

Gdańsk, 07.09.2023 r.

OCENA

osiągnięcia naukowego zatytułowanego „Nowe kierunki poszukiwania efektywnej terapii schorzeń OUN opartej na modulacji funkcji receptorów GAB-A” oraz dorobku naukowego, działalności dydaktycznej i organizacyjnej Pani dr Moniki Marcinkowskiej, adiunkta w Katedrze Chemii Farmaceutycznej, Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Jagiellońskiego - Collegium Medicum w Krakowie, w związku z postępowaniem o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego

1. Dane o Habilitantce

Pani dr Monika Marcinkowska jest absolwentką Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Jagiellońskiego, który ukończyła w 2004 r., uzyskując tytuł zawodowy magistra farmacji. Pracę magisterską pt.: „Synteza alkenowych dipeptydosulfonamidowych izosterów biologicznych” wykonała w Katedrze Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych WF UJ we współpracy z Department od Medicinal Chemistry (Utrecht University, Holandia) w ramach stypendium Erasmus/Sokrates. Po ukończeniu studiów uzyskała półroczne stypendium Marii Curie dla młodych naukowców i we współpracy z zespołem prof. Mateo Zandy realizowała projekt „Selective Fluorinated Inhibitors of Matrix Metalloproteinases 3 and 9- FLUOR MMPI” na Politechnice w Mediolanie. Zaraz potem rozpoczęła studia doktoranckie, które również realizowała na Politechnice w Mediolanie (2006-2009), gdzie w rezultacie uzyskała stopień naukowy doktora chemii przemysłowej i inżynierii chemicznej. W międzyczasie odbyła czteromiesięczny staż w ramach stypendium „visiting scholarship” na Uniwersytecie w Walencji w grupie prof. Fustero. W latach 2009 - 2011 odbyła staż podoktorski w Katedrze Chemii Farmaceutycznej na Wydziale Farmaceutycznym UJ w zespole kierowanym przez prof. Kołaczkowskiego. Od 2011 roku jest tam zatrudniona na stanowisku adiunkta.

2. Ocena osiągnięcia naukowego przedstawionego w formie cyklu powiązanych tematycznie publikacji

Na osiągnięcie naukowe dr Moniki Marcinkowskiej zatytułowane „Nowe kierunki poszukiwania efektywnej terapii schorzeń OUN opartej na modulacji funkcji receptorów GAB-A” składa się 6 prac oryginalnych o sumarycznym współczynniku oddziaływania równym 31,79 (720 pkt. MNiSW). Wszystkie prace ukazały się w latach 2016 - 2023 i są efektem pracy w zespole prof. Kołaczkowskiego. Dr Marcinkowska jest pierwszym autorem i autorem korespondencyjnym w 5 pracach a w 1 pracy jest autorem korespondencyjnym. Zgodnie z przedstawionym wkładem merytorycznym Habilitantka brała udział w opracowywaniu koncepcyjnym prac, projektowaniu i syntezie związków oraz potwierdzaniu ich tożsamości jak również wykonaniu badań struktura-aktywność. Ponadto jej wkład polegał na koordynowaniu badań biologicznych, analizie uzyskanych wyników i przygotowaniu manuskryptów. Warto podkreślić, że Habilitantka zapewniła finansowanie badań zdobywając granty Narodowego Centrum Nauki oraz Fundacji na rzecz Nauki Polskiej. Przedstawiony wkład jest adekwatny do pozycji na liście autorów i wskazuje na duże zaangażowanie dr Marcinkowskiej w powstawanie tych prac. Charakter udziału pozostałych współautorów jest potwierdzony stosownymi oświadczeniami.

Elementem wspólnym cyklu prac jest poszukiwanie efektywnych metod farmakoterapii zaburzeń psychicznych opierających się na modulacji aktywności receptorów GABA-A. Uważa się, że receptory te mogą być zaangażowane w etiologię różnych chorób psychicznych, jak np.: zaburzenia lękowe, schizofrenia czy depresja. Habilitantka za cel postawiła sobie otrzymanie biblioteki zróżnicowanych strukturalnie ligandów GABA-A, które potencjalnie wykazywałyby aktywność terapeutyczną w schizofrenii i depresji. Zaplanowane badania miały charakter interdyscyplinarny i wymagały od Kandydatki nawiązania wielu współprac z innymi jednostkami naukowymi, których efektem są liczne publikacje naukowe w czasopiśmie wysokopunktowanych. Częsteczką wyjściową był zolpidem, niebenzodiazepinowy lek nasenny. W badaniach na zwierzętach udowodniono, że wykazuje działanie przeciwpyschotyczne nie wywołując sedacji w dawkach aktywnych. Ze względu na krótki okres półtrwania zolpidem jest nieodpowiedni do przewlekłej terapii schizofrenii, dlatego Habilitantka podjęła się opracowania jego bliskich

analogów strukturalnych, które cechowałyby się stabilnością metaboliczną i dłuższym czasem działania (praca H1). Zachowano układ farmakoforowy 2-fenylo-imidazo-[1,2 alfa]-pirydyny a wrażliwy na rozkład układ grup metylowych zastąpiono atomem fluoru bądź grupami trifluorometylowymi. Otrzymaną grupę związków poddano ocenie powinowactwa do receptora GABA-A a następnie na tej podstawie przeprowadzono analizę zależności struktura-aktywność. Wytypowane w pierwszym etapie najaktywniejsze cząsteczki poddano badaniom stabilności metabolicznej oraz ocenie hepatotoksyczności. Najbardziej obiecujący związek zakwalifikowano do badań behawioralnych *in vivo* gdzie stwierdzono wydłużenie efektu terapeutycznego w porównaniu do cząsteczki macierzystej - zolpidemu.

