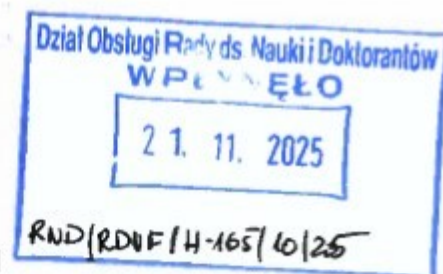


Prof. dr hab. Jarosław Sączewski
Gdański Uniwersytet Medyczny
Al. Gen. Hallera 107, 80-416 Gdańsk,
tel. 58-349-16-48, e-mail: js@gumed.edu.pl



Gdańsk, dn. 21.11.2025 r.

Ocena osiągnięć naukowych w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie nauki farmaceutyczne dr n. farm. Martyny Zofii Wróbel oraz recenzja osiągnięcia naukowego zaprezentowanego w formie cyklu publikacji pt. „Projektowanie, synteza i ocena nowych związków o potencjalnym działaniu na choroby ośrodkowego układu nerwowego z aktywnością wobec transportera serotoniny, receptorów 5-HT_{1A} i innych celów molekularnych”, zgodnie z art. 219. ust 1 pkt 2) lit. b) oraz art. 221. ust 8. ustawy - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce.

I. Przebieg pracy zawodowej

Pani Martyna Wróbel w roku 2008 ukończyła studia na Wydziale Farmaceutycznym Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, których zwieńczeniem była praca magisterska pt. Analiza porównawcza frakcji polisacharydowych izolowanych z grzybn *Lentinula edodes* z hodowli wglębnej na podłożu wzbogaconym w selen.", wykonana pod kierunkiem prof. dr hab. n. farm. Jadwigi Turło. Po czterech latach, w październiku 2012 roku habilitantka podjęła pracę w Katedrze i Zakładzie Technologii Leków i Biotechnologii Farmaceutycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego na stanowisku asystent. Włączyła się wtedy w nurt badań profesora Franciszka Herolda nad syntezą i aktywnością biologiczną pochodnych pirydo[1,2-c]pirimidyny oraz indolu wykazujących wpływ na działanie ośrodkowego układu nerwowego. Praca ta w krótkim czasie, bo już we wrześniu 2015 roku, przyniosła wymierny efekt w postaci rozprawy doktorskiej pt. „Synteza nowych pochodnych 3-(1*H*-indol-3-ilo)pirolidyno-2,5-dionu, związków o podwójnej wiązalności do receptora 5-HT_{1A} i transportera serotoniny, potencjalnych antydepresantów.” Warto zaznaczyć, że nadaniu stopnia doktora towarzyszyło wyróżnienie *Summa cum laude*. Od lutego 2016 roku Pani Martyna Wróbel jest zatrudniona w macierzystej jednostce na stanowisku adiunkt.

Prace przedstawione jako osiągnięcie habilitacyjne (H1-H6) zostały sfinansowane z trzech grantów wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w ramach konkursu *Projekt Młodego Badacza* oraz jednego grantu Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego w ramach Programu Operacyjnego Inteligentny Rozwój - Inkubator Innowacyjności:

- „Synteza nowych pochodnych 3-(1*H*-indol-3-ilo)pirolidyno-2,5-dionu związków o podwójnej wiązalności do receptora 5-HT_{1A} i SERT” (2012)
- „Synteza nowych pochodnych pirolidyno-2,5-dionu potencjalnych antydepresantów” (2013)

- „Synteza nowych arylopiirazynowych pochodnych pirolidyno-2,5-dionu ligandów serotoninowego receptora 5-HT_{1A}” (2017)
- „Oznaczenie profilu receptorowego heterocyklicznych pochodnych piperazyny- związków o potencjalnie wielokierunkowym działaniu terapeutycznym na ośrodkowy układ nerwowy” (2018)

Habilitationka była także wykonawcą grantu NCN Opus kierowanego przez dra Andrzeja Chodkowskiego:

