

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. 1. 9. 2024 r.

Ocena osiągnięć naukowych w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie nauki farmaceutyczne dr farm. Katarzyny Szczepańskiej oraz recenzja osiągnięcia naukowego zaprezentowanego w formie cyklu publikacji pt. „Receptor H₃ histaminowy jako jeden z punktów uchwytu ligandów wielocelowych w terapii schorzeń ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego”, 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 Katarzyna Szczepańska w roku 2014 ukończyła studia na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, których zwieńczeniem była praca magisterska pt. *Poszukiwanie nowych ligandów receptorów H₃ histaminowych w grupie pochodnych (cyklo)alkilofenonów*, wykonana pod kierunkiem prof. dr hab. Katarzyny Kieć-Kononowicz. Wybór tematyki badawczej i promotora okazał się niezwykle udany, ponieważ stał się fundamentem błyskotliwej kariery naukowej. Już jako stażystka Kandydatka kontynuowała pracę w Zespole Katedry Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych UJ CM w Krakowie, a z początkiem roku akademickiego 2015/2016 podjęła studia doktoranckie w macierzystej Katedrze pod kierunkiem prof. dr hab. Katarzyny Kieć-Kononowicz. Podczas studiów doktoranckich Kandydatka kierowała grantem Narodowego Nauki Preludium: *Pochodne piperazyny jako aktywne ligandy receptorów H₃ histaminowych - modelowanie molekularne, synteza, ewaluacja farmakologiczna* oraz projektem celowym Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego: *Poszukiwanie ligandów receptorów H₃ histaminowych w grupie N-podstawionych pochodnych piperazyny*. Dodatkowo w tym okresie, zdobyła doświadczenie biorąc udział w realizacji czterech projektów badawczych, które były finansowane przez Narodowe Centrum Nauki (1 projekt Maestro, 2 projekty Opus) oraz Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego (1 projekt). Jej rola w tych grantach badawczych obejmowała syntezę i resyntezę ligandów skierowanych na różne cele biologiczne, w tym receptory sprzężone z białkami G oraz kanały jonowe. Praca ta zaowocowała współautorstwem 10 publikacji naukowych w czasopismach, takich jak *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, *European Journal of Medicinal Chemistry*, *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, *Biomedicine and Pharmacotherapy*, *Biochemical Pharmacology*, *International Journal of Molecular Sciences*, *Pharmaceuticals*, i *Molecules*.

Zdecydowana większość tych badań koncentrowała się na syntezie ligandów receptorów H₃ histaminowych, które wykazywały działanie anorektyczne, hipoglikemizujące lub przeciwpadaczkowe.

Habilitantka w czerwcu 2020 roku na Wydziale Farmaceutycznym UJ CM obroniła z wyróżnieniem rozprawę doktorską zatytułowaną *The search for novel histamine H₃ receptor ligands in the group of piperazine derivatives*. Praca miała charakter interdyscyplinarny i była realizowana we współpracy z trzema zagranicznymi ośrodkami naukowymi: Uniwersytetem w Düsseldorfie (w grupie badawczej prof. Holgera Starka), Uniwersytetem w Regensburgu (w grupie badawczej prof. Sigurda Elza) oraz Zjednoczonych Emiratach Arabskich (w grupie badawczej prof. Bassema Sadka). Praca ta składała się z cyklu 5 publikacji naukowych w czasopismach *European Journal of Medicinal Chemistry*, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, *Bioorganic Chemistry*, *Current Medicinal Chemistry*, oraz *Biochemical Pharmacology*.

Przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora w 2019 roku odbyła dwumiesięczny staż w Instytucie Chemii Medycznej i Farmaceutycznej Uniwersytetu w Regensburgu (Niemcy), a po uzyskaniu stopnia w 2022 roku odbyła prawie trzymiesięczny staż w Zakładzie Chemii Leków Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Florydzkiego w Gainesville (USA). Obecnie Pani Katarzyna Szczepańska jest zatrudniona jako asystent w Zakładzie Chemii Leków Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk. Na macierzystym Wydziale przez 8 miesięcy była zatrudniona w charakterze specjalisty, a obecnie jest wykonawcą badań statutowych realizowanych w Katedrze Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych UJ CM.