W pracy H2, Kandydatka zachowując szkielet ligandów opisanych w pracy H1, postanowiła zbadać wpływ zmiany kierunku podstawienia wiązania amidowego modyfikując ugrupowanie dimetyloamidowe i wprowadzając w jego miejsce grupę podstawników alkiloamidowych. Cząsteczki wykazujące cechy pozytywnych allosterycznych modulatorów receptorów GABA-A poddano ocenie stabilności metabolicznej by ostatecznie wyselekcjonować jeden związek do badań *in vivo* w celu oceny aktywności przeciwpsychotycznej. Po podaniu dożołądkowym stwierdzono hamowanie hiperlokomocji w dawce 10mg/kg. Świadczy to o korzystnym efekcie farmakologicznym i co nie mniej ważne, o odpowiedniej biodostępności.

W trzeciej w kolejności opisanej w autoreferacie pracy H3, Habilitantka przedstawiła ciekawą koncepcję wykorzystania mikrofal do syntezy zolpidemu i wybranych jego analogów. Energia mikrofal zastosowana w syntezie organicznej niesie szereg korzyści tj.: redukcja ilości zużywanych rozpuszczalników, substratów oraz znaczne skrócenie czasu reakcji czy zwiększenie wydajności reakcji. Zolpidem i jego fluorowane strukturalne analogi otrzymano na drodze trój etapowej syntezy mikrofalowej, która pozwoliła skrócić czas reakcji z 36 h do 2,25 h co jest rezultatem zasługującym na podkreślenie. Dodatkowo dr Marcinkowska poprawiła rozpuszczalność zolpidemu otrzymując jego sól z kwasem winowym.

Kontynuację badań nad poszukiwaniem nowych ligandów receptora GABA-A Habilitantka opisała w pracy H4. Tym razem jako szkielet wykorzystano 2-fenylo-1*H*-benzo[*d*]imidazolu, który posiada cechy farmakoforowe ligandów GABA-A.

Wyprowadzony bioizosteryczny układ 2-(4-fluorofenylo)-1*H*-benz[*d*]imidazolu modyfikowano by ostatecznie otrzymać bibliotekę zróżnicowanych strukturalnie 21 analogów. Badania właściwości fizykochemicznych i biologicznych pozwoliły zidentyfikować nowe chemotypy wykazujące cechy pozytywnych allosterycznych modulatorów receptora GABA-A oraz ustalić zależność struktura - aktywność i wymagania strukturalne warunkujące powinowactwo do tego receptora. Opracowane nowe cząsteczki mogą stanowić punkt wyjścia do dalszego projektowania związków o potencjalnym znaczeniu leczniczym.

W ostatnich dwóch pracach z cyklu publikacji (H5, H6) zespół badawczy z dr Marcinkowską w składzie zajął się opracowaniem cząsteczek o działaniu zarówno przeciwdepresyjnym jak i przeciwzapalnym. Opracowano hybrydowe cząsteczki modulujące funkcję receptora GABA-A oraz 5-HT6. Za zapewnienie oddziaływania z tym ostatnim i za działanie przeciwdepresyjne odpowiadały pochodne 4-(piperazyno-1-yl)-1*H*-indolu oraz pochodne zawierające fragmenty benzytowe. Działanie przeciwzapalne oparto na obecności w hybrydzie cząsteczki GABA. Podobnie jak w poprzednich pracach związki poddano ocenie powinowactwa do docelowych receptorów i wyłoniono dwie cząsteczki wiodące, które następnie oceniono pod względem rozpuszczalności, stabilności metabolicznej czy zdolności do penetracji błony biologicznej. W badaniach *in vivo* oceniono aktywność przeciwdepresyjną wykonując test Porsolta. Przeprowadzone badania pozwoliły zaobserwować nasiloną w stosunku do selektywnych ligandów aktywność przeciwdepresyjną i przeciwzapalną.

Podsumowując, z całym przekonaniem uważam, że osiągnięcie naukowe dr Moniki Marcinkowskiej pt.: „Nowe kierunki poszukiwania efektywnej terapii schorzeń OUN opartej na modulacji funkcji receptorów GAB-A” jest spójne tematycznie, posiada niewątpliwe cechy nowości naukowej i wskazuje na istotny rozwój zawodowy Habilitantki predysponujący do samodzielnej pracy naukowej. Należy dodatkowo podkreślić, że przedstawione przez Habilitantkę prace cechuje wysoki poziom merytoryczny. Postawione cele naukowe zostały w mojej ocenie zrealizowane prawidłowo, a Kandydatka w swoich badaniach wykorzystwała szereg wysoce specjalistycznych technik badawczych, wykazując tym samym wysoki poziom warsztatu badawczego.

