

Prof. dr hab. inż. Piotr Kurcok,
Centrum Materiałów Polimerowych i Węglowych
Polskiej Akademii Nauk
Zabrze

Recenzja

pracy doktorskiej mgr Anny Pędrys
pt.: "Fragmentacja wybranych szeregów związków chemicznych jako metoda
optymalizacji projektowania leków i materiałów"

Promotor: prof. dr hab. inż. Jarosław Polański

Podstawą formalną opracowania niniejszej recenzji jest pismo dyrektora Instytutu Chemii Wydziału Nauk Ścisłych i Technicznych Uniwersytetu Śląskiego, Pana prof. dr. hab. Roberta Musioła (pismo z dnia 20.07.2023r.) oraz uchwała Rady Dyscypliny Nauki Chemiczne Politechniki Śląskiej z dnia 17.07.2023r.

Po wstępnej analizie treści rozprawy przesłanej mi przez Pana Dziekana stwierdzam, że jej tematyka pozwala mi podjąć się opracowania recenzji merytorycznej tej rozprawy. Jednocześnie oświadczam, że nie prowadziłem i nie prowadzę z Doktorantką żadnych wspólnych badań naukowych oraz, że nie jesteśmy wspólnie autorami jakiegokolwiek publikacji naukowej.

1. Znaczenie tematyki, przedmiot i dyscyplina naukowa rozprawy

Projektowanie leków to proces tworzenia nowych związków farmaceutycznych, zwykle w postaci małych cząsteczek, które mogą skutecznie leczyć lub łagodzić schorzenia a jego podstawowym celem jest opracowanie leków, które są skuteczne i bezpieczne tj. mają minimalne skutki uboczne. Projektowanie leków to proces iteracyjny i wiele zaprojektowanych związków może zawieść na różnych późniejszych etapach badań ze względów bezpieczeństwa lub braku skuteczności. Dlatego w procesie tym wymagana jest współpraca badaczy, chemików, biologów, farmakologów i klinicystów. Postępy w technologii, genomice i metodach obliczeniowych znacznie przyspieszyły proces odkrywania leków, co doprowadziło do opracowania nowych i bardziej ukierunkowanych terapii różnych schorzeń.

Doskonałym narzędziem do tych celów są metody chemoinformatyki, dyscypliny naukowej, która łączy dziedziny chemii i informatyki (nauk obliczeniowych) w celu zarządzania, analizowania i wizualizacji danych chemicznych. Polega ona na zastosowaniu różnych technik obliczeniowych, algorytmów i narzędzi programowych do badania związków chemicznych, ich właściwości i interakcji. Ogólnie rzecz biorąc, chemoinformatyka wypełnia lukę między chemią a informatyką, umożliwiając badaczom podejmowanie decyzji w oparciu o dane dostępne w ogólnodostępnych i komercyjnych bazach danych oraz przyspiesza odkrywanie i opracowywanie nowych chemikaliów i materiałów istotnie wpływając na koszt procesu projektowania. Ma ona oczywiście zastosowanie nie tylko w farmacji, ale również w agrochemii, materiałoznawstwie i wielu innych obszarach badań i przemysłu, gdzie niezbędne jest zrozumienie właściwości i zachowania związków chemicznych.

Przedmiotem recenzowanej rozprawy jest próba wykorzystania deskryptorów molekularnych oraz właściwości farmakologicznych i ekonomicznych wybranych szeregów leków oraz materiałów do analizy efektywności projektowania molekularnego. Zatem **temat i zakres przedstawionej do recenzji rozprawy** Pani mgr Anny Pędrys pt. *"Fragmentacja wybranych szeregów związków chemicznych jako metoda optymalizacji projektowania leków i materiałów"* **doskonale wpisuje się w aktualne trendy badań dotyczących projektowania leków i materiałów i jest istotny zarówno ze względów naukowych jak i potencjału aplikacyjnego uzyskanych wyników.**

Zgodnie z podziałem przedstawionym w Rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia z dnia 11 października 2022 r. w sprawie obszarów wiedzy, dziedzin nauki i sztuki oraz dyscyplin naukowych i artystycznych (Dz.U. 2022 poz. 2202) rozprawa ta kwalifikuje się do **dziedziny nauk ścisłych i przyrodniczych** i wchodzącej w jej skład dyscypliny naukowej **nauki chemiczne** chociaż można by rozważyć również zakwalifikowanie jej do **dyscypliny nauki farmaceutyczne w dziedziny nauk medycznych i nauk o zdrowiu.**