II. Ocena dorobku naukowego

IIa. Ocena formalna

Zgodnie z analizą bibliometryczną potwierdzoną przez starszego dokumentalistę Centrum Informacji Naukowej, Biblioteki i Archiwum Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja PAN, Panią mgr Monikę Szczerba-Kolasa, dorobek naukowy dr farm. Katarzyny Szczepańskiej obejmuje 24 prace oryginalne i przeglądowe oraz 8 streszczeń międzynarodowych i 3 krajowe.

W ujęciu parametrycznym sumaryczny wskaźnik cytowań *impact factor* publikacji wynosi 112,941, a łączna liczba punktów ministerialnych dla przedstawionego dorobku wynosi 2380. Według baz naukowych *Web of Science* i *Scopus*, prace Habilitantki były cytowane odpowiednio 163 lub 169 razy (98 i 104 bez autocytowań), a indeks Hirscha wynosi 9. Dorobek przedstawiony jako cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych obejmuje pięć prac oryginalnych i jedną przeglądową o skumulowanym współczynniku IF 31,351 oraz 750 punktach MNiSW. Prace naukowe opublikowano w czasopismach *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, *European Journal of Medicinal Chemistry*, *ACS Chemical Neuroscience*, *Journal of Medicinal Chemistry*, *Pharmacological Reports*, oraz *Current Medicinal Chemistry*.

Na potrzeby postępowania habilitacyjnego, Pani dr farm. Katarzyna Szczepańska przedłożyła pięknie wydaną książkę zawierającą wszystkie wymagane prawem dokumenty oraz *Autoreferat* prezentujący omówienie osiągnięć naukowych, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2

Ustawy, gdzie w sposób przejrzysty zaprezentowała najważniejsze wyniki swoich prac naukowo-badawczych, informacje o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę, oraz inne informacje dotyczące kariery zawodowej, wykaz osiągnięć naukowych oraz informacje o odbytych stażach w instytucjach naukowych, współpracy naukowej, recenzowanych pracach naukowych, wystąpieniach na krajowych lub międzynarodowych konferencjach naukowych, oraz uczestnictwie w pracach zespołów badawczych realizujących projekty finansowane w drodze konkursów krajowych lub zagranicznych. Niemal połowę książki przedłożonej do oceny stanowią starannie przygotowane oświadczenia współautorów prac, które zostały przedstawione jako osiągnięcie naukowe, z dokładnym określeniem wkładu każdego z uczestników badań. W sumie oświadczeń jest 65. Przedłożone dane wskazują, że pod względem formalnym dorobek naukowy Habilitantki spełnia wymagania ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. Jednak lektura niektórych oświadczeń budzi zdziwienie recenzenta, zwłaszcza sformułowań takich jak: „wprowadziłem korekty do manuskryptu” czy „konsultowałem figury zawarte w publikacji i suplemencie.” *Reductio ad absurdum*: być może recenzenci i edytorzy artykułów naukowych powinni być włączani w poczet autorów danej publikacji, a w polskim systemie promocji naukowej składać odpowiednie oświadczenia.

Według załączonych oświadczeń, wkład Habilitantki w powstanie poszczególnych prac stanowiących osiągnięcie był następujący:

H1: Pierwszy autor pracy. Opracowanie koncepcji badań oraz wyselekcjonowanie związków do przetestowania ich wpływu na aktywność pompy ABCB1, właściwości cytotoksycznych i antyproliferacyjnych z biblioteki ligandów receptorów H_3 histaminowych, które Habilitantka zsyntetyzowała w poprzednich badaniach. Wkład autorki obejmował także analizę otrzymanych wyników, przygotowanie tekstu publikacji oraz wstępnej wersji manuskryptu, suplement, figurę 1 oraz wybrane odpowiedzi na uwagi recenzentów.