3. Ocena pozostałego dorobku naukowego

Pozostały dorobek naukowy Habilitantki obejmuje: 36 publikacji pełnotekstowych (32 po doktoracie, IF 127,251) oraz 40 doniesień zjazdowych na konferencjach krajowych i międzynarodowych, 5 zgłoszeń patentowych oraz 3 patenty. Przed doktoratem Habilitantka była współautorem 4 prac o współczynniku oddziaływania 8,418 (68 pkt. MNiSW). Za dorobek naukowy Pani dr Monika Marcinkowska uzyskała łącznie 2075 punktów MNiSW, o sumarycznym współczynniku oddziaływania, potwierdzonym przez Bibliotekę Medyczną UJCM, 135,669. Przedstawione dane bibliometryczne wskazują na imponujący rozwój naukowy Pani dr Moniki Marcinkowskiej po uzyskaniu stopnia doktora.

Dr Marcinkowska współpracowała z sektorem gospodarczym (firma Adamed) w zakresie opracowania innowacyjnego leku stosowanego w terapii schorzeń ośrodkowego układu nerwowego oraz opracowania nowych kandydatów na leki w terapii demencji.

Habilitantka skutecznie pozyskuje środki na badania ze źródeł zewnętrznych. Była kierownikiem dwóch zakończonych już projektów finansowanych z NCN i FNP. Jest kierownikiem projektu finansowanego przez NCN SonataBis.

Dr Marcinkowska jest współautorką 5 zgłoszeń patentowych opublikowanych w Rejestrze Patentowym Europejskiego Urzędu Patentowego oraz 4 opublikowanych w Biuletynie Urzędu Patentowego RP. Jest współautorką 3 patentów międzynarodowych.

Ocena działalności dydaktycznej i organizacyjnej

Dr Monika Marcinkowska od 2011 roku prowadzi zajęcia ze studentami Wydziału Farmaceutycznego UJCM z przedmiotu chemia leków. Zajęcia te obejmują seminaria oraz ćwiczenia laboratoryjne. W latach 2020-2022 brała udział w modyfikacji struktury w/w zajęć gdzie była odpowiedzialna za opracowanie nowej koncepcji ćwiczeń praktycznych obejmujących nowoczesne techniki analityczne stosowane obecnie w przemyśle farmaceutycznym. Od 2017 roku prowadzi dla studentów anglojęzycznego kierunku Drug discovery and development wykłady i seminaria z przedmiotów Chemisty in Pharmaceutical

Sciences, Principles of Medicinal Chemistry, Medicinal Chemistry oraz Master project. Była opiekunem/promotorem 12 prac magisterskich studentów Wydziału Farmaceutycznego UJCM jak też promotorem pomocniczym w dwóch przewodach doktorskich. Brała udział w licznych kursach i szkoleniach mających na celu rozwój kompetencji dydaktycznych, m.in.: „Zaawansowane techniki edukacyjne w naukach medycznych”, „Kurs trenerów nauki” czy „Myślenie wizualne”. Habilitantka wykazuje się również działalnością organizacyjną na rzecz Uczelni, która polega głównie na udziale w przygotowywaniu wniosków o uzyskanie finansowania na zakup aparatury naukowo-badawczej. Oprócz tego angażuje się też w działalność popularyzującą naukę poprzez artykuły i prezentacje popularnonaukowe.

Wniosek końcowy

Z dużą przyjemnością i uznaniem zapoznałam się z dorobkiem naukowym Pani dr Moniki Marcinkowskiej. Analizując przebieg jej kariery naukowej na pierwszy plan wysuwa się pracowitość, determinacja, rzetelność i konsekwencja. Wartość naukowa i aplikacyjna Jej badań jest niezaprzeczalna, a Jej osiągnięcia naukowe, w tym 1 cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych pt.: „Nowe kierunki poszukiwania efektywnej terapii schorzeń OUN opartej na modulacji funkcji receptorów GAB-A” opublikowanych w czasopiśmie naukowych, które w roku opublikowania w ostatecznej formie były ujęte w wykazie sporządzonym zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 ust. 2 pkt 2 lit. b ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, spełniają warunki określone w art. 219 ust. 1 pkt 2 ww. ustawy.

Biorąc pod uwagę dorobek publikacyjny oraz parametry bibliometryczne, udział w krajowych i zagranicznych projektach badawczych, liczne staże zagraniczne a także działalność dydaktyczną i organizacyjną stwierdzam, że Kandydatka wykazuje się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej jednostce, spełniając tym samym

warunki określone w art. 219 ust.1 pkt 3 ww ustawy. W związku z powyższym wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne UJ o dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

Dr hab. n. farm. Katarzyna Greber

Gdański Uniwersytet Medyczny