

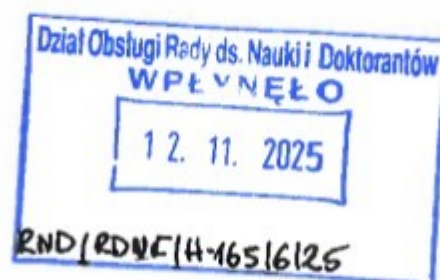


UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI  
COLLEGIUM MEDICUM  
W KRAKOWIE

Wydział Farmaceutyczny

Kraków, 04.11.2025

Prof. dr hab. Marcin Kołaczkowski  
Zakład Chemii Leków, Katedra Chemii Farmaceutycznej  
Wydział Farmaceutyczny  
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum



**RECENZJA**

**w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego dr n. farm. Martynie Zofii Wróbel, w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauk farmaceutycznych.**

Recenzja została opracowana na zlecenie Rady Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, w oparciu o ustawę z dnia 20 lipca 2018 r. – *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* (Dz.U. z 2018 r. poz. 1668 z późn. zm.), z uwzględnieniem kryteriów oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego. Stosownie do art. 221 ust. 8 ustawy, dokonano oceny, czy osiągnięcia naukowe kandydatki odpowiadają wymaganiom określonym w art. 219 ust. 1.

**Informacje ogólne**

Dr n. farm. Martyna Zofia Wróbel jest absolwentką Wydziału Farmaceutycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, gdzie w roku 2008 uzyskała tytuł zawodowy magistra farmacji. W roku 2015, na tym samym Wydziale, uzyskała stopień doktora nauk farmaceutycznych na podstawie wyróżnionej rozprawy pt. „Synteza nowych pochodnych 3-(1H-indol-3-ilo)pirolidyno-2,5-dionu, związków o podwójnej wiązalności do receptora 5-HT1A i transportera serotoniny, potencjalnych antydepresantów”, pod kierunkiem prof. dr hab. Franciszka Herolda.

Od początku swojej kariery zawodowej jest związana z Katedrą i Zakładem Technologii Leków i Biotechnologii Farmaceutycznej WUM, gdzie pracuje nieprzerwanie od 2012 roku – początkowo jako asystent, a od 2016 roku jako adiunkt w grupie pracowników badawczo-dydaktycznych.

## Osiągnięcie naukowe stanowiące podstawę wniosku habilitacyjnego

Jako podstawę ubiegania się o stopień doktora habilitowanego dr Martyna Zofia Wróbel przedstawiła cykl sześciu powiązanych tematycznie publikacji naukowych pod wspólnym tytułem:

**„Projektowanie, synteza i ocena nowych związków o potencjalnym działaniu na choroby ośrodkowego układu nerwowego z aktywnością wobec transportera serotoniny, receptorów 5-HT<sub>1A</sub> i innych celów molekularnych”.**

Cykl obejmuje następujące prace:

H1. *Novel 4-aryl-pyrido[1,2-c]pyrimidines with dual SSRI and 5-HT<sub>1A</sub> activity. Part 4, Eur. J. Med. Chem., 2015, IF = 3,9; 40 pkt. MEiN*

H2. *Synthesis and biological evaluation of novel pyrrolidine-2,5-dione derivatives as potential antidepressant agents. Part 1, Eur. J. Med. Chem., 2013, IF = 3,4; 40 pkt. MEiN*

H3. *Synthesis and biological evaluation of new multi-target 3-(1H-indol-3-yl)pyrrolidine-2,5-dione derivatives with potential antidepressant effect, Eur. J. Med. Chem., 2019, IF = 5,6; 140 pkt. MEiN*

H4. *Synthesis of new 4-butyl-arylpiperazine-3-(1H-indol-3-yl)pyrrolidine-2,5-dione derivatives and evaluation for their 5-HT<sub>1A</sub> and D<sub>2</sub> receptor affinity and serotonin transporter inhibition, Bioorg. Chem., 2020, IF = 5,3; 100 pkt. MEiN*

H5. *Synthesis and biological evaluation of novel 3-(5-substituted-1H-indol-3-yl)pyrrolidine-2,5-dione derivatives with dual affinity for serotonin 5-HT<sub>1A</sub> receptor and SERT, Bioorg. Chem., 2023, IF = 4,5; 140 pkt. MEiN*

H6. *Design and synthesis of potential multi-target antidepressants: exploration of 1-(4-(7-azaindole)-3,6-dihydropyridin-1-yl)alkyl-3-(1H-indol-3-yl)pyrrolidine-2,5-dione derivatives with affinity for the serotonin transporter, Int. J. Mol. Sci., 2024, IF = 4,9; 140 pkt. MEiN*

Takie osiągnięcia naukowe mieszczą się w art. 219 ust. 1 pkt 2 lit. b.

