



Poznań, 06.09.2023 r.

RECENZJA

całości kształtu dorobku naukowego, osiągnięć wynikających z ustawy oraz działalności dydaktycznej i organizacyjnej doktor Moniki Marcinkowskiej przygotowana na potrzeby postępowania habilitacyjnego

1. Dane osobowe oraz rozwój naukowy i zawodowy

Pani doktor Monika Marcinkowska ukończyła kierunek farmacja na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Jagiellońskiego – Collegium Medicum (UJCM), uzyskując stopień magistra farmacji w 2004 r. Pracę magisterską pt. *Synteza alkenowych dipeptydosulfonamidowych izosterów biologicznych* zrealizowała w Katedrze Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych. W 2009 r. uzyskała stopień doktora chemii przemysłowej i inżynierii chemicznej, na podstawie wyróżnionej pracy doktorskiej pt. *Synthesis and Evaluation of Novel Anti-Angiogenic Compounds*, którą zrealizowała w Department of Chemistry, Materials and Chemical Engineering, Politecnico di Milano, w Mediolanie we Włoszech. Ponadto Habilitantka była stypendystką Erasmus/Socrates w Department of Medicinal Chemistry, Utrecht University w Holandii w okresie od marca 2004 r. do lipca 2004 r. Następnie od czerwca 2005 r. do grudnia 2008 r. przebywała w Department of Chemistry, Materials and Chemical Engineering, Politecnico di Milano we Włoszech, początkowo jako stypendysta Marie Curie, a następnie doktorant. Dodatkowo, w okresie od kwietnia do lipca 2007 r. była stypendystką w Department of Organic Chemistry, University of Valencia w Walencji w Hiszpanii. Staż podoktorski odbyła w grupie prof. dr hab. Marcina Kołaczekowskiego w Katedrze Chemii Farmaceutycznej na Wydziale Farmaceutycznym UJ CM, gdzie po zatrudnieniu na stanowisku adiunkta w listopadzie 2011 r. pracuje do chwili obecnej.

2. Dorobek naukowy

Łączny dorobek naukowy doktor Moniki Marcinkowskiej to 43 publikacje naukowe, w tym 36 prac oryginalnych, 7 prac poglądowych oraz 2 rozdziały w monografiach anglojęzycznych. W 12 z tych prac Habilitantka jest pierwszym autorem, a w 10 pierwszym i korespondencyjnym. Ponadto jest autorem lub współautorem 40 doniesień zjazdowych na konferencjach międzynarodowych i krajowych. Jest również współtwórcą 5 zgłoszeń patentowych i 3 udzielonych patentów. Sumaryczny współczynnik oddziaływania IF publikacji recenzowanych wynosi 167,459, co przekłada się na 2635 pkt. MEiN. Liczba cytowań prac wynosi 579 (bez autocytowań 522), a Indeks Hirscha 15 na dzień 25.04.2023 r.

Przed uzyskaniem stopnia doktora Habilitantka opublikowała 4 prace z sumarycznym współczynnikiem IF 8,418 w *Bioorg Med Chem Lett*, *Tetrahedron*, *ChemMedChem* i *Chemistry Today* oraz dwa współautorskie rozdziały w monografiach wydawnictw Wiley i ACS Publications Division and Oxford University Press. Do dorobku Habilitantki należy zaliczyć także po jednym wystąpieniu ustnym i posterowym na konferencjach naukowych. Działalność naukowa Pani Doktor w tym okresie była skoncentrowana na metodologii syntezy organicznej w zakresie otrzymywania układów bioizosterycznych oraz wieloetapowej preparatyce cząsteczek biologicznie aktywnych. Podczas sześciomiesięcznego stażu w Department of Medicinal Chemistry and Chemical Biology na Uniwersytecie w Utrechcie w ramach programu Erasmus/Socrates w grupie badawczej prof. Roberta Liskampa zrealizowała pracę magisterską. Następnie była uczestnikiem studiów doktoranckich na Politechnice w Mediolanie w grupie badawczej prof. Matteo Zandy, gdzie włączyła się w syntezę inhibitorów MMP3 i MMP9, co zaowocowało uzyskaniem stopnia doktora w marcu 2009 roku. Podczas czteromiesięcznego stażu na Uniwersytecie w Walencji w grupie prof. Santosa Fustero rozwijała swoje umiejętności z syntezy związków heterocyklicznych.

