



UNIwersytet
JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM
MEDICUM

**RECENZJA PRACY DOKTORSKIEJ
P. MGR ALEKSANDRY BOGOCZ, PT. „OCENA POTENCJAŁU
FARMAKOEKONOMICZNEGO W PROCESIE PROJEKTOWANIA
LEKU NA PRÓBIE WYBRANYCH BAZ DANYCH”**

Przedstawiona do oceny dysertacja pani mgr Aleksandry Bogocz została wykonana w Zakładzie Chemii Organicznej Uniwersytetu Śląskiego pod kierownictwem p. prof. dr hab. inż. Jarosława Polańskiego oraz we współpracy z p. dr Jackiem Bogoczem i p. mgr Urszulą Kucią. Opisane w doktoracie badania są po części tematem czterech artykułów współautorstwa Doktorantki, opublikowanych w latach 2015-2017 w renomowanych czasopismach JCR o łącznym współczynniku oddziaływania $IF > 17$. Ponadto Doktorantka jest współautorem dwóch rozdziałów w polskojęzycznych monografiach, w tym w jednej w roli pierwszego autora, a także dziewięciu zgłoszeń konferencyjnych, w tym trzech, jako pierwszy autor.

Już na wstępie zauważyć można, zatem, istotną aktywność naukową p. mgr Aleksandry Bogocz. Ponadto tematyka nadmienionych publikacji Doktorantki, jak i ich wysokie parametry bibliometryczne, jednoznacznie dowodzą ważnego znaczenia Jej badań dla polskiego i światowego rozwoju chemoinformatyki skierowanej na lek. Nadmienić należy, że chemoinformatyka wspomagająca poszukiwanie leku jest ambitnym i zarazem niszowym obszarem nauk chemicznych, w którym zespół prof. Polańskiego jest wiodącą polską jednostką naukową.

W synergii z ekspertyzą Promotora p. mgr A. Bogocz skierowała swoje zainteresowania na aspekty chemoinformatyczne służące podniesieniu efektywności w poszukiwaniu nowych leków. Celem pracy doktorskiej był, zatem, przegląd parametrów i podejść wykorzystywanych w projektowaniu leku, wzbogacenie ich dodatkowym czynnikiem, uwzględniającym aspekty farmakoekonomiczne i dynamikę rynku farmaceutycznego, a także szeroko zakrojona analiza z wykorzystaniem obszernych baz danych oraz narzędzi chemo- i bioinformatycznych. Całość miała służyć stworzeniu synkretycznych narzędzi chemoinformatycznej analizy danych, wnosząc w ten sposób istotną cegiełkę w „opracowanie uniwersalnego modelu działania w złożonym procesie optymalizacyjnym, jakim jest projektowanie leków”.

Cel badań Doktorantki miał szczególnie mocne uzasadnienie w okresie, kiedy rozpoczęła studia doktoranckie w związku z długotrwałą regresją przemysłu farmaceutycznego, szczególnie jaskrawą w latach 1997-2017. Mimo, że sytuacja uległa radykalnej poprawie w roku 2018 - rekordowym pod względem liczby nowych leków zatwierdzonych przez FDA, zaproponowany w dysertacji kierunek rozwoju chemoinformatycznych narzędzi projektowania leku wydaje się mieć charakter ponadczasowy – o wartościach aplikacyjnych niezależnie od globalnego statusu przemysłu farmaceutycznego w danym momencie. Wysoko, zatem, oceniam trafność wyboru tematyki badawczej niniejszego doktoratu.

Niemniejsze słowa uznania należą się Doktorantce za sposób zrealizowania podjętego celu, poczynszy od szerokiej i wielowątkowej analizy literaturowej,

Wydział Farmaceutyczny

Katedra Technologii

i Biotechnologii

Środków Leczniczych

ul. Medyczna 9

PL 30-688 Kraków

tel. +48 12 620 55 80

fax +48 12 620 55 96

j.handzlik@uj.edu.pl

www.farmacja.cm-uj.krakow.pl



UNIwersytet
JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM
MEDICUM

Wydział Farmaceutyczny

Katedra Technologii

i Biotechnologii

Środków Leczniczych

poprzez użytą metodykę, służącą przeprowadzeniu badań własnych, aż po wysnute wnioski końcowe.