Przedstawiony cykl publikacji dr Martyny Zofii Wróbel stanowi spójny, konsekwentnie zrealizowany program badawczy z zakresu chemii leków (chemii medycznej), ukierunkowany na projektowanie, syntezę i ocenę biologiczną nowych związków o potencjale terapeutycznym w chorobach ośrodkowego układu nerwowego. W szczególności prace te koncentrują się na opracowaniu i walidacji strategii otrzymywania ligandów o złożonym, wielokierunkowym mechanizmie działania, obejmującym jednoczesne oddziaływanie na transporter serotoniny (SERT), receptor 5-HT<sub>1A</sub> oraz inne cele receptorowe (D<sub>2</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, 5-HT<sub>7</sub>). Tematyka przedstawionych prac wpisuje się w aktualne i

kluczowe kierunki badań nauk farmaceutycznych, dotyczących poszukiwania nowych ligandów wielocelowych o działaniu przeciwdepresyjnym i przeciwpsychotycznym. Prace zostały ogłoszone w anglojęzycznych czasopismach branżowych, o zasięgu międzynarodowym i znaczącym współczynniku impact factor oraz wysokiej punktacji ministerialnej. We wszystkich sześciu publikacjach dr Wróbel jest pierwszym i/lub korespondującym autorem, co stanowi bardzo silny wskaźnik samodzielności naukowej i znaczącego wkładu w realizację cyklu badawczego.

Wartość osiągnięcia habilitacyjnego przejawia się przede wszystkim w racjonalnym wykorzystaniu koncepcji *multi-target drug design* do poszukiwania nowych ligandów serotonergicznym o zoptymalizowanym profilu farmakologicznym, zdolnych do przewyciężenia ograniczeń klasycznych inhibitorów wychwytu serotoniny (SSRI), takich jak opóźniony początek działania czy częściowa skuteczność kliniczna. Habilitantka opracowała oryginalne serie związków należących do pochodnych pirydo[1,2-c]pirymidyny oraz 3-(1H-indol-3-yl)pirolidyno-2,5-dionu, które po raz pierwszy połączono w strukturach o określonych profilach wiązania wobec SERT i receptorów 5-HT<sub>1A</sub>. W wyniku przeprowadzonych badań uzyskano molekuly wykazujące zrównoważone powinowactwo do obu tych celów, co stanowi potencjalną drogę do opracowania leków przeciwdepresyjnych nowej generacji o działaniu szybkim i długotrwałym.

Wkład dr Wróbel w rozwój dyscypliny nauk farmaceutycznych polega także na dostarczeniu pogłębionej wiedzy o zależnościach struktura–aktywność (SAR) dla ligandów serotonergicznym oraz zidentyfikowaniu kluczowych fragmentów farmakoforowych odpowiedzialnych za selektywność i efektywność oddziaływań z białkami docelowymi. Szczególnie istotne było wykazanie, że modyfikacje w obrębie pierścienia indolowego (podstawienia halogenowe, wprowadzenie ugrupowań azaindolowych) pozwalają precyzyjnie kształtować profil receptorowy i właściwości farmakokinetyczne związków.

Istotnym elementem dorobku jest również zastosowanie podejścia integrującego syntezę organiczną z modelowaniem molekularnym, badaniami wiązalności receptorowej i oceną ADME, co pozwoliło na całościową charakterystykę nowych kandydatów na leki. Uzyskane wyniki poszerzają wiedzę o mechanizmach działania substancji wpływających na układ serotonergicznym oraz stanowią podstawę dla dalszego rozwoju nowoczesnych strategii projektowania leków o profilu wieloreceptorowym.