Po uzyskaniu stopnia doktora dr Monika Marcinkowska opublikowała, z wyłączeniem prac zaliczonych do Osiągnięcia, dodatkowo 32 prace o sumarycznym współczynniku IF 127,251. Prace oryginalne opublikowane z okresu po uzyskaniu stopnia doktora ukazały się w renomowanych czasopismach z chemii medycznej i farmacji, takich jak *Org Biomol Chem*, *Pharmacol Rep*, *J Med Chem* (trzykrotnie), *Eur J Med Chem* (trzykrotnie), *Metab Brain Dis* (dwukrotnie), *Eur J Pharmacol*, *J Endocrinol Invest*, *Biomed Pharmacother* (dwukrotnie), *J Enzyme Inhib Med Chem*, *ACS Chem Neurosci*, *Acta Pol Pharm*, *Arch Pharm (Weinheim)*, *Biol*

Trace Elem Res, Int J Mol Sci (dwukrotnie), *Drug Dev Res, Microchem J, AIDS Behav, Molecules, Biomolecules, J Pre Clin Clin Res*. Z tego okresu pochodzi także kilka prac przeglądowych, opublikowanych w *Curr Pharm Biotechnol, CNS Drugs, Benef Microbes*, czasopismach Wiadomości Chemiczne oraz Kosmos, a także kilka prac popularnonaukowych opublikowanych w *Science&Technology*, materiałach informacyjnych na temat Horizon 2020 oraz UJ. Z tego okresu pochodzi także 5 wystąpień ustnych oraz 39 posterowych na konferencjach naukowych. Z okresu po uzyskaniu stopnia doktora pochodzą prace Habilitantki obejmujące interdyscyplinarne badania w zakresie projektowania i syntezy związków chemicznych połączone z kompleksową oceną ich lekopodobieństwa i właściwości farmakologicznych. Badania te prowadziła we współpracy z wieloma grupami badawczymi w obrębie UJCM oraz krajowymi i zagranicznymi ośrodkami naukowymi. W sposób szczegółowy badania z tego okresu dotyczą ligandów wielofunkcyjnych receptorów monoaminergicznych i były prowadzone w Zakładzie Chemii Leków Katedry Chemii Farmaceutycznej UJCM w grupie prof. dr hab. Marcina Kołaczewskiego. Zaowocowały publikacjami i patentami, a realizowane były w ramach grantów i współpracy z firmą Adamed oraz Instytutem Psychiatrii i Neurologii w Warszawie oraz Politechniką Krakowską. Habilitantka pozyskała też własne finansowanie na badania jako kierownik projektu Sonata 8 z NCN, które doskonale rozliczyła publikacyjnie. W zakresie poszukiwań związków wielofunkcyjnych dr Monika Marcinkowska współpracowała także z dr hab. Anną Więckowską z Zakładu Fizykochemicznej Analizy Leku UJCM, będąc współwykonawcą kilku projektów, co przełożyło się wymiennie w aktywności badawczej i publikacyjnej. Kolejny zakres aktywności badawczej Habilitantki obejmował selektywne ligandy receptora $\alpha 1$ -GABA-A o perspektywnym zastosowaniu w leczeniu udaru niedokrwiennego i drżenia, a był realizowany w ramach projektu Inter z FNP, którego była kierownikiem we współpracy z Instytutem Psychiatrii i Neurologii w Warszawie. Projekt dotyczył syntezy fluorowanych analogów zolpidemu i oceny ich skuteczności terapeutycznej w łagodzeniu objawów psychotycznych. Badania te były kontynuowane w ramach uzyskanego finansowania Sonata Bis 9 z NCN na opracowanie nowych ligandów receptora GABA-A w udarze niedokrwiennym mózgu i zaowocowały publikacjami oraz wnioskiem patentowym. Szczególnie cenne w tym zakresie są badania podjęte we współpracy z dr hab. Katarzyną Kuter z Zakładu Neuropsychofarmakologii Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie oraz prof. J.M. Witkin i prof. J. Cook z Uniwersytetu Wisconsin-Milwaukee w Stanach Zjednoczonych. Habilitantka prowadziła także badania dotyczące ligandów monoaminergicznych α_{2B} i 5-HT_{2A} o aktywności przeciwpłytkowej we współpracy z dr hab. Magdaleną Kotańską i dr hab. Moniką Kubacką z Katedry Farmakodynamiki UJCM, które zaowocowały otrzymaniem kilku interesujących związków o strukturze (6-fluorobenzo[d]izoksazolo-3-ilo)propylo-5-metylopirolidyny i obiecującym potencjale w terapii miażdżycy, remodelingu naczyń krwionośnych, chorób tętnic obwodowych oraz nadciśnienia. Warto dodać, że dr Monika Marcinkowska prowadziła też badania w zakresie suplementacji probiotyków w terapii wybranych jednostek chorobowych, poszukiwania ligandów receptorów monoaminergicznych wpływających na redukcję masy ciała oraz tematyki obejmującej chemię żywności i interakcji leków z pożywieniem. W tym względzie współpracowała przy innych projektach naukowych oraz pracach dydaktycznych, co przełożyło się wymiennie na publikacje oryginalne i przeglądowe.