- „Synteza i biologiczna aktywność pochodnych pirolidyno-2,5-dionu o potencjalnym działaniu przeciwdepresyjnym” (2013)

Zainteresowania badawcza Pani dr Martyny Wróbel nie ograniczają się tylko do tematyki przedstawionej jako osiągnięcie habilitacyjne. W tym kontekście należy wymienić pełnienie funkcji kierownika grantu NCN Miniatura oraz wewnętrznego grantu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego:

- „Synteza peptydów cyklicznych jako sond molekularnych hamujących tworzenie kompleksu PEX5-PTS1” (2018)
- Synteza nowych inhibitorów interakcji CPAP-tubuliny o działaniu przeciwnowotworowym (2020)

Dodatkowo, Habilitationka była zatrudniona jako wykonawca w grantach NCN Opus kierowanych przez profesora dra. hab. Macieja Dawidowskiego:

- „Nowe, racjonalnie zaprojektowane modulatory importu enzymów do glikosomu w pasożytach *Trypanosoma*” (2019)
- „Eksploracja niezbadanej przestrzeni chemicznej związków lekopodobnych: nowe klasy pochodnych sulfoksymin i ich aktywność biologiczna” (2022)

Zwieńczeniem dużego zaangażowania Pani Martyny Wróbel w realizację oryginalnych projektów badawczych prowadzonych przez akademików Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego jest pełnienie przez nią roli wykonawcy w projekcie finansowanym przez Agencję Badań Medycznych ze środków Krajowego Planu Odbudowy:

- „Wykorzystanie bioaktywnego metabolitu postbiotycznego procyjanidyn - PVL208 w terapii stanów zapalnych skóry o różnej etiologii” (2024)

Mnogość projektów badawczych, w których realizację Kandydatka jest lub była zaangażowana, świadczy nie tylko o jej wysokich kwalifikacjach zawodowych, lecz także stanowi wyraz rozwoju całego środowiska naukowego, w którym na co dzień funkcjonuje.

Doświadczenie zawodowe Habilitationki uzupełniają dwa krótkoterminowe staże naukowe: w Pracowni Peptydów Zakładu Chemii Organicznej Wydziału Chemicznego Uniwersytetu Warszawskiego oraz w Wytwórni Leków Gotowych Gedeon Richter w Grodzisku Mazowieckim, odbywane odpowiednio w marcu i listopadzie 2019 roku. Doświadczenia zdobyte w ramach wyżej wymienionych staży z pewnością przyczyniły się do podniesienia poziomu zarówno jej warsztatu naukowego, jak i umiejętności dydaktycznych.

II. Ocena dorobku naukowego

IIa. Ocena formalna

Zgodnie z analizą bibliometryczną sygnowaną przez dyrektora Biblioteki Uczelnianej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego Panią mgr Agnieszkę Czarnecką, dorobek naukowy dr nauk farm. Martyny Wróbel obejmuje 16 prac oryginalnych i przeglądowych, w tym 4 prace przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora oraz 12 prac po uzyskaniu stopnia naukowego doktora. Dorobek naukowy Habilitantki uzupełnia współautorstwo polskiego patentu oraz 5 streszczeń międzynarodowych i 13 krajowych. W 2016 roku Pani dr Martyna Wróbel wygłosiła wykład „Synteza i biologiczna aktywność pochodnych pirolidyno-2,5-dionu o potencjalnym działaniu przeciwdepresyjnym” na zaproszenie przedstawicieli Warszawskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego.

W ujęciu parametrycznym, łączny wskaźnik cytowań (impact factor) opublikowanych prac wynosi 61,668, natomiast suma punktów ministerialnych za przedstawiony dorobek wynosi 1320. Zgodnie z danymi zawartymi w bazach naukowych *Web of Science* i *Scopus*, artykuły Habilitantki były cytowane odpowiednio 148 i 155 razy (bez autocytowań – 135 i 142), a wartość indeksu Hirscha wynosi 7. Dorobek naukowy, prezentowany jako cykl powiązanych tematycznie publikacji, obejmuje sześć prac oryginalnych o łącznym współczynniku IF równym 27,582 oraz wartości 600 punktów MNiSW. Prace te ukazały się w czasopismach: *European Journal of Medicinal Chemistry* (3 artykuły), *Bioorganic Chemistry* (2 artykuły) oraz *International Journal of Molecular Sciences*.