Poprzedzona 4-stronicowym „Wstępem” „Część literaturowa” przejrzysto przedstawia rozwój przemysłu farmaceutycznego na tle 4 rewolucji przemysłowych, wskazując na utrzymującą się regresję tego pierwszego. Teza ta jest poparta licznymi danymi statystycznymi dotyczącymi takich aspektów, jak produktywność wydatków na R&D w sektorze farmaceutycznym, czy wartość wygasających ochron patentowych. Po zapoznaniu czytelnika z prawem Erooma Doktorantka próbuje wyjaśniać przyczyny kryzysu przemysłu farmaceutycznego na bazie literaturowych teorii, m.in. odwołując się do tzw. „efektu Św. Mateusza”, hipotezy Sams-Dodda, teorii Pammoliego, czy analiz Swinneya, wskazujących brak wystarczającej znajomości molekularnego mechanizmu działania leku przy jego projektowaniu, jako ważną przyczynę kryzysu w branży farmaceutycznej. Następne podrozdziały „Części literaturowej” poświęcone są wspomaganemu komputerowo projektowaniu leku, regulacjom prawnym w procesie poszukiwania leków z uwzględnieniem poszczególnych etapów wg FDA, a w końcu kluczowym właściwościom leków ze szczególnym akcentem na parametry ADMET. Inicjalne rozdziały pracy liczą łącznie 45 stron i oparte zostały na 79 pozycjach literaturowych z lat 1965-2019.

Kolejny rozdział „Badania własne” jest jeszcze bogatszy w przegląd literaturowy (prawie 100 dodatkowych pozycji), uwzględniający dodatkowo bazy danych chemo- i bioinformatycznych oraz dane z dokumentacji FDA. Przedmiotem badań Doktorantki była próba uchwycenia ogólnych trendów w procesie projektowania leków, w tym znaczenia właściwości fizykochemicznych, parametrów aktywności biologicznej i efektów związanych z rynkiem leku, aby na ich tle wyjaśnić przyczyny „obecnego kryzysu branży farmaceutycznej”.

Doktorantka przeanalizowała m.in.: listę najlepiej sprzedających się leków, listę wszystkich zatwierdzeń FDA, dostępne z bazy ChEMBL zbiory dla celów białkowych: GPCR i kinaz oraz dane termodynamiczne (ΔG) dla 102 kompleksów białko-ligand. Ponadto wzięła pod rozwagę 40 różnych przełomowych teorii i reguł w procesie projektowania leków w kontekście aktywności biologicznej, które zestawiała chronologicznie począwszy od opracowanej w 1962 roku teorii „Entropy trap”, a skończywszy na efektywności właściwej ligandu (LSE) opisanej w roku 2016. Tabela 2, która zawiera ten przegląd, może stanowić niezwykle cenne źródło dla badaczy zajmujących się racjonalnym projektowaniem leku.

Doktorantka, zaś, w dalszym toku skoncentrowała się wybiórczo na wskaźnikach efektywności ligandu (BEI i LE), dokładnym wyjaśnieniu ich matematycznego i chemicznego znaczenia oraz ich relacji z wybranymi właściwościami fizykochemicznymi, kluczowymi dla aktywności leku. Przeprowadziła analizę metryk efektywności dla zależności struktura-aktywność, wykorzystujących entalpię swobodną wiązania białko-ligand (ΔG). Te podrozdziały „Badań własnych” stanowią interesującą lekturę obfitującą w równania matematyczne i ich interpretacje graficzne, zaś płynąca z nich konkluzja akcentuje rolę masy cząsteczki aktywnego składnika leku, jako odwrotnie proporcjonalnego czynnika jego efektywności.

ul. Medyczna 9

PL 30-688 Kraków

tel. +48 12 620 55 80

fax +48 12 620 55 96

j.handzlik@uj.edu.pl

www.farmacja.cm-uj.krakow.pl



UNIwersytet
JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM
MEDICUM

Następny podrozdział „Badań własnych” dotyczy analizy farmakoekonomicznej w kontekście poszukiwania przyczyn stagnacji przemysłu farmaceutycznego. Przeprowadzone tu rozważania mają doniosłe znaczenie, jako oryginalny chemoinformatyczny wkład zespołu Prof. Polańskiego w światowe badania nad lekiem, uwieczniony zdefiniowaniem nowego parametru badania rynku farmaceutycznego – „wiek leku”.

Trudno, natomiast się doszukać informacji, jaki dokładnie był w tym udział Doktorantki na tle Promotora i pozostałych kooperantów. W paragrafie tym trochę mętnie jest też wyjaśnione, jak obliczano średni wiek leków i w jaki sposób data pojawienia się na liście Top100 została uwikłana w te kalkulacje. Ma to obrazować Rys. 27, na którym zabrakło objaśnień, co oznaczają liczby na dole i na górze słupków. Nie zaszkodziłoby, gdyby Doktorantka zamieściła stosowne równanie. **Mam, zatem prośbę, aby Doktorantka wyjaśniła te kwestie w czasie obrony.**

Podrozdział konkluduje obserwacją, wskazującą stały wzrost średniego wieku leków na rynku farmaceutycznym oraz próba wyjaśnienia tego niezbyt optymistycznego zjawiska.