2. Teza badawcza i cele rozprawy

Rozprawa nie zawiera tezy badawczej sformułowanej w sposób bezpośredni. Zawiera natomiast jasno określone cele, a mianowicie: (1) „*wykorzystanie metod fragmentacyjnych jako narzędzia optymalizującego leki oraz materiały*”, (2) „*próba wykorzystania deskryptorów molekularnych oraz właściwości farmakologicznych w połączeniu z danymi ekonomicznymi najlepiej sprzedających się leków*”, (3) „*wytypowanie struktur uprzywilejowanych na podstawie fragmentacji utworzonych bibliotek TOP i FDA approvals*” oraz (4) „*przygotowanie bazy danych dedykowanej wybranej grupie fotoreagentów, która następnie zostanie umieszczona w odpowiedniej sekcji ogólnodostępnej bazy Catalytic Material Database*”. W trakcie omawiania celu pracy Doktorantka przedstawiła również zakres rozprawy. **Tak sformułowany cel ma charakter opisowy, jest merytorycznie właściwy oraz jasny i zrozumiały. Odzwierciedla poprawnie istotę i zakres recenzowanej rozprawy.** Z tych względów brak hipotezy badawczej nie wpływa ujemnie na treść rozprawy.

3. Układ rozprawy

Praca ma charakter pracy naukowej, teoretycznej a jej **tytuł w pełni odzwierciedla zawarte w niej treści**. Formalnie, recenzowana praca składa się z siedmiu rozdziałów, a mianowicie kolejno: (1) streszczenie pracy, (2) wstęp, (3) cel badań, (4) literaturowa oraz podstawy teoretyczne, (5) badania własne, (6) część eksperymentalna i (7) wnioski. Ponadto rozprawa zawiera: spis literatury cytowanej, spis ilustracji i tabel, oraz życiorys naukowy Autorki wraz z wykazem osiągnięć naukowych, trzy publikacje Doktorantki oraz bazę danych fotokwasów i generatorów fotokwasów oraz kodujących ich SMILES. **Podsumowując stwierdzam, że układ treści rozprawy jest prawidłowy i typowy dla rozpraw doktorskich z dziedziny nauk ścisłych i przyrodniczych.**

Rozprawa składa się z 161 stron i zawiera 5 tabel, oraz 72 rysunki. Cytowana literatura liczy 124 pozycje, przy czym zdecydowaną większość (ponad 97%) stanowią prace obcojęzyczne. **Dobór literatury cytowanej jest trafny i obejmuje aktualne pozycje znajdujące się w obiegu światowym.**

4. Ocena merytoryczna rozprawy

Chemoinformatyka i optymalizacja są integralną częścią projektowania leków i materiałów zapewniając badaczom narzędzia i wiedzę niezbędną do podejmowania świadomych decyzji, usprawniają proces projektowania i zwiększają szanse na opracowanie skutecznych leków lub materiałów do szerokiego zakresu zastosowań. We współczesnym odkrywaniu leków i materiałoznawstwie, szczególnie w dobie rosnącej presji ekonomicznej i wymagań w zakresie opieki zdrowotnej, odgrywają one kluczową rolę w utrzymaniu innowacyjności i zrównoważonego rozwoju w przemyśle farmaceutycznym i materiałowym. Powoduje to rosnące zainteresowanie badaniami z tego zakresu i pojawia się wiele prac z tego zakresu w światowej literaturze naukowej, jednak stwierdzam, że zarówno **temat jak i zakres recenzowanej rozprawy mają charakter oryginalny i są określone trafnie pod względem naukowym, odpowiadają aktualnym potrzebom i są określone trafnie pod względem naukowym.**

Przegląd literatury, przedstawiony w rozprawie, zawiera szeroką i wnikliwą analizę aktualnego stanu wiedzy światowej z tematyki dotyczącej chemicznych i farmaceutycznych baz danych, optymalizacji w chemii oraz chemoinformatyki jako narzędzia optymalizacyjnego. Analizie tej poddano 124 prace (uwzględniając prace cytowane we wprowadzeniach do poszczególnych obszarów badań własnych), głównie anglojęzycznych, stanowiących najważniejsze i najbardziej aktualne pozycje literatury światowej, dotyczące szeroko pojętego tematu rozprawy. **Wyniki analizy aktualnego stanu wiedzy zawierają istotne informacje, jakie były niezbędne do właściwego określenia zakresu dalszych prac realizowanych w ramach rozprawy.**