W ramach postępowania habilitacyjnego, dr n. farm. Martyna Wróbel złożyła Autoreferat, w którym przedstawiła swoje osiągnięcia naukowe zgodnie z art. 219 ust. 1 pkt 2 Ustawy. Dokument ten w przejrzysty sposób prezentuje najważniejsze wyniki badań, osiągnięcia dydaktyczne, organizacyjne oraz działania popularyzujące naukę, a także inne informacje dotyczące kariery zawodowej. Autoreferat zawiera ponadto wykaz publikacji, informacje o odbytych stażach w instytucjach naukowych, współpracy badawczej, recenzowanych pracach naukowych, wystąpieniach na konferencjach krajowych i międzynarodowych oraz uczestnictwie w zespołach realizujących projekty finansowane w trybie konkursowym.

Na podstawie załączonych oświadczeń, wkład Habilitantki w opracowanie poszczególnych prac naukowych przedstawiał się następująco:

H1: Drugi autor pracy oraz autor korespondencyjny wspólnie z prof. Franciszkiem Heroldem. Jej udział w badaniach opisanych w tej pracy polegał na współtworzeniu metodologii i koncepcji badań, współprojektowaniu struktur związków, optymalizacji i przeprowadzeniu syntezy, potwierdzeniu struktury otrzymanych związków, zebraniu oraz analizie wyników, a także przygotowaniu i zredagowaniu manuskryptu publikacji.

H2: Pierwszy autor pracy. Udział Habilitantki w badaniach opisanych w tej pracy polegał na opracowaniu metodologii i koncepcji badań; kierowaniu i koordynowaniu badań oraz przeprowadzeniu kluczowych eksperymentów, w tym zaplanowaniu struktur związków, opracowaniu ścieżek syntezy i jej przeprowadzeniu, potwierdzeniu struktury związków, zebraniu i analizie wyników, a także przygotowaniu i zredagowaniu manuskryptu publikacji.

H3: Pierwszy autor pracy oraz autor korespondencyjny. Wkład Habilitantki w publikację polegał na opracowaniu metodologii i koncepcji badań; kierowaniu i koordynowaniu badań i eksperymentów oraz przeprowadzeniu kluczowych etapów badawczych, w tym zaplanowaniu struktur związków, opracowaniu ścieżek syntezy i jej przeprowadzeniu, potwierdzeniu struktury związków, zebraniu i analizie wyników, a także przygotowaniu i zredagowaniu manuskryptu publikacji.

H4: Pierwszy autor pracy oraz autor korespondencyjny. Jej wkład w badania opisane w tej pracy obejmował przygotowanie metodologii i koncepcji badań; nadzorowanie oraz koordynację prac badawczych i eksperymentalnych, jak również realizację kluczowych etapów badań. Obejmowało to zaprojektowanie struktur związków, opracowanie i wykonanie syntezy, potwierdzenie struktur otrzymanych związków, zebranie oraz analizę uzyskanych wyników, a także przygotowanie i redakcję manuskryptu publikacji.

H5: Pierwszy autor pracy oraz autor korespondencyjny. Habilitantka pełniła rolę osoby odpowiedzialnej za opracowanie metodologii i koncepcji badań; nadzorowanie i koordynowanie prac badawczych oraz realizację kluczowych eksperymentów, obejmujących zaprojektowanie struktur związków, opracowanie i przeprowadzenie syntezy, potwierdzenie struktur otrzymanych związków, a także zebranie i analizę wyników. Ponadto przygotowała i zredagowała manuskrypt publikacji.