Ostatni podrozdział „Badań własnych” został zadedykowany dogłębnej analizie parametrów ADMET dla listy najlepiej sprzedających się leków oraz wszystkich zatwierdzonych przez FDA.

Po tak bogatym w dane literaturowe i analizy rozdziale następuje 2-stronicowe „Podsumowanie”, w którym zostały zestawione najważniejsze osiągnięcia przeprowadzonych w pracy badań oraz ich znaczenie dla złożonego procesu, jakim jest projektowanie leku. Konstrukcja tego rozdziału nie jest, jednak, zbyt przejrzysta. Pierwszy akapit nie rozgranicza wyraźnie, czy Doktorantka mówi o wynikach swoich badań, czy o globalnym „status quo” wskaźników w projektowaniu leków. Potem (przypuszczalnie, bo nie zamieszczono żadnej adekwatnej informacji poprzedzającej) są wypunktowane najważniejsze wyniki/aspekty wykonanych zadań badawczych. Doktorantka uszeregowala je w chronologii niespójnej z kolejnością opisanych uprzednio badań własnych. Czy miało to służyć gradacji począwszy od najważniejszego osiągnięcia, jakim jest zdefiniowanie parametru „wiek leków”? Na końcu rozdziału brak konkluzji płynącej z całości przeprowadzonych badań. **Chciałabym, żeby Doktorantka ustosunkowała się do tych uwag w czasie obrony i wyjaśniła przesłanki, którymi się kierowała konstruując ten rozdział?**

Ostatnie rozdziały dysertacji przedstawiają użyte narzędzia badawcze. Należą do nich: skrypty do przeszukiwania baz danych zaprogramowane z wykorzystaniem języka *Python*. **I tu nasuwa się pytanie: czy sporządzenie tych skryptów było pracą autorską Doktorantki stanowiącą część doktoratu? Jeśli było, to skrypty powinny znaleźć się w części eksperymentalnej pracy. Dlaczego nie zostały zamieszczone?**

Innymi ważnymi narzędziami informatycznymi były: pakiet *MATLAB*, który posłużył do wykonania części rysunków, platforma analityczna *KNIME* serwująca firmom farmaceutycznym oprogramowanie, które pozwala na przetwarzanie i

Wydział Farmaceutyczny

Katedra Technologii

i Biotechnologii

Środków Leczniczych

ul. Medyczna 9

PL 30-688 Kraków

tel. +48 12 620 55 80

fax +48 12 620 55 96

j.handzlik@uj.edu.pl

www.farmacja.cm-uj.krakow.pl



integrację olbrzymiej liczby zróżnicowanych danych, a także kody SMILES użyte do zapisu związków w postaci liniowej. Rozdział zawiera również krótką charakterystykę baz danych będących obiektem przeszukiwania, tzn.: *Drug@FDA*, *Drugs.com*, *ChEMBL* i jej podzbiorów *GPCRSARfari* i *KinaseSARfari* oraz opracowanych przez Reynoldsa i Hollowaya w postaci *Binding DB* danych dotyczących ΔG , które Doktorantka rozszerzyła i przeformatowała.

Te dwa ostatnie, liczące sobie łącznie 14 stron, rozdziały w połączeniu z bogatą analizą zawartą w „Badaniach własnych” demonstrują rozległą ekspertyzę młodego naukowca w zakresie informatyki, chemii i matematyki.

Dysertację kończą dane uzupełniające, czyli spis rysunków i tabel, bibliografia, opatrzone spisem cztery publikacje Doktorantki dotyczące tematu dysertacji oraz Jej życiorys naukowy, uwzględniający publikacje, zgłoszenia konferencyjne i udział w projektach naukowych. Doktorat liczy łącznie 163 strony, charakteryzuje go estetyczna szata graficzna wzbogacona 37 rysunkami oraz 7 tabelami, a dane w nim zawarte oparte są na 192 pozycjach literatury naukowej, w większości z czasopism JCR z lat 2000.

Mimo zdecydowanej przewagi niewątpliwych walorów, przedstawiona do oceny dysertacja ma również parę słabych punktów. Do wymienionych wcześniej niejasnych kwestii, dołączam jeszcze następujące:

1. W pracy bardzo silnie akcentowany jest problem istniejącego ogromnego kryzysu przemysłu farmaceutycznego. Problem ten jednak został znacznie złagodzony w ostatnim czasie na skutek rekordowej ilości NME zaakceptowanych przez FDA w roku 2018. Internet i literatura farmaceutyczna mocno nagłaśniają ten fakt od połowy 2019 roku, co jednak nie znalazło oddźwięku w dysertacji. Niektóre informacje przytaczane w doktoracie powinny zostać, zatem, uaktualnione, np. zdanie na str. 77: „W 1996 roku odnotowano 55 NME wprowadzonych do obrotu, co stanowiło najwyższą liczbę leków wprowadzonych na rynek w okresie jednego roku”. **Chciałabym, żeby Doktorantka wyjaśniła przyczynę pominięcia tych kwestii.**