Podsumowując, cykl publikacji dr Martynty Zofii Wróbel wnosi znaczący i oryginalny wkład w rozwój nauk farmaceutycznych, łącząc nowatorskie rozwiązania w zakresie projektowania strukturalnego z praktycznym wymiarem badań farmakologicznym. Wyniki te mają nie tylko wymiar poznawczy, lecz także potencjalnie aplikacyjny, mogąc stanowić punkt wyjścia do opracowania nowych leków przeciwdepresyjnych i przeciwpsychotycznych o korzystniejszym profilu działania klinicznego.

## Ocena dorobku naukowego oraz aktywności badawczej idydaktycznej

Dorobek naukowy dr Martyny Zofii Wróbel cechuje się spójnością tematyczną, ciągłością rozwoju oraz wyraźnie ugruntowaną pozycją w dziedzinie nauk farmaceutycznych, w szczególności w obszarze chemii leków. Jej działalność naukowa obejmuje projektowanie, syntezę i ocenę biologiczną związków o działaniu ośrodkowym, jednakże wykracza także poza tematykę ściśle związaną z serotonergicznymi mechanizmami działania.

Dorobek naukowy dr M. Wróbel obejmuje kilkanaście publikacji naukowych (według bazy Scopus), z czego większość opublikowano w renomowanych czasopismach z listy JCR. Łączny impact factor czasopism, w których ukazały się jej prace, przekracza 60 punktów IF, natomiast całkowita punktacja wg listy MEiN przekracza 1300 punktów. Jej dorobek naukowy został zauważony i cytowany w środowisku międzynarodowym – liczba cytowań (wg Scopus) ok. 150, a indeks Hirscha wynosi 7, co jest wynikiem dobrym jak na ten etap kariery naukowej.

Oprócz opisanego wyżej osiągnięcia habilitacyjnego, dr M. Wróbel prowadziła prace nad nowymi związkami o potencjalnym działaniu przeciwpsychotycznym i przeciwdepresyjnym, ukierunkowane na modulację układów serotonergicznego i dopaminergicznego, stanowiące dodatkowe osiągnięcia naukowe. Szczególną uwagę poświęciła grupie pochodnych 3 $\beta$ -aminotropanu, których struktura została zaprojektowana w oparciu o znane farmakofory ligandów receptorów D2 i 5-HT1A. Badania te obejmowały opracowanie metody syntezy, ocenę profilu receptorowego oraz analizę zależności struktura-aktywność (SAR). Uzyskane wyniki wykazały, że modyfikacje wprowadzone w cząsteczce aminotropanu mogą prowadzić do uzyskania związków o korzystnym profilu polifarmakologicznym, łączącym cechy częściowych agonistów receptorów dopaminowych i serotoninowych. W dalszej części badań dr Wróbel zajęła się syntezą oraz oceną aktywności biologicznej pochodnych N-[ $\omega$ -(4-podstawionopiperazyn-1-yl)alkilo]-1H-indazol-3-karboksamidów. Związki te, będące analogami farmakoforów znanych leków przeciwpsychotycznych, wykazały wysokie powinowactwo do receptorów D2 oraz 5-HT2A, co wskazuje na ich potencjał jako ligandów o działaniu wielokierunkowym w terapii zaburzeń psychicznych. Wyniki uzyskane w ramach tych projektów przyczyniły się do poszerzenia wiedzy w zakresie zależności struktura-aktywność w grupie heterocyklicznych ligandów receptorów serotoninowych i dopaminowych oraz potwierdziły zasadność stosowania strategii projektowania leków wielocelowych (multi-target directed ligands, MTDL) w nowoczesnej chemii medycznej.

Dr M. Wróbel utrzymuje stałą współpracę z wiodącymi ośrodkami badawczymi w Polsce, w tym z Instytutem Farmakologii Polskiej Akademii Nauk w Krakowie, Katedrą Farmakobiologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum, Uniwersytetem Medycznym w Lublinie, Politechniką Warszawską

oraz Instytutem Chemii Organicznej PAN. Na arenie międzynarodowej współpracuje m.in. Uniwersytetem w Santiago de Compostela oraz Instytutem Badań Zdrowotnych w Santiago de Compostela (IDIS) z Hiszpanii, Wydziałem Psychologii, Uniwersytetu Binghamton z Nowego Jorku USA, czy Instytutem Biologii Strukturalnej, Helmholtz Zentrum München i Centrum Zintegrowanej Nauki o Białkach, Wydziału Chemii, Politechniki Monachijskiej z Niemiec. Wspólne badania zaowocowały publikacjami w renomowanych czasopismach naukowych.