H6: Pierwszy i korespondencyjny autor pracy. Kandydatka pełniła rolę osoby odpowiedzialnej za opracowanie metodologii i koncepcji badań, a także za kierowanie i koordynowanie prac badawczych oraz realizację kluczowych eksperymentów. Jej zadania obejmowały zaprojektowanie struktur związków, opracowanie ścieżek syntezy i ich wykonanie, potwierdzenie struktur otrzymanych związków, zebranie oraz analizę wyników. Przygotowała i zredagowała również manuskrypt publikacji oraz pełniła funkcję autora korespondencyjnego.

Zainteresowania naukowe Dr Martyny wybiegają poza pochodne pirolidyno-2,5-dionu o potencjalnym działaniu przeciwdepresyjnym i obejmują także syntezę aminokwasów nienaturalnych, peptydomimetyków oraz peptydów z wykorzystaniem reakcji wieloskładnikowych, a także rozwój i badania pochodnych 3 β -aminotropanu, 1H-indazolo-3-karboksyamidów oraz przeciwdrgawkowych pochodnych 2-arylo-2-(pirydyn-2-yl)acetamidów. W ramach badań prowadzonych w tych obszarach realizowane są eksperymenty *in vitro* i *in vivo*, ocena profilu polifarmakologicznego w badaniach radioreceptorowych, badania behawioralne i farmakologiczne, ocena stabilności metabolicznej związków oraz analizy *in silico* i modelowanie molekularne. Badania te są prowadzone we współpracy z licznymi ośrodkami krajowymi i zagranicznymi, w tym: Katedrą Farmakobiologii i Zakładem Farmacji Klinicznej Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie, Zakładem Chemii Leków i Zakładem Neurobiologii Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja PAN, Zakładem Patofizjologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Zakładem Farmakologii Doświadczalnej Instytutu Medycyny Wsi im. Witolda Chodźki w Lublinie, Wydziałem Psychologii Uniwersytetu Binghamton w USA, Katedrą i Zakładem Chemii Farmaceutycznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, Katedrą i Zakładem Syntezy i Technologii Chemicznej

Środków Lecznicych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Katedrą Farmakologii CiMUS i IDIS Uniwersytetu w Santiago de Compostela w Hiszpanii, Instytutem Biologii Strukturalnej Helmholtz Zentrum München i Centrum Zintegrowanej Nauki o Białkach Politechniki Monachijskiej, Katedrą Fizjologii Uniwersytetu Karola w Pilźnie, Szkołą Fizjologii, Farmakologii i Nauk Neurologicznych Uniwersytetu w Bristolu, Katedrą Fizjologii i Patofizjologii Eksperymentalnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Laboratorium Krystalografii Białek Małopolskiego Centrum Biotechnologii UJ, Laboratorium Peptydów Wydziału Chemicznego Uniwersytetu Medycznego oraz Katedrą Chemii Nieorganicznej Politechniki Warszawskiej.

Reasumując, zróżnicowanie projektów badawczych podejmowanych przez Habilitantkę oraz rozległy zakres przeprowadzonych eksperymentów świadczą o jej kompleksowych kompetencjach do samodzielnego prowadzenia badań naukowych.

IIb. Ocena merytoryczna cyklu publikacji, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 Ustawy.

Nauki farmaceutyczne to grupa nauk zajmująca się lekami, a także nazwa kierunku studiów. Obejmują one **tworzenie**, badanie i stosowanie leków, a także składników kosmetyków i żywności. Pani dr Martyna Wróbel prowadzi badania ukierunkowane na projektowanie i syntezę nowych związków o potencjalnym działaniu na choroby ośrodkowego układu nerwowego. Opracowywane przez nią struktury wykazują aktywność wobec transportera serotoniny (SERT), receptorów 5-HT_{1A} oraz innych istotnych celów molekularnych. Dzięki wytypowaniu odpowiedniej struktury wiodącej możliwe było uzyskanie pochodnych o wysokim powinowactwie do receptorów 5-HT_{1A} i SERT, poprawionej stabilności metabolicznej. Badania te stanowią kontynuację długiej historii badań nad długołańcuchowymi arylopiperazynami (LCAPs) wykazującymi powinowactwo do receptorów serotoninowych i dopaminowych.