H2: Pierwszy autor pracy. Dokonanie przeglądu literaturowego w zakresie właściwości farmakologicznych ligandów receptorów H_3 histaminowych oraz sigma-1, jak również analiza ich budowy chemicznej. Habilitantka omówiła potencjalne korzyści terapeutyczne wynikające z jednoczesnego oddziaływania związków na te dwa cele biologiczne. Brała również udział w przygotowaniu tekstu publikacji oraz wstępnej wersji manuskryptu (jest autorką figur: 1, 4, 5, 6, 7, 8) oraz wybranych odpowiedzi na uwagi recenzentów.

H3: Pierwszy autor pracy. Wkład Habilitantki w publikację polegał na opracowaniu koncepcji badań oraz przeprowadzeniu analizy zależności struktura-aktywność w grupie 12 ligandów receptorów histaminowych (H_3), które zostały otrzymane podczas ostatniego roku studiów doktoranckich. Synteza oraz charakterystyka właściwości farmakologicznych tych związków nie były wtedy publikowane, dlatego nie zostały uwzględnione w cyklu trzech publikacji eksperymentalnych będących przedmiotem rozprawy doktorskiej. Ponadto, dla związków omawianych w publikacji, Habilitantka przetestowała ich powinowactwo do pozostałych podtypów receptorów histaminowych (H_1 , H_2 , H_4) oraz scharakteryzowała profil aktywności funkcjonalnej w teście rekrutacji białka mini-G. Badania te zostały przeprowadzone podczas stażu na

Uniwersytecie w Regensburgu. Asystowała w badaniach nad wpływem testowanych związków na aktywność cytochromu P450 (izoforma 3A4). Dokonała analizy wszystkich otrzymanych wyników, wyselekcjonowała strukturę wiodącą do badań *in vivo*, przygotowała tekst publikacji, wstępną wersję manuskryptu, suplement, część figur (abstrakt graficzny, figurę 1, schemat 1), jak również wybrane odpowiedzi na uwagi recenzentów.

H4: Pierwszy autor pracy. Habilitantka pełniła rolę koordynatora projektu, brała udział w opracowaniu koncepcji badań oraz wyselekcjonowała 20 ligandów receptorów H₃ do oznaczenia ich powinowactwa względem receptorów sigma-1 oraz sigma-2. Związki te zostały przez nią zsyntetyzowane w poprzednich badaniach. Habilitantka dokonała analizy zależności struktura-aktywność oraz wyselekcjonowała struktury wiodące do badań *in vitro* oraz *in vivo*. Przygotowała tekst publikacji, wstępną wersję manuskryptu, suplement, część figur (abstrakt graficzny, figurę 1, figurę 4), jak również wybrane odpowiedzi na uwagi recenzentów.

H5: Pierwszy autor pracy. Habilitantka pełniła rolę koordynatora projektu, zaprojektowała oraz zsyntetyzowała serię dualnych ligandów receptorów H₃ histaminowych oraz sigma-1, jak również wyjściowych aminoalkoholi testowanych w badaniach miareczkowania potencjometrycznego. Co więcej, asystowała w badaniach przenikalności związków przez sztuczną błonę biologiczną w teście PAMPA oraz badała aktywność wewnętrzną w teście akumulacji cyklicznego AMP. Dokonała analizy zależności struktura-aktywność oraz pozostałych wyników, po czym wyselekcjonowała struktury wiodące do badań *in vivo*. Przygotowała tekst publikacji, wstępną wersję manuskryptu, suplement, część figur (abstrakt graficzny, figur 1, 2, 4 i 8 oraz schemat 1), jak również wybrane odpowiedzi na uwagi recenzentów.

H6: Pierwszy i korespondencyjny autor pracy. Habilitantka pełniła rolę koordynatora projektu oraz brała udział w opracowywaniu koncepcji badań. Zsyntetyzowała ewaluowany w pracy związek KSK100, przeanalizowała otrzymane wyniki, przygotowała tekst publikacji, wstępną wersję manuskryptu oraz część figur (abstrakt graficzny, figury 1 i 2). Ponadto, prowadziła korespondencję z edytorem czasopisma *Pharmacological Reports* oraz przygotowała odpowiedzi na uwagi recenzentów.