Habilitantka posiada w swoim życiorysie liczne i długoterminowe staże zagraniczne. Odbiła pięciomiesięczny staż w Department of Medicinal Chemistry and Chemical Biology, Utrecht University w Holandii. Następnie 3,5 roczny staż oparty o półroczne stypendium Marie Curie Early Stage Researcher i trzyletnie studia doktoranckie w Dipartimento di Chimica, Materiali ed Ingegneria Chimica 'G. Natta' del Politecnico di Milano w Mediolanie we Włoszech. Ponadto przebywała na czteromiesięcznym stypendium wyjazdowym w Departamento de Química Orgánica, Facultad de Farmacia, Universitat de València w Walencji w Hiszpanii. Wymiernym rezultatem tych pobytów są publikacje naukowe opublikowane w czasopismach z chemii medycznej i chemii o ustalonej renomie naukowej, w tym w *Bioorg Med Chem Lett* w 2008 r., *Tetrahedron* w 2007 r., *ChemMedChem* w 2009 r., *Chemistry Today* w 2006 r., *Org Biomol Chem* w 2013 r., a także współautorstwo dwóch rozdziałów w książkach wydawnictw Wiley oraz ACS Publications Divisions and Oxford University Press. Podczas pobytu w Mediolanie dr Monika Marcinkowska brała udział w realizacji dwóch projektów europejskich związanych z opracowywaniem substancji czynnych ukierunkowanych na metaloproteinazy – inhibitory enzymów MMP-3 i 9 oraz angiogenezę nowotworową, syntezę fluorowych pochodnych kwasu hydroksamowego i barbiturowego oraz analogów tubulizyny. Podczas pobytu na Wydziale Chemii Medycznej i Biologii na Uniwersytecie w Utrechcie w Holandii skupiła się na bioizosterach wiązania peptydowego opartych na dipeptydosulfonamidach, a uzyskane wyniki stały się podstawą do przygotowania pracy magisterskiej. Pobyt na stypendium na Uniwersytecie w Walencji pozwolił Habilitantce na zapoznanie się z technikami syntezy azowych związków heterocyklicznych oraz technikami eksperymentalnymi w zakresie syntezy chemicznej. Po uzyskaniu stopnia doktora na Politechnice w Mediolanie podjęła badania i rozległą

współpracę, która objęła następujące jednostki naukowe: (i) Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, (ii) Katedrę i Klinikę Psychiatrii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, (iii) Politechnikę Krakowską, (iv) dział badawczo-rozwojowy firmy Adamed, (v) Instytut Farmakologii PAN w Krakowie, (vi) Faculty of Pharmacy, Hacettepe University w Ankarze w Turcji oraz (vii) Uniwersytet Wisconsin-Milwaukee w Stanach Zjednoczonych. Efektem tej współpracy, często związanej z współuczestnictwem w wielu projektach naukowych, były liczne publikacje naukowe oraz zgłoszenia patentowe.

Habilitantka jest bardzo aktywna i skuteczna w zdobywaniu, kierowaniu i realizacji projektów naukowych. Pełniła funkcję kierownika grantu w trzech projektach finansowanych z FNP oraz NCN. Jest obecnie kierownikiem projektu Sonata Bis z NCN, a jako wykonawca pracuje w projektach OPUS i Sonata z NCN. W projektach zakończonych dwukrotnie pełniła funkcję kierownika – Sonata z NCN i Skills z FNP, a także trzykrotnie wykonawcy – MNiSW (jednokrotnie), NCN (dwukrotnie). Pełniła także obowiązki kierownika w 6 projektach statutowych UJCM. Uczestniczyła także przy realizacji programów europejskich. Przed uzyskaniem stopnia doktora były to dwa projekty, a po uzyskaniu stopnia doktora jeden projekt z programu Inicjatywy Technologicznej I z NCBiR, który był realizowany wspólnie z firmą Adamed Sp. z o.o. Uczestniczyła także w innym projekcie realizowanym przez firmę Adamed Sp. z o.o. Projekty realizowane wspólnie z firmą Adamed Sp. z o.o. wpisują się we współpracę Habilitantki z sektorem gospodarczym.