W pracy H1 przedstawiono syntezę oraz badania farmakologiczne i farmakodynamiczne dwóch serii nowych pochodnych 2H-pyrido[1,2-c]pirymidyny o potencjalnym podwójnym powinowactwie do receptorów 5-HT_{1A} oraz transporterów serotoniny SERT, w których przeanalizowano wpływ reszt piperidyno-indolowych i tetrahydropirydyno-indolowych oraz podstawników w pozycji 5 indolu (R^3 = Br, Cl, F) na zdolność ligandów do wiązania z oboma celami molekularnymi. Testy aktywności potwierdziły, że obecność reszty piperidyno-indolowej korzystnie wpływa na powinowactwo do 5-HT_{1A} i SERT, podczas gdy reszta tetrahydropirydyno-indolowa obniża wiązanie z receptorem 5-HT_{1A}. Stwierdzono również, że podstawnik Cl w pozycji R^3 obniża powinowactwo zarówno do 5-HT_{1A}, jak i do SERT, natomiast obecność fluoru zwiększa wiązanie z SERT. Dodatkowo, badania stabilności metabolicznej *in vitro* w teście pierwszego przejścia (mikrosomy ludzkiej wątroby, NADPH) wykazały, że podstawniki R^1 i R^2 zlokalizowane na elemencie pirido-pirymidynowym cząsteczki wpływa korzystnie na stabilność metaboliczną otrzymanych ligandów. Najlepsze z otrzymanych związków wykazywały powinowactwo do receptorów 5-HT_{1A} w zakresie kilku nanomoli (K_i), natomiast towarzyszące aktywności względem SERT wynosiły kilkanaście nanomoli (K_i).

W pracy H2 przedstawiono syntezę nowej serii pochodnych 3-(1*H*-indol-3-yl)pyrrolidyno-2,5-dionu, związków o podwójnym powinowactwie do receptora 5-HT_{1A} i transportera serotoniny SERT. Otrzymano związki charakteryzujących się wyjątkowo wysokimi wartościami wiązania w zakresie nanomolowym zarówno z receptorem, jak i z transporterem. Przeprowadzono analizę zależności struktura–aktywność (SAR) wyników badań *in vitro* i *in vivo* dla związków w zależności od proponowanych modyfikacji różnych obszarów struktury wiodącej. Określono wpływ długości łańcucha na wiązanie z receptorem 5-HT_{1A} i SERT. Stwierdzono, że aby uzyskać zadowalające wartości wiązania, optymalny jest czterowęglowy łącznik, natomiast wprowadzenie łącznika dwuwęglowego powoduje spadek powinowactwa do 5-HT_{1A} i SERT. Z analizy SAR dotyczącej wyników *in vitro* wynika także, że obecność wiązania podwójnego w pierścieniu pirydynowym ma istotne znaczenie. Ogólnie pochodne 1,2,3,6-tetrahydropirydyny wykazywały wysokie powinowactwo do SERT, podczas gdy związki zawierające piperydynę charakteryzowały się znacznie wyższym powinowactwem do receptora 5-HT_{1A}. Związki poddano testom *in vivo*, które pozwoliły ocenić ich właściwości agonistyczno-antagonistyczne względem presynaptycznych i postsynaptycznych receptorów 5-HT_{1A}. Wszystkie badane związki wywoływały hipotermię u myszy i wykazały aktywność jako agoniści receptora 5-HT_{1A}, przy czym rozróżniono związki działające postsynaptycznie i presynaptycznie. W testach dokowania komputerowego do receptora 5-HT_{1A} oraz SERT wykazano tworzenie silnego wiązania z najważniejszymi aminokwasami w miejscu aktywnym: Asp116 w TMH3 (5-HT_{1A}) oraz Tyr95 (SERT). Związki zawierające w strukturze fragment 5-fluoro-3-piperidyn-4-yl-1*H*-indolu, wykazały również bardzo dobre wiązanie z receptorami D₂ i 5-HT_{2A}, co może stanowić punkt wyjścia do badań nad nowymi ligandami potencjalnie przydatnymi w terapii zaburzeń takich jak schizofrenia. Otrzymane wyniki badań serii pochodnych pyrrolidyno-2,5-dionu wskazują na duży potencjał tej grupy zarówno jako związków o podwójnym wiązaniu do 5-HT_{1A} i SERT, jak i jako potencjalnych selektywnych ligandów o wysokim powinowactwie do wspomnianych struktur białkowych.