Począwszy od pracy magisterskiej praktycznie cały dorobek naukowy dr Katarzyny Szczepańskiej dotyczy syntezy nowych ligandów receptorów histaminowych H₃. Głównym celem badań przedstawionych w pracy habilitacyjnej była identyfikacja związków chemicznych o potencjalnej aktywności farmakologicznej wobec receptorów histaminowych H₃ oraz innych celów biologicznych, takich jak glikoproteina P i receptory sigma. Związki te zostały zaprojektowane, zsyntetyzowane lub wybrane z istniejącej biblioteki ligandów, a następnie poddane skringowi farmakologicznemu *in vitro* oraz analizie zależności struktura-aktywność (SAR) wspomaganą modelowaniem molekularnym. Badania obejmowały również charakterystykę parametrów lekopodobieństwa i ocenę aktywności farmakologicznej w modelach zwierzęcych. Te interdyscyplinarne badania były realizowane w Zakładzie Chemii Leków IF PAN oraz Katedrze Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych UJ CM, a także we współpracy z licznymi ośrodkami krajowymi i zagranicznymi, w tym Uniwersytetem w Szegedzie, Uniwersytetem

Heinricha Heinego w Düsseldorfie, Uniwersytetem w Regensburgu, Uniwersytetem w Katanii, Uniwersytetem w Granadzie, Zakładem Badań Nowych Leków IF PAN, Wydziałem Chemii UJ, Katedrą Farmakodynamiki UJ CM, Zakładem Neurochemii IF PAN, oraz firmami Cerko Sp. z o.o. i Celon Pharma S.A.

Pani Katarzyna Szczepańska kierowała kilkoma projektami badawczymi, w tym: *"Rola jednoczesnej i indywidualnej modulacji receptorów μ -opiodowych, sigma-1 oraz H_3 histaminowych jako nowe podejście terapeutyczne w leczeniu bólu o podłożu nocyceptywnym i neuropatycznym"* (Narodowe Centrum Nauki, OPUS nr 2022/45/B/NZ7/03101, dofinansowanie: 2 533 291 PLN, projekt realizowany w konsorcjum z firmą Celon Pharma S.A.); *"Dualne ligandy receptorów H_3 histaminowych oraz sigma-1 jako nowe narzędzia farmakologiczne w terapii schorzeń ośrodkowego układu nerwowego ze szczególnym uwzględnieniem bólu neuropatycznego"* (Narodowe Centrum Nauki, SONATINA nr 2020/36/C/NZ7/00284, dofinansowanie: 1 081 987 PLN); *"Pochodne piperazyny jako aktywne ligandy receptorów H_3 histaminowych - modelowanie molekularne, synteza, ewaluacja farmakologiczna"* (Narodowe Centrum Nauki, PRELUDIUM nr 2016/23/N/NZ7/00469, dofinansowanie: 141 600 PLN); oraz *"Poszukiwanie ligandów receptorów H_3 histaminowych w grupie N-podstawionych piperazyn"* (Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego, projekt celowy nr K/DSC/004310). Podsumowując, liczba realizowanych projektów przez Habilitantkę jest imponująca, a zakres i rozmach prowadzonych badań dowodzi wszechstronnego przygotowania do samodzielnego prowadzenia badań naukowych.

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

Opracowanie skutecznego leku psychiatrycznego jest trudne ze względu na złożoność mózgu, wieloczynnikową naturę zaburzeń psychicznych oraz ograniczenia w aktualnym stanie wiedzy naukowej i technologii. Mózg, z jego skomplikowaną siecią miliardów neuronów i neuroprzekaźników, sprawia, że trudno jest precyzyjnie celować w określone szlaki bez ryzyka wpływu na inne obszary. Dokładne przyczyny zaburzeń psychicznych są nadal słabo poznane i często wynikają z kombinacji czynników genetycznych, środowiskowych i neurobiologicznych. Dodatkowo, zaburzenia te są bardzo heterogeniczne i objawiają się różnorodnie u różnych osób, co utrudnia opracowanie uniwersalnych metod leczenia. Bariera krew-mózg stanowi kolejne wyzwanie, ograniczając możliwość dostarczania leków do mózgu. Leki psychiatryczne często wiążą się ze znacznymi skutkami ubocznymi, wynikającymi z ich działania na niepożądane cele, a proces ich opracowywania wymaga długich i kosztownych badań klinicznych. Dodatkowo, wyzwania etyczne i regulacyjne związane z prowadzeniem badań na wrażliwych grupach pacjentów oraz zapewnienie bezpieczeństwa leków utrudniają rozwój skutecznych terapii psychiatrycznych.