Dr Monika Marcinkowska jest rozpoznawana jako ekspert przez różne gremia w obszarze nauki i przemysłu. Habilitantka jest aktywna w wykonywaniu recenzji artykułów naukowych, co przełożyło się na przygotowanie 17 recenzji dla czasopism o ustalonej renomie m.in. *J Med. Chem*, *Eur J Med Chem*, *ACS Chem Neurosci* i *ACS Combinat Sci*. Została także zaproszona do Kapituły konkursu INTER V organizowanego przez FNP. Wykonała ponadto dwie ekspertyzy na zamówienie firm: Adamed Sp. z o.o. oraz aMoon fund z Izraela.

Za swoją pracę badawczą była wielokrotnie doceniana. W 2004 r. Jej praca magisterska została wyróżniona na Wydziałowym konkursie prac magisterskich. W 2006 r. uzyskała stypendium Marie Curie Fellowship RTN od Komisji Europejskiej. W 2013 r. uzyskała pierwsze miejsce za ustną prezentację posteru na konferencji IX EWDD Ninth European Workshop in Drug Discovery- Certosa di Pontigiano w Sienie we Włoszech. W tym samym roku została wyróżniona na konferencji 3rd SEQT Summer School: "Medicinal Chemistry in Drug Discovery: The Pharma Perspective" Tres Cantos w Madrycie w Hiszpanii. W 2015 r. zdobyła pierwsze miejsce i nagrodę publiczności w konkursie INTER FNP. Wielokrotnie w latach 2013 i 2022 uzyskała Nagrody Dziekana i Prorektora UJCM za działalność organizacyjną, naukową i dydaktyczną. W 2020 r. uzyskała Polską Nagrodę Inteligentnego Rozwoju w kategorii Naukowiec Przyszłości.

3. Dorobek naukowy stanowiący podstawę Osiągnięcia

Doktor Monika Marcinkowska przedstawiła Osiągnięcie naukowe pt. „*Nowe kierunki poszukiwania efektywnej terapii schorzeń OUN opartej na modulacji funkcji receptorów GABA-A*”, na które składa się Autoreferat oraz 6 prac w czasopismach znajdujących się w bazie JCR opublikowanych w latach 2016-2023 o sumarycznym współczynniku oddziaływania IF wynoszącym 31,790 i punktacji MEiN 560 na dzień 25.04.2023 r. Warto także dodać, że Habilitantka jest w 5 z nich pierwszym autorem, w 1 drugim autorem, będąc jednocześnie w wszystkich 6 autorem korespondencyjnym. Wyniki badań zostały opublikowane w czasopismach z dziedziny chemii i chemii medycznej o ustalonej renomie międzynarodowej: *Molecules* (2020), dwukrotnie w *Eur J Med Chem* (2016, 2023) i trzykrotnie w *ACS Chem Neurosci* (2017, 2023, 2023).

Udział Habilitantki w publikacjach w świetle deklaracji współautorów oraz danych zawartych w Autoreferacie jest bez wątpienia znaczący, a dotyczył opracowania koncepcji pracy, zaprojektowania i syntezy związków, potwierdzenia ich tożsamości, analizy zależności struktura-aktywność, koordynowania przebiegu badań *in vitro* oraz *in vivo*, analizy wyników, przygotowania manuskryptu i korespondencji z edytorem. Rola dr Moniki Marcinkowskiej we wszystkich pracach polegała na opracowaniu bibliotek ligandów receptora GABA-A i hybrydowych ligandów receptorów GABA-A i 5-HT₆ wraz z oceną ich powinowactwa do celów biologicznych, zorganizowaniu badań *in vitro* i *in vivo* dla oceny potencjału terapeutycznego. Ujmując zadania wykonane w poszczególnych publikacjach w sposób szczegółowy, należy zauważyć udział Habilitantki w opracowaniu koncepcji nowych struktur chemicznych, zaprojektowaniu przebiegu eksperymentów, w tym ścieżek syntetycznych (również z użyciem metod mikrofalowych), przeprowadzeniu syntezy cząsteczek, koordynowaniu badań *in vitro* i *in vivo*, pozyskaniu funduszy na badania (ze środków NCN oraz FNP), przygotowaniu manuskryptów wraz z analizą wyników, a w dalszym etapie przygotowaniu odpowiedzi do uwag recenzentów.