Publikacja H3 stanowi kontynuację badań pochodnymi 3-(1*H*-indol-3-yl)pyrrolidyno-2,5-dionu w aspekcie wysokiego powinowactwa do receptora 5-HT_{1A} oraz oceny polifarmakologicznej, czyli badań na szerszym panelu receptorowym celem, wyłonienia związków o potencjalnym działaniu przeciwdepresyjnym i przeciwpsychotycznym, charakteryzujących się wielokierunkową aktywnością receptorową. Przeanalizowano profile wiązania, aktywność funkcjonalną, stabilność metaboliczną oraz działanie w testach behawioralnych. Wyróżniono związek o najsilniejszym powinowactwie do receptora 5-HT_{1A} ($K_i = 2,3$ nM), a także cząsteczki o jednoczesnej aktywności wobec 5-HT_{1A} i transportera serotoniny. Niektóre związki wykazywały szersze, korzystne w leczeniu depresji działanie obejmujące inne receptory serotoninowe i dopaminowe. Analiza SAR wykazała, że czterowęglowy łącznik oraz określone podstawienia, takie jak grupa metoksy, mają kluczowe znaczenie dla wysokiego powinowactwa do 5-HT_{1A} i mogą zwiększać także aktywność wobec innych receptorów, m.in. 5-HT₇. Spośród badanych związków wybrano najbardziej obiecującego kandydata o wieloreceptorowym mechanizmie działania, dobrej stabilności

metabolicznej i efektach przeciwdepresyjnych, choć dalsza optymalizacja jest konieczna ze względu na ograniczoną biodostępność i przesłanki wskazujące na możliwość kardiotoksyczności.

W pracy H4 przedstawiono ewaluację farmakologiczną 13 nowych pochodnych 4-butyloarylopiperazyno-3-(1*H*-indol-3-yl)pirolidyno-2,5-dionu, które oceniono jako ligandy receptora 5-HT_{1A}, wykazujące dodatkowo hamowanie wychwytu zwrotnego serotoniny i/lub aktywność względem receptora D₂. Wszystkie testowane związki wykazywały wysokie powinowactwo do receptora 5-HT_{1A}, z wartościami *K_i* w zakresie od 0,4 do 44 nM. Badania SAR wykazały, że powinowactwo związków serii do receptorów 5-HT_{1A}, SERT i D₂ było silnie zależne od wzorców substytucji w ugrupowaniu fenylopiperazyny. Zidentyfikowano pochodną wykazującą cechy silnego liganda receptorów 5-HT_{1A}/D₂/SERT. Ten związek wydaje się obiecujący w świetle złożoności zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego i ograniczeń monoterapii.