W ostatnich latach podejście do projektowania leków ewoluowało wraz z rosnącą wiedzą o molekularnych podstawach funkcjonowania organizmów. Tradycyjna strategia "jedna cząsteczka - jeden cel - jedna choroba" okazała się skuteczna jedynie dla chorób o prostej etiologii, gdzie cel

biologiczny był wyraźnie określony. Jednak w przypadku chorób złożonych, takich jak schorzenia psychiatryczne, podejście to nie sprawdziło się, ponieważ wiele procesów chorobowych angażuje kilka szlaków biologicznych jednocześnie. W odpowiedzi na te wyzwania, chemia medyczna wprowadziła koncepcję polifarmakologii, czyli projektowania leków wielofunkcyjnych, zdolnych do oddziaływania na kilka celów biologicznych jednocześnie. Strategia ta obejmuje dwa podejścia: oparte na wiedzy, gdzie łączy się aktywne ligandy skierowane na różne cele biologiczne, oraz oparte na badaniach przesiewowych, które identyfikują związki o pożądanym profilu farmakologicznym. Związki wielocelowe mogą oferować synergistyczne działanie, jednak ich projektowanie wymaga precyzyjnej analizy zależności struktura-aktywność, aby uzyskać odpowiednią selektywność i aktywność wobec wielu celów biologicznych. Innymi słowy, postęp w metodologii badań farmakologicznych pozwolił na prowadzenie badań na kilku celach biologicznych jednocześnie, a to z kolei przekłada się na lepsze zrozumienie zależności pomiędzy strukturą a aktywnością biologiczną małych cząsteczek chemicznych. Naukowiec zajmujący się syntezą takich związków jest w pewnym sensie ślusarzem mozolnie wytwarzającym coraz to różniejsze wytrychy, które przeznaczone są do otwierania i blokowania różnego typu biologicznych zamków.

W pracy H1 przedstawiono badania farmakologiczne ligandów H_3R , tj. *N*-heterocyklicznych pochodnych (4-alkilo- lub 4-acetylofenoksy)-4-alkilopiperazyny, otrzymanych uprzednio przez Habilitantkę. Badania te umożliwiły zidentyfikowanie czterech spośród osiemnastu testowanych ligandów receptora histaminowego H_3 , które wykazały wysoką skuteczność w hamowaniu białkowej pompy lekooporności MDR ABCB1, a także działania cytotoksyczne i antyproliferacyjne w komórkach chłoniaka T u myszy. Najbardziej aktywny ligand hamował pompę ABCB1 1,4-krotnie silniej niż inhibitor referencyjny (werapamil) przy 10-krotnie wyższym stężeniu i wykazywał najsilniejsze właściwości cytotoksyczne i antyproliferacyjne. Analiza SAR wykazała, że grupy *tert*-butylowe i *tert*-pentyłowe bezpośrednio przyłączone do pierścienia aromatycznego odgrywają kluczową rolę w oczekiwanych właściwościach hamujących ABCB1. Mimo że badane związki wykazały słabe właściwości antagonistyczne wobec receptorów histaminowych H_3 , dają nadzieję na otrzymanie w przyszłości silnych ligandów receptora H_3 z zachowaniem potencjału hamowania pompy ABCB1 oraz właściwości cytotoksycznych i antyproliferacyjnych.