Dr Monika Marcinkowska w **Szczegółowym omówieniu celu naukowego i wyników opisanych w cyklu publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego** Autoreferatu przedstawiła najpierw szeroki kontekst

i uzasadnienie dla prowadzonych badań. Najpierw we **Wprowadzeniu** zawarła omówienie receptorów GABA-A jako celu terapeutycznego w schorzeniach ośrodkowego układu nerwowego. Podkreśliła znaczenie transmisji GABA-ergicznej przy poszukiwaniach nowych metod farmakoterapii zaburzeń psychicznych, w szczególności depresji. Po tym interesującym wstępie wyjaśniła **Cel badań**, którym stało się otrzymanie biblioteki zróżnicowanych strukturalnie ligandów GABA-A do weryfikacji ich miejsc wiążących w receptorze GABA-A i oceny potencjału terapeutycznego w schizofrenii i depresji. Weryfikacja postawionych przez Habilitantkę hipotez miała być prowadzona poprzez (i) syntezę oryginalnych modulatorów receptora GABA-A, cechujących się właściwościami lekopodobnymi oraz (ii) analizę ich właściwości terapeutycznych w zwierzęcych modelach schorzeń psychicznych. Z uwagi na złożoność i interdyscyplinarność podejmowanej tematyki badania miały dotyczyć projektowania nowych struktur, ich syntezy chemicznej oraz oceny farmakologicznej *in vitro* i *in vivo*. Syntezę związków prowadzono w Katedrze Chemii Farmaceutycznej UJCM, natomiast badania farmakologiczne *in vitro* oraz *in vivo* we współpracy z innymi Katedrami Wydziału Farmaceutycznego UJCM, Instytutem Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, Warszawskim Uniwersytem Medycznym oraz Pomorskim Uniwersytem Medycznym w Szczecinie. Realizacja badań była możliwa za sprawą uzyskanego finansowania przez Habilitantkę w projekcie Inter Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej, projekcie Sonata Bis Narodowego Centrum Nauki oraz dotacji statutowej UJCM.

W kolejnych podrozdziałach Dr Monika Marcinkowska przedstawiła najpierw - Nowe kierunki poszukiwania efektywnej farmakoterapii schizofrenii opartej na modulacji funkcji receptora GABA-A. Wyniki te zostały zawarte w pracach z *Eur J Med Chem* z 2016 r. (H1) oraz *ACS Chem Neurosci* z 2017 r. (H2). Motywem przewodnim badań stało się zaobserwowanie aktywności przeciwpyschotycznej zolpidemu, który jest selektywnym modulatorem podjednostki α_1 receptora GABA-A, a w terapii stosowany jest głównie jako niebenzodiazepinowy lek nasenny. Habilitantka podjęła się opracowania pochodnych zolpidemu o utrzymanej aktywności farmakodynamicznej, ale poprawionych właściwościach farmakokinetycznych, w tym przedłużonym okresie półtrwania i poprawionej stabilności metabolicznej. W pracy H1 związki otrzymane metodami syntezy chemicznej zostały poddane ocenie powinowactwa do receptora GABA-A metodą radioreceptorową, co pozwoliło na sformułowanie zależności struktura aktywność, a także ocenie stabilności metabolicznej z użyciem frakcji mikrosomalnej. Kompleksowe badania *in vitro* pozwoliły na wyselekcjonowanie związków do badań behawioralnych *in vivo*. W świetle badań zolpidem oraz wyselekcjonowany związek 26 wykazały powinowactwo do receptorów α_1 -GABA-A w rejonach śródmózgowia, co przełożyło się na swoisty efekt hamujący na hiperdopaminemię indukowaną substancjami psychozotwórczymi (amfetamina) i efekt przeciwpyschotyczny, co jest ważną przesłanką przy poszukiwaniu związków o potencjalnej wartości terapeutycznej w schizofrenii. Wyniki badań były zachęcające i skłoniły Habilitantkę do modyfikacji struktury chemicznej poprzez zmianę kierunku podstawienia grupy amidowej w łańcuchy bocznym, co miało doprowadzić do wzrostu stabilności metabolicznej i przedłużenia efektu farmakologicznego. Wymiernym rezultatem prac syntetycznych przedstawionych w pracy H2 stało się opracowanie biblioteki nowych pochodnych, które w badaniach *in vitro* charakteryzowały się powinowactwem do receptora GABA-A w zakresie nanomolowym ($K_i = 27,2$ nM). Do badań stabilności metabolicznej na frakcji mikrosomalnej z wątroby szczura zostały wytypowane najaktywniejsze cząsteczki. Z kolei do badań *in vivo* wybrano najaktywniejszy związek 7, który hamował hiperlokomocję w dawce 10 mg/kg (p.o.).