W pracy H5 Habilitantka przedstawiła 43 nowe pochodne 3-(1*H*-indol-3-yl)pirolidyno-2,5-dionu połączonych łańcuchem alkilowym z resztą 3-(1,2,3,6-tetrahydropirydyn-4-yl)-1*H*-indolu. Większość otrzymanych związków wykazywała wysokie, podwójne powinowactwo do receptora 5-HT_{1A} i SERT. Analiza SAR wykazała, że zastosowanie łącznika trój- lub cztero-metylenowego oraz podstawników CN lub NO₂ w pozycji 5 pierścienia indolowego zapewnia wysoką aktywność względem receptorów 5-HT_{1A}/SERT w testach *in vitro* (*K_i* w zakresie kilku nanomoli). Ponadto część związków uznano za obiecujące ze względu na ich dobre powinowactwo do receptorów D₂ i 5-HT₆. Wyniki badań stabilności metabolicznej wykazały, że wszystkie testowane związki wykazywały wysoką stabilność mikrosomalną. Zastąpienie ugrupowania 3-piperydyn-4-yl-1*H*-indolu resztą 3-(1,2,3,6-tetrahydropirydyn-4-yl)-1*H*-indolu jest istotne dla stabilności metabolicznej i poprawia selektywność α₁/5-HT_{1A}, a obecność podwójnego wiązania w pierścieniu pirydynowym w poprawia farmakokinetykę i bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe. Oceniono także aktywność funkcjonalną wybranych związków względem receptora 5-HT_{1A}. Wykazano, że rodzaj podstawnika w pozycji 5 ma istotne znaczenie dla typu aktywności wewnętrznej (agonisty/antagonisty) ligandu.

W pracy H6 przedstawiono syntezę pochodnych 1-(4-(7-azaindolo)-3,6-dihydropirydyno-1-yl)alkilo-3-(1*H*-indol-3-yl)pirolidyno-2,5-dionu o podwójnym wiązaniu do receptora 5-HT_{1A} i SERT. Przeprowadzone badania pozwoliły wykazać, że zastąpienie fragmentu 3-(1,2,3,6-tetrahydropirydyno-4-yl)-1*H*-indolu 3-(1,2,3,6-tetrahydropirydyno-4-yl)-1*H*-pirolo[2,3-*b*]pirydyną powoduje utratę powinowactwa do receptora 5-HT_{1A} z zachowaniem wysokiego powinowactwa do SERT. Zastąpienie 1*H*-indolu 7-azaindolem nie wpłynęło znacząco na powinowactwo do receptora D₂. Wyniki te sugerują, że część cząsteczki 3-(1*H*-indol-3-yl)pirolidyno-2,5-dionu odgrywa kluczową rolę w interakcji z miejscem wiązania receptora D₂. Następnie oceniono powinowactwo wybranych związków do transporterów dopaminy (DAT) oraz noradrenaliny (NET). Testy pozwoliły zidentyfikować pochodne o pożądanym powinowactwie do SERT, NET i DAT, które mogą być punktem wyjścia do dalszego projektowania wielocelowych leków przeciwdepresyjnych..

Podsumowując ocenę, należy podkreślić wysoką wartość merytoryczną oraz znakomity poziom naukowy przeprowadzonych badań, obejmujących projektowanie struktur chemicznych, syntezę, analizę strukturalną oraz badania farmakologiczne potencjalnych leków. Przedłożony cykl

sześciu publikacji cechuje się oryginalnością i świadczy o dojrzałości naukowej dr n. farm. Martyny Wróbel, przejawiającej się w formułowaniu ambitnych programów badawczych oraz w budowaniu i kierowaniu zespołami badawczymi. Wskazane osiągnięcia stanowią istotny wkład w rozwój nauk farmaceutycznych, nauk medycznych i nauk o zdrowiu.