W pracy przeglądowej H2, opierając się na dostępnych danych literaturowych, zebrano informacje na temat działania farmakologicznego ligandów receptorów H_3 histaminowych oraz sigma-1 w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym. Wykazano, że niektórzy antagoniści receptora H_3 histaminowego, którzy znajdują się w fazie badań klinicznych, wykazują silne, nanomolowe powinowactwo do receptorów sigma-1. Może to wpływać na ich ogólną skuteczność i tłumaczyć zróżnicowany profil aktywności farmakologicznej. To odkrycie stało się przełomem w badaniach nad mechanizmem działania ligandów H_3R i otworzyło nowy kierunek w poszukiwaniu nowych leków. Omówiono również zależność struktura-aktywność dla poszczególnych efektów farmakologicznych, zwracając uwagę na elementy farmakoforowe w strukturze badanych ligandów, które mogą być wspólne dla obu celów biologicznych i potencjalnie wpływać na

korzystny profil ich aktywności. Analiza wykazała, że farmakofory ligandów H₃R i sigma-1R są przykładami zintegrowanych farmakoforów, ponieważ zawierają wspólne elementy, takie jak ugrupowanie zasadowe połączone z linkerem o zmiennej długości, z opcjonalnym heteroatomem (lub grupą heteroatomów) w przypadku ligandów sigma, który łączy się następnie z „obszarem dowolnym”, najczęściej o charakterze hydrofobowym. Agoniści receptorów sigma-1 wykazują zdolność hamowania monoaminooksydaz i cholinoesteraz oraz charakteryzują się wysoką skutecznością terapeutyczną w leczeniu choroby Alzheimera na etapie badań przedklinicznych *in vivo*. Natomiast ligandy o działaniu antagonistycznym wykazały potencjał terapeutyczny w leczeniu bólu neuropatycznego, uzależnień oraz otyłości.

W publikacji H3 przedstawiono syntezę i badania farmakologiczne 12 nowych ligandów H₃R. Pochodne 1-(3-fenoksypropylo)-4-(pyridin-4-yl)piperazyny różniące się podstawnikami w pierścieniu fenylowym zaprojektowano w oparciu o znane związki aktywne takie jak cyproksyfan. Wszystkie zaproponowane ligandy charakteryzowały się silnym powinowactwem do receptorów H₃ oraz wysoką selektywnością wobec pozostałych typów receptorów histaminowych. Testy aktywności wewnętrznej, tj. badanie rekrutacji białka mini-G, akumulacji cyklicznego adenozynomonofosforanu (cAMP) oraz mobilizacji jonów wapnia w komórce, wykazały, że opracowane ligandy wykazują właściwości antagonistyczne wobec receptorów histaminowych H₃. W kolejnym etapie badań przeprowadzono testy farmakologiczne *in vivo*, aby zbadać możliwe właściwości anorektyczne w zwierzęcym modelu otyłości. Strukturalny analog znanego związku A331440, zawierający wspólny fragment benzonitrylowy, podawano dootrzewnowo w dawce 10 mg/kg masy ciała dziennie. Związek ten znacząco zmniejszał masę ciała i spożycie kalorii u zwierząt w porównaniu do grupy kontrolnej. Ponadto, w tej dawce związek wyraźnie zmniejszał ilość tłuszczu trzewnego u badanych zwierząt oraz poprawiał parametry metaboliczne, obniżając poziomy glukozy, triglicerydów i cholesterolu całkowitego w osoczu, jednocześnie zwiększając poziom frakcji HDL. Co istotne, w dawce efektywnej związek nie wpływał na spontaniczną aktywność ruchową zwierząt.