2. Drobnie błędy i przeoczenia merytoryczne, np.:

- str. 55 - „Wrażliwość komórki związana z wystawieniem jej na działanie czynnika zewnętrznego nazywana jest wartością IC_{50} [126]” – **dosyć śmiała definicja, ale czy prawdziwa?**

- str. 59 - „Cechą charakterystyczną niemal wszystkich leków jest posiadanie akceptorów protonów HBA (ang. Hydrogen Bond Acceptors) – wyrażonych jako suma grup OH i NH- oraz donorów protonów HBD (ang. Hydrogen Bond Donors) – suma grup O i N.” - **Czy rzeczywiście tlen i azot są donorami protonów?**

3. W pracy jest sporo drobnych błędów językowych – głównie źle odmienione wyrazy, niezgrabne wyrażenia lub błędy literowe w ich pisowni. W samym rozdziale „Badania własne” znalazłam ich 38, np.:

- str. 53 „QSAR (Hansach)”, str. 57 „reguły Verbera”,

- Rys. 16: „Najbardziej pożądaną wartością lipofilowości jaką powinny wykazywać leki jest wartością optymalną”

- str 61 – „monitoring tych właściwości jest bardzo ważne”

Wydział Farmaceutyczny

Katedra Technologii

i Biotechnologii

Środków Leczniczych

ul. Medyczna 9

PL 30-688 Kraków

tel. +48 12 620 55 80

fax +48 12 620 55 96

j.handzlik@uj.edu.pl

www.farmacja.cm-uj.krakow.pl



UNIWERSYTET
JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM
MEDICUM

- str. 63 - „co prowadzi do wytławiania w tzw. fałszywych celów”
- str. 66 – „na funkcję farmoakoforową”
- str. 67 – „Skala LE oznacza zmianę skali”

4. Na str.11 -dwa razy powtórzono opis: „definicję LE jeszcze bardziej o pojęcie dowolnej właściwości (P) lub deskryptora molekularnego (MD). W przeprowadzonych analizach podjęłam próbę powiązania trendu efektywności wiązania a deskryptorem molekularnym oraz ceną ekonomiczną”

Podobnie - pozycja 80 w „Bibliografii”

5. Pojawiająca się w paru miejscach tekstu wytłuszczona informacja „*Błąd! Nie można znaleźć źródła odwołania*”, np. na str. 58

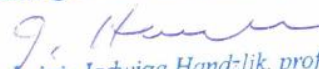
6. Niestarannie przygotowano niektóre tabele i rysunki, które rozchodzą się między strony. Jaskrawym przykładem jest Tabela 2, która rozchodzi się aż na 5 stron. Poprawność redakcyjna wymaga podzielenia ich na mniejsze, mieszczące się po jednej na stronie, np. podział na Tabele 5a -5e.

Przytoczone niedostatki w większości dotyczą strony redakcyjnej dysertacji i można je poniekąd usprawiedliwić ogromną ilością danych, które Doktorantka musiała przeanalizować, aby stworzyć swoje dzieło. Nie umniejszają one, zatem, mojej wysokiej opinii na temat rangi naukowej badań objętych doktoratem, a także ekspertyzy w zakresie chemoinformatyki, jaką nabyła p. mgr A. Bogocz wykonując swój doktorat.

Reasumując niniejsza praca doktorska emanuje myślą twórczą, dostarcza zasoby danych oraz spostrzeżenia płynące z trafnie przeprowadzonych analiz, które mogą stanowić inspiracje dla wspomaganego komputerowo projektowania leku, a w przyszłości zaowocować istotnym podniesieniem efektywności przemysłu farmaceutycznego na przestrzeni rewolucji przemysłowych. Przedstawiona do oceny dysertacja spełnia, zatem, wszelkie wymagania stawiane pracom doktorskim w zakresie nauk chemicznych.

W związku z powyższym zwracam się do Wysokiej Rady Instytutu Chemii Uniwersytetu Śląskiego o dopuszczenie pani magister Aleksandry Bogocz do finalnych etapów przewodu doktorskiego.

Kraków, 16 marca 2020

Katedra i Zakład Technologii
i Biotechnologii Środków Leczniczych UJ CM

dr hab. inż. Jadwiga Handzlik, prof. UJ
p.o. kierownik

Wydział Farmaceutyczny

Katedra Technologii

i Biotechnologii

Środków Leczniczych

ul. Medyczna 9

PL 30-688 Kraków

tel. +48 12 620 55 80

fax +48 12 620 55 96

j.handzlik@uj.edu.pl

www.farmacja.cm-uj.krakow.pl