III. Ocena działalności dydaktycznej, organizacyjnej oraz popularyzującej naukę lub sztukę

Działalność dydaktyczna, organizacyjna oraz popularyzująca naukę dr Martyny Wróbel stanowi istotne uzupełnienie Jej dorobku naukowego i odzwierciedla wielowymiarowe zaangażowanie w funkcjonowanie środowiska akademickiego. W obszarze dydaktyki Habilitantka aktywnie uczestniczy w procesie kształcenia na Wydziale Farmaceutycznym Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, co znajduje potwierdzenie m.in. w wieloletnim pełnieniu funkcji recenzenta oraz jurora w corocznym Wydziałowym Konkursie Prac Magisterskich, rolę tę sprawuje nieprzerwanie od 2019 roku. Ponadto oceniła pięć prac magisterskich zrealizowanych na Wydziale Farmaceutycznym WUM, co dowodzi Jej kompetencji merytorycznych oraz wkładu w rozwój młodych adeptów nauki. Ważnym elementem działalności dydaktycznej dr Wróbel jest także inicjowanie oraz rozwijanie współpracy uczelni z otoczeniem gospodarczym: w wyniku Jej starań podpisano List Intencyjny, a następnie Porozumienie i Umowę o współpracy z Siecią Badawczą Łukasiewicz – Instytutem Chemii Przemysłowej, co umożliwiło studentom korzystanie z nowoczesnej infrastruktury laboratoryjnej w ramach zajęć dydaktycznych. Dodatkowo od 2018 roku współorganizuje zajęcia prowadzone we współpracy z firmami farmaceutycznymi, takimi jak Gedeon Richter Polska, Celon Pharma, TZF Polfa S.A. oraz Grand Medical Poland Sp. z o.o., dzięki czemu dydaktyka prowadzona przez Habilitantkę ma silny komponent praktyczny i odpowiada na potrzeby rynku pracy. W zakresie działalności organizacyjnej dr Wróbel wykazała się aktywnością jako członek komitetu organizacyjnego Konferencji Naukowej Wydziału Farmaceutycznego oraz Rady Dyscypliny Nauk Farmaceutycznych „*Postęp współczesnej farmacji – nauka i przemysł*” w 2020 roku, co potwierdza Jej zaangażowanie w przygotowanie wydarzeń o znaczeniu naukowym i dydaktycznym. Od 2024 roku pełni także funkcję recenzenta w ramach międzynarodowej konferencji Warsaw International Medical Congress – WIMC, co świadczy o uznaniu Jej kompetencji oraz roli w ocenie dorobku młodych badaczy na forum międzynarodowym. Aktywność popularyzacyjną Habilitantki potwierdza zaś wykonanie dziewięciu recenzji artykułów naukowych dla czasopism o uznanej pozycji, takich jak *Bioorganic Chemistry*, *ChemistrySelect*, *ChemMedChem* czy *Medicinal Chemistry Research*, jak również recenzowanie prac publikowanych w czasopismach krajowych, m.in. w *Postęпах Higieny i Medycyny Doświadczalnej* oraz *Prospects in Pharmaceutical Sciences*. Dodatkowym przejawem działalności Habilitantki na rzecz upowszechniania wiedzy jest regularny udział w krajowych i międzynarodowych konferencjach, zarówno w formie prezentacji własnych badań, jak i współautorskich posterów, co zwiększa widoczność polskich badań w obszarze chemii medycznej oraz projektowania leków na forach międzynarodowych. Wszystkie powyżej wymienione działania wskazują na wysokie zaangażowanie dr Martyny Wróbel w rozwój dydaktyki, organizację życia akademickiego oraz

popularyzację nauki, a także na Jej istotny wkład w kształtowanie kolejnych pokoleń badaczy i budowanie prestiżu macierzystej uczelni

W świetle przedstawionego dorobku naukowego, udokumentowanej umiejętności planowania i samodzielnej realizacji badań, doświadczenia w kierowaniu interdyscyplinarnymi zespołami oraz aktywnego udziału w działalności dydaktycznej i organizacyjnej, uznaję, że dr Martyna Wróbel spełnia wymagania określone w art. 219 ust. 1 pkt 2 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo i szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz.U. 2023, poz. 742 z późn. zm.). Ponadto potwierdzam, że wśród wskazanych do oceny osiągnięć naukowych znajduje się cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych opublikowanych w czasopiśmie naukowych, które w roku opublikowania artykułu w ostatecznej formie były ujęte w wykazie sporządzonym zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 ust. 2 pkt 2 lit. b. Wnoszę o kontynuowanie procedury w zakresie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

Katedra i Zakład Chemii Organicznej
Gdański Uniwersytet Medyczny

prof. dr hab. Jarosław Sączewski