Badania realizowane przez Doktorantkę zostały wykonane w szerokim zakresie, przy użyciu metod chemoinformatycznych. Badania te obejmowały: określenie niedoskonałości i w zasadzie

ograniczeń koncepcji *Ligand efficiency* i wprowadzenie koncepcji *Product ligand efficiency* jako parametru pozwalającego na badanie oddziaływań aktywności i HAC; badanie możliwości eksploracji wskaźników innowacyjności na podstawie listy najlepiej sprzedających się leków i FDA *approvals*, fragmentacja zbiorów TOP100 FDA i wyłonienie struktur uprzywilejowanych oraz utworzenie bazy fotoreagentów (fotokwasów i ich generatorów) zawierającą kody SMILES, nazwę, strukturę liniową, masę cząsteczkową, identyfikatory InChI i PubChem CID. W utworzonej bazie znalazły się także właściwości charakterystyczne takie jak pKa i pKa* (pKa stanu wzbudzonego) oraz odnośniki do literatury źródłowej. Tak przygotowane repozytorium zostało przekazane do umieszczenia w ogólnodostępnej bazie *Catalytic Material Database*. **Stwierdzam, że metody badawcze zostały dobrze poprawione. Wyniki badań wykonanych przez Doktorantkę stanowią oryginalną nowość naukową i mają ważne znaczenie poznawcze i użytkowe.**

Za istotne osiągnięcia naukowe Doktorantki uznaję:

- opracowanie nowego analogicznego do LE parametru PLE i wykorzystanie go do analizy przebiegu pPLE od HAC oraz rozbitcie pPLE (pAC50 i pHAC) od HAC dla autorskiej bazy danych, utworzonej w wyniku połączenia rekordów pobranych z katalogu PubChem i ChEMBL oraz katalogów leków i ich fragmentów;
- utworzenie bazy danych TOP zawierającej listę 100 najlepiej sprzedających się leków w latach 2000 – 2019, przeprowadzenie analizy statystyczno-ekonomicznej utworzonych zbiorów, w tym analizy zależności sprzedaży leków od ich właściwości chemicznych tj. MW oraz logP, będących ważnymi parametrami w projektowaniu leków i porównanie histogramów częstości MW i logP z wynikami dla FDA *approvals* z lat 1985 – 2019 oraz wyznaczenie i porównanie deskryptora molekularnego QED dla zbiorów FDA *approvals* i TOP);
- wytypowanie struktur uprzywilejowanych w oparciu o fragmentację utworzonych bibliotek TOP oraz FDA *approvals* oraz przeprowadzenie analizy zbieżności strukturalnej zbiorów drogą wizualizacji przestrzeni chemicznej wraz z redukcją jej wymiaru;
- utworzenie bazy danych dedykowanej fotoreagentom zawierającej struktury chemiczne fotoreagentów oraz ich właściwości fizykochemiczne i zintegrowanie jej z ogólnodostępną bazą *Catalytic Material Database*.

Powyższe osiągnięcia jasno wskazują, że cele rozprawy zostały osiągnięte.

5. Uwagi krytyczne

Praca przygotowana jest poprawnie i nie mam istotnych uwag merytorycznych, chociaż jak we wszystkich tego typu pracach istnieje pewna ilość drobnych błędów edycyjnych, o których nie warto wspomnieć. Jednakże jest kilka drobnych spraw, na które chciałem zwrócić uwagę

bądź uzyskać odpowiedź, a mianowicie:

- Cel pracy nieco wyprzedza część literaturową a logicznie powinien być efektem przeglądu literatury i znajdować się po nim.
- Wydaje się, że w pracy Autorka powinna jednak zamieścić listę stosowanych skrótów; ponadto wyjaśnienia skrótów w tekście powinny pojawiać się w miejscu gdzie skrót użyty jest po raz pierwszy.
- Na stronie 109 i Autorka dwukrotnie używa niewłaściwej formy repozytorium – podobnie jak akwarium repozytorium w liczbie mnogiej odmienia się przez przypadki i powinna użyć formy w dopełniaczu – repozytoriów.
- Bardzo proszę by Doktorantka podjęła próbę wyjaśnienia dlaczego ilość baz danych czy to ogólnodostępnych czy nawet komercyjnych dotyczących materiałów jest znacznie mniejsza w porównaniu do baz