W 2019 roku Kandydatka odbyła staż naukowy w Pracowni Peptydów Uniwersytetu Warszawskiego pod kierunkiem prof. Aleksandry Misickiej-Kęsik, w ramach którego zdobyła doświadczenie w zakresie syntezy peptydów metodą SPPS oraz projektowania peptydomimetyków o znaczeniu biologicznym. Udział w stażu pozwolił na poszerzenie warsztatu naukowego w obszarze chemii bioorganicznej oraz wzmocnił interdyscyplinarność prowadzonych badań. Dzięki odbytemu stażowi, możliwa była realizacja przez Kandydatkę projektu NCN MINIATURA, dotyczącego syntezy peptydów cyklicznych jako sond molekularnych hamujących interakcję PEX5-PTS1. Stanowi to wymierny efekt pracy w innej jednostce badawczej. Dr M. Wróbel uzyskała grant wewnętrzny WUM poświęcony opracowaniu inhibitorów interakcji CPAP-tubuliny, a także była wykonawcą grantów NCN OPUS ukierunkowanych na poszukiwanie nowych modulatorów importu enzymów do glikosomu w Trypanosoma oraz na badania pochodnych sulfoksymin o potencjale biologicznym. Od 2024 roku uczestniczy w projekcie Agencji Badań Medycznych dotyczącym metabolitów procyjanidyn w terapii stanów zapalnych skóry.

W działalności dydaktycznej dr Wróbel prowadzi zajęcia z zakresu syntezy i technologii środków leczniczych na Wydziale Farmaceutycznym Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Prowadzi laboratoria, seminaria oraz wykłady dla studentów kierunku farmacja i biotechnologia. Jest promotorem lub opiekunem czternastu prac magisterskich poświęconych między innymi pochodnym piroolidyno-2,5-dionu, indazolo-3-karboksamidom, peptydom cyklicznym oraz związkom sulfoksyminowym. Pełni również funkcję recenzenta prac dyplomowych i opiekuna studenckich kół naukowych oraz aktywnie uczestniczy w wydarzeniach organizowanych przez studentów, takich jak konferencje młodych naukowców czy działalność EPSA. Jej działalność dydaktyczna łączy nowoczesne podejście do nauczania z orientacją badawczą, angażując studentów w bieżące projekty naukowe.

W obszarze popularyzacji nauki dr Wróbel jest zaangażowana w organizację wydarzeń promujących farmację i nauki o zdrowiu – dni otwartych uczelni, pokazów naukowych oraz warsztatów popularyzujących chemię medyczną. Bierze udział w działaniach promujących udział kobiet w nauce oraz w inicjatywach łączących naukę akademicką z przemysłem farmaceutycznym.

Podsumowując, dr Martyna Wróbel łączy działalność naukową, dydaktyczną i organizacyjną w spójny, konsekwentny sposób. Jej dorobek obejmuje projektowanie i syntezę nowych związków o działaniu

wielokierunkowym w chorobach ośrodkowego układu nerwowego, aktywną współpracę krajową i zagraniczną, a także zaangażowanie w kształcenie i rozwój młodej kadry naukowej. Rezultaty tych działań przyczyniają się do rozwoju nauk farmaceutycznych w Polsce i wpisują w nowoczesne nurty światowej chemii leków.

#### **Wniosek końcowy**

**Na podstawie analizy przedłożonych osiągnięć naukowych, dorobku publikacyjnego oraz aktywności badawczej dr Martyny Zofii Wróbel stwierdzam, że odpowiadają one wymaganiom określonym w art. 219 ust. 1 pkt 2 i 3 ustawy *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* i przedkładam Wysokiej Komisji Habilitacyjnej, wniosek o dalsze procedowanie w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauk farmaceutycznych.**