, art. 219 ust.1 pkt. 2 i art. 219 ust. 1 pkt. 3 ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. Wnoszę więc do Rady Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne Wydziału Farmacji, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie o dopuszczenie doktor Moniki MARCINKOWSKIEJ do dalszych etapów postępowania w przewodzie habilitacyjnym.

Prof. dr hab. Dariusz Matosiuk

Lublin, dn. 31.07.2021