Dalsze studia Habilitantki wchodzące w skład Osiągnięcia i zawarte w publikacji opublikowanej w *Molecules* w 2020 r. (H3) były skoncentrowane na – Opracowaniu wysokowydajnej metody syntezy ligandów receptora GABA-A z użyciem reaktorów mikrofalowych. Metoda syntezy zolpidemu i jego fluorowanych pochodnych 2 i 3, wcześniej uzyskanych metodami syntezy klasycznej w pracy H1, w badaniach została zoptymalizowana z użyciem syntezy mikrofalowej. Warto podkreślić, że zaproponowana optymalizacja objęła wszystkie trzy etapy, prowadząc do związków końcowych przy znacznie skróconym czasie reakcji (skrócenie procesu z 36 godz. do 2,30 godz.) z wysokimi wydajnościami i czystością powyżej 98% na podstawie HPLC. Dodatkowym atutem badań stało się uzyskanie soli winianu zolpidemu w formie drobnokrystalicznej o doskonałej rozpuszczalności w zestawieniu z zolpidemem w formie wolnej.

W pracy opublikowanej w *ACS Chem Neurosci* w 2023 r. (H4) Habilitantka skupiła się na pochodnych 2-(4-fluorofenylo)-1H-benz[d]imidazolu jako ligandach receptora GABA-A o wysokiej stabilności metabolicznej. W pracy przedstawiła serię zróżnicowanych strukturalnie pochodnych 2-fenylo-1H-benzo[d]imidazolu bazując na wynikach badań uzyskanych w pracach H1 i H2. Uzyskane związki poddała ocenie powinowactwa metodą radioreceptorową w celu oceny zależności struktura-aktywność i aktywności funkcjonalnej względem receptora $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ -GABA-A. Badania zostały wzbogacone o analizę obliczeniową, która pozwoliła na ocenę kompleksów ligand-receptor na poziomie molekularnym, posiłkując się nowymi danymi

krystalicznymi ludzkiego receptora $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ -GABA-A. Następnie przeprowadzono ocenę zdolności wybranych związków do nasilania przepływu jonów chlorkowych $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ -GABA-A receptora oraz badania stabilności metabolicznej z użyciem ludzkiej frakcji mikrosomalnej i bezpieczeństwa farmakologicznego w testach hepatotoksyczności.

W pracach opublikowanych w *Eur J Med Chem* w 2023 r. (H5) i *ACS Chem Neurosci* w 2023 r. (H6) Habilitantka odniosła się do – Koncepcji cząsteczek hybrydowych łączących aktywność receptora GABA-A i 5-HT₆ – nowej klasy związków o aktywności przeciwdepresyjnej i przeciwzapalnej. W pracy H5 zostały omówione związki hybrydowe z ugrupowaniem 4-(piperazyn-1-yl)-1H-indolu, które odpowiadają za oddziaływanie z receptorem 5-HT₆. Dobór ugrupowania wynikał z możliwości połączenia tego ugrupowania z cząsteczką GABA poprzez łącznik etylowy. Z kolei w pracy H6 badano zróżnicowane strukturalnie związki wchodzące w interakcję z receptorem 5-HT₆, które zawierają grupy benzytowe. Obie serie związków poddano ocenie powinowactwa do receptorów GABA-A oraz 5-HT₆ metodą radioreceptorową, co pozwoliło określić zależności struktura-aktywność, stwierdzając wysokie powinowactwa na poziomie nanomolowym (związek 16 w pracy H6 wykazywał powinowactwo do receptora 5-HT₆ K_i = 16.0 nM, GABA-A K_i = 147.0 nM). Badano wpływ na transport jonów chlorkowych do wnętrza komórki, a także określono miejsce wiązania ligandów w obrębie receptorów 5-HT₆ i GABA. Związki wiodące wybrane w obu pracach 3B (H5) i 16 (H6) poddano ocenie fizykochemicznej i analizie lekopodobieństwa oraz stabilności chemicznej i metabolicznej, a także badaniom behawioralnym.

Reasumując:

(i) Zaprezentowane w Osiągnięciu badania wskazują na solidną i warsztatowo ugruntowaną wiedzę oraz umiejętności Habilitantki w zakresie nauk farmaceutycznych, w szczególności doskonałą znajomość chemii medycznej. Stwierdzam, że stanowią znaczny wkład w rozwój dyscypliny nauki farmaceutycznej, a wkład ten jest wielowymiarowy. Na poziomie farmakologicznym badania Habilitantki jasno wskazują, że receptory α_1 -GABA-A stanowią interesujący cel molekularny w poszukiwaniu leków przeciwpsychotycznych, a modulacja funkcji receptorów GABA-A może przyczynić się do łagodzenia objawów schizofrenii i depresji z towarzyszącą aktywacją komponenty immunologicznej. Bardzo interesujące są także opracowane przez dr Monikę Marcinkowską związki modulujące funkcje mikrogleju o potencjale wykorzystania w terapii chorób neurodegeneracyjnych. Na poziomie molekularnym badania przyczyniły się do poszerzenia wiedzy na temat punktów uchwytu nowych związków aktywnych w receptorze GABA-A, które istotnie różnicują mechanizmy terapeutyczne. Cząsteczki opisane w poszczególnych pracach wykazały cechy ligandów wiążących się wewnątrz kanału jonowego w miejscu ortosterycznym lub allosterycznym, a uzyskane dane stworzyły solidną bazę pod dalsze zaawansowane prace farmakologiczne. Niezwykle ważne są ligandy ortosteryczne lub allosteryczne o obiecującym potencjale terapeutycznym w schorzeniach OUN z komponentą immunologiczną. Na poziomie metodycznym Habilitantka zastosowała nowoczesne rozwiązania w zakresie syntezy chemicznej z użyciem mikrofal, które przyczyniły się do opracowania szybkiej i wydajnej metody syntezy zolpidemu i jego fluorowanych analogów, które to wpisują się w zasady zielonej chemii.

(ii) Badania Habilitantki zostały opublikowane w postaci 6 artykułów oryginalnych w czasopismach naukowych z chemii i chemii medycznej o uznanej renomie. Przedstawione badania stanowią znaczny wkład do nauk farmaceutycznych w zakresie odkrywania nowych leków, podnoszą znaczenie receptorów GABA-A jako istotnego celu biologicznego i związanego z tym opracowania nowych terapii schorzeń OUN, w szczególności schizofrenii i depresji przy towarzyszącej aktywacji układu immunologicznego. Badania zawarte w Osiągnięciu posiadają wiele walorów poznawczych z uwagi na przedmiot badań, zastosowaną metodykę i sposób prezentacji. Zwracam uwagę na następujące kwestie:

- W pracach H1 i H2 zidentyfikowano ligandy receptora $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ -GABA-A o cechach pozytywnych modulatorów allosterycznych. Ustalono zależności struktura-aktywność dla dwóch serii związków, wykazując, że wprowadzenie atomu fluoru, jak i odwrócenie sposobu tworzenia wiązania amidowego wpływa na utrzymanie wysokiego powinowactwa ligandów do wspomnianego receptora, determinuje stabilność metaboliczną, a w badaniach *in vivo* stwierdzono dla związków oznaczonych 26 (H1) i 7 (H2) korzystny profil farmakokinetyczny i efekt przeciwpsychotyczny.
- W pracy H3 przedstawiono nową metodę syntezy zolpidemu z użyciem techniki mikrofalowej, która w porównaniu z syntezą klasyczną charakteryzuje się znacznym skróceniem czasu syntezy, wysoką czystością izolowanych produktów uzyskiwanych z dostępnych substratów, a także brakiem toksycznych reagentów w syntezie.
- W pracy H4 Habilitantka zidentyfikowała nowe chemotypy o strukturze 2-(4-fluorofenylo)-6-metylo-1H-benz[d]imidazolu oraz 2-(4-fluorofenylo)-1H-benz[d]imidazolu, wykazujące cechy pozytywnych allosterycznych modulatorów receptora $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ -GABA-A. Badania pozwoliły na wytypowanie związków 9 i 23 o wysokiej stabilności metabolicznej i braku właściwości hepatotoksycznych.
- W pracach H5 i H6 – opracowano cząsteczki hybrydowe o działaniu łączącym aktywność antagonistyczną do receptora 5-HT₆ i agonistyczną do receptora GABA-A o aktywności przeciwzapalnej i przeciwdepresyjnej, o prospektywnych zastosowaniach w psychoneuroimmunologii.

(iii) Oceniając całościowo dobór tematyki składającej się na Osiągnięcie habilitacyjne, nie można pominąć konsekwencji w realizacji wyznaczonego celu oraz dającego się zauważyć rozszerzenia metodyki, a także istotnej aktywności naukowej realizowanej w więcej niż jednej uczelni, w tym na uczelniach zagranicznych.

(iv) Habilitantka doskonale pracuje w zespołach badawczych międzynarodowych i krajowych, potrafi nie tylko pozyskiwać fundusze na badania, ale także jako kierownik i wykonawca bardzo efektywnie rozliczać je publikacyjnie, dbając jednocześnie o rozwój Katedry, Wydziału, współpracowników i młodej kadry.

4. Charakterystyka działalności dydaktycznej i organizacyjnej

Dr Monika Marcinkowska posiada doświadczenie dydaktyczne, które uzyskała podczas prowadzenia zajęć laboratoryjnych i seminariów z przedmiotu Chemia leków na kierunku farmacja. Jest zaangażowana w unowocześnianie procesu dydaktycznego i przygotowanie nowoczesnej formuły ćwiczeń z przedmiotu Chemia leków. Od 2017 r. prowadzi wykłady i seminaria w języku angielskim na kierunku anglojęzycznym Drug Discovery and Development w ramach kilku przedmiotów. Habilitantka była promotorem lub opiekunem 12 prac magisterskich na Wydziale Farmaceutycznym oraz opiekunem 2 prac z Wydziału Chemii UJ. Pełniła także funkcję opiekuna naukowego 3 studentów działających naukowo w Katedrze Chemii Farmaceutycznej UJCM. Sprawowała ponadto funkcję opiekuna praktyk studenckich w ramach programów Erasmus+ i SEP. Pełniła dwukrotnie funkcje promotora pomocniczego w zakończonych przewodach doktorskich w dyscyplinie nauki farmaceutyczne, które były prowadzone w ramach grantu Sonata Bis a dotyczyły roli receptorów GABA-A w rekonwalescencji poudarowej. Habilitantka doskonali swoje umiejętności dydaktyczne uczestnicząc w kursach i warsztatach dydaktycznych. Jakość kształcenia i nowe rozwiązania dydaktyczne są bezpośrednim wynikiem tej aktywności. Kursy dotyczyły m.in. prowadzenia zajęć w formie zdalnej, problem based learning, metodyki aktywnej, technik trenerskich, myślenia wizualnego.

Dr Monika Marcinkowska angażuje się aktywnie organizacyjnie na polu UJCM w pozyskiwanie aparatury naukowo-badawczej. Opracowała wniosek do MNiSW na zakup spektrometru NMR, współtworzyła wniosek do MNiSW o przyznanie środków na zakup QPatch 16X – system do badań elektrofizjologicznych. Współtworzyła koncepcję merytoryczną Centrum Rozwoju Terapii Chorób Cywilizacyjnych i Związanych z Wiekiem, jego wpisanie do Polskiej Infrastruktury Badawczej oraz dofinansowanie wyposażenia w infrastrukturę badawczą. Uzyskała także fundusze dla pracowników macierzystej Katedry na zakup oprogramowania z programu qLIFE Inicjatywa Doskonałości Uczelnia Badawcza. Działalność organizacyjna Habilitantki została doceniona nagrodą Dziekana Wydziału Farmaceutycznego UJCM w 2019 r. oraz nagrodą Rektora UJCM w 2021 r. Działa bardzo aktywnie w obszarze popularyzacji nauki. Przygotowała kilka publikacji i artykułów popularnonaukowych dotyczących badań leków i ich projektowania. W 2015 r. w konkursie popularyzatorskim INTER FNP pod patronatem kilku portali medialnych wygłosiła prezentację popularnonaukową, która została nagrodzona, a dotyczyła możliwości zastosowania zołpidemu.

Reasumując:

Pani dr Monika Marcinkowska jest znakomitym naukowcem i nauczycielem akademickim, co wynika z wszechstronnej edukacji i doświadczenia naukowego, które zdobyła podczas licznych staży i nawiązanych współpracy. Przełożyło się ono na aktywność grantową i publikacyjną oraz zaangażowanie w organizację dydaktyki oraz skuteczność w podejmowanych zadaniach organizacyjnych na macierzystym Wydziale.

5. Ocena ogólna

Dorobek naukowy, dydaktyczny i organizacyjny doktor Moniki Marcinkowskiej spełnia wszystkie wymogi art. 219 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 30 sierpnia 2018 r., poz. 1668). Osiągnięcie naukowe zostało przedstawione w formie cyklu powiązanych tematycznie prac opublikowanych w czasopismach naukowych ujętych 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, a inne dokonania Habilitantki spełniają warunki określone w art. 219 ust. 1 pkt 3 ww. ustawy. Kandydatka wykazuje się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej jednostce spełniając warunki określone w art. 219 ust. 1 pkt 3 ww. ustawy.

Bardzo wysoko oceniam dorobek naukowy Habilitantki w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki farmaceutyczne, stąd zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne UJ o dopuszczenie doktor Moniki Marcinkowskiej do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

prof. dr hab. Tomasz Gośliński