W pracy H4 przedstawiono ewaluację farmakologiczną 20 związków starannie wyselekcjonowanych z grupy ligandów receptorów H₃ otrzymanych w Katedrze Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych UJ CM. W tym przypadku wybrano *N*-pyridin-4-ylove pochodne (4-alkilo- lub 4-acylofenoksy)-4-alkilopiperazyny i porównano je z analogami zawierającymi ugrupowanie 4-(piperidyn-4-ylo)pirydyny. Prawie wszystkie testowane związki wykazały mniej lub bardziej zaznaczoną siłę wiązania z obydwoma podtypami receptorów sigma. Zastąpienie pierścienia piperazyny piperidyną, nie wpłynęło znacząco na wiązanie z receptorami H₃, jednak ligandy zawierające pierścień piperidyny wykazywały charakter dualny H₃/sigma-1. Zjawisko to powiązano ze zmianą stanu lub stanów protonowania atomów azotu w fizjologicznym pH, co poparto wynikami analiz zasadowości związków *in silico* z zastosowaniem specjalistycznego oprogramowania. W tym miejscu recenzent chciałby dodać, że pierścienie ugrupowania 4-(piperidyn-4-ylo)pirydynowego z uwagi na uwarunkowania steryczne przyjmują konformację prostopadłą względem siebie, natomiast pierścienie 1-(pirydyn-4-ylo)piperazyny są

niemal koplanarne, co wynika ze sprzężenia wolnej pary elektronowej atomu azotu piperazyny z elektronami π pirydyny. Oznacza to, że koplanarny podstawnik pirydyn-4-yłowy wyłącza aktywność sigma-1, natomiast orientacja prostopadła podstawnika pirydyn-4-yłowego nie wpływa na wysokie powinowactwo liganda do receptorów σ_1 . Potwierdzeniem tej interpretacji może być wysoka aktywność liganda nr 11, który nie posiada podstawnika w pierścieniu piperydynowym. Podstawione i niepodstawione ligandy piperydynowe zwiększyły działanie przeciwbólne loperamidu w mysim modelu bólu nocycyptynowego.

W pracy H5 Habilitantka przedstawiła 15 dualnych ligandów, które można traktować jako analogi badanych wcześniej związków piperydynowych. Ponadto zaprezentowano porównanie ligandów piperazynowych z piperydynowymi z zastosowaniem miareczkowania potencjometrycznego w kombinacji ze spektroskopią NMR oraz analiz krystalograficznych, gdzie potwierdzono hybrydyzację sp^2 sprzężonego atomu azotu piperazyny. Niestety na internetowej stronie wydawnictwa nie opublikowano danych pozwalających na wizualizację badanych struktur krystalicznych. Wszystkie testowane ligandy okazały się być silnymi i selektywnymi antagonistami H_3R , które nie wykazały istotnego powinowactwa do pozostałych podtypów receptorów histaminowych oraz charakteryzowały się wysoką przepuszczalnością przez sztuczną błonę biologiczną teście PAMPA. Ponownie piperydynowy ligand z fragmentem benzonitrylowym był aktywny w dwóch modelach bólu neuropatycznego: neuropatii obwodowej wywołanej oksaliplatyną oraz wskutek mechanicznego uszkodzenia nerwu kulszowego. Dodatkowo w pracy H6 wykazano z wykorzystaniem mysiego testu rozpoznawania nowego obiektu, że otrzymany ligand wywołuje efekt farmakologiczny zbliżony do referencyjnego antagonisty σ_1R – związku SIRA. Pytanie, na które recenzent nie znalazł odpowiedzi, dotyczy tego, dlaczego ligandy receptorów H_3 opisane w pracach H3-H6 były testowane *in vivo* bez wcześniejszej oceny cytotoksyczności, mimo że ligandy opisane w pracy H1 wykazują toksyczność w modelach *in vitro*. Być może, tak jak w przypadku starszych leków przeciwnowotworowych, działanie anorektyczne opracowanych ligandów wynika z ich toksyczności.

Podsumowując swoją ocenę, chciałbym zaakcentować wysoką wartość i bardzo wysoki poziom naukowy przeprowadzonych zadań badawczych w zakresie projektowania struktury, syntezy chemicznej, analizy strukturalnej, oraz badań farmakologicznych oraz aktywności cytotoksycznej potencjalnych leków. Przedłożony do oceny cykl sześciu publikacji jest oryginalny i dowodzi dojrzałości naukowej dr farm. Katarzyny Szczepańskiej, wyrażającej się w formułowaniu ambitnych programów badawczych oraz budowaniu i kierowaniu zespołami badawczymi. Wskazane osiągnięcie naukowe stanowi znaczący wkład w rozwój dyscypliny nauki farmaceutycznej, dziedziny nauk medycznych i nauk o zdrowiu.

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

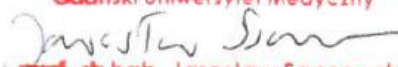
W ramach działalności dydaktycznej Habilitantka współprowadziła Koło Chemii Medycznej na Wydziale Farmaceutycznym UJ CM oraz brała udział w seminariach dla młodych naukowców Katedry Technologii i Biotechnologii Środków Lecznicych. Była również odpowiedzialna za

protokołowanie obrony prac doktorskich mgr. Michała Załuskiego oraz mgr Anety Kaczor. W zakresie działalności popularyzacyjnej prezentowała swoje badania na portalu Platforma Nauki. Z kolei w ramach działalności organizacyjnej brała udział w licznych przedsięwzięciach, m.in. w komitetach organizacyjnych spotkań Europejskiej Sieci Doktorantów Paula Ehrlicha, zjazdu Europejskiego Towarzystwa Badań nad Histaminą, konferencji EFMC-ACSMEDI: Medicinal Chemistry Frontiers, oraz przesłuchań Polskiego Towarzystwa Chemii Medycznej, których celem było wyłonienie reprezentantów Polski na sympozja EFMC Young Medicinal Chemists w latach 2016-2023. Zaangażowanie Habilitantki w pracę naukową i dydaktyczną znajduje odzwierciedlenie w licznych nagrodach, wyróżnieniach i stypendiach. Jest laureatką Stypendium START 2021 dla najlepszych młodych naukowców Fundacji na rzecz Nauki Polskiej oraz otrzymała Certyfikat Europejskiej Sieci Doktorantów Paula Ehrlicha za rozprawę doktorską. Została wyróżniona przez Radę Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne UJ za rozprawę doktorską i zdobyła Polską Nagrodę Inteligentnego Rozwoju 2020 w kategorii "Naukowiec Przyszłości" za realizację projektów Preludium oraz Sonata. W latach 2017/2018, 2018/2019 oraz 2019/2020 była laureatką stypendium pro jakościowego UJ CM dla najlepszych doktorantów. Reprezentowała Polskę na 5th EFMC Young Medicinal Chemist Symposium w Lublanie w 2018 roku, organizowanym przez Polskie Towarzystwo Chemii Medycznej. Otrzymała wyróżnienie za poster oraz stypendium dojazdowe na 47th Meeting of the European Histamine Research Society w Dublinie, a także dwukrotnie wygrała w Konkursie Towarzystwa Doktorantów UJ na Dofinansowanie Działalności Doktorantów, uzyskując stypendia dojazdowe na VII i VIII Meeting of the Paul Ehrlich Euro-PhD Network w Wiedniu i Porto.

Wartym podkreślenia elementem sylwetki Habilitantki jest Jej zaangażowanie w prace na rzecz międzynarodowego środowiska naukowego, czego wyrazem jest pełnienie funkcji edytora gościnnego w wydaniach specjalnych czasopism *Molecules* i *Pharmaceuticals* oraz recenzenta artykułów naukowych publikowanych w czasopismach takich jak: *SyntheticMolecules*, *Cell Communication and Signaling* oraz *Current Medicinal Chemistry* (10 recenzji).

Biorąc pod uwagę całokształt przedstawionego dorobku i osiągnięć naukowych, umiejętność planowania, samodzielnego prowadzenia prac badawczych, kierowania interdyscyplinarnymi zespołami naukowymi oraz zaangażowanie w pracę dydaktyczną i organizacyjną, stwierdzam, że dr farm. Katarzyna Szczepańska 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 zaświadczam, że wśród wskazanych do oceny osiągnięć naukowych znajduje się cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach 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 dalsze procedowanie w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

Katedra I Zakład Chemii Organicznej
Gdański Uniwersytet Medyczny


prof. dr hab. Jarosław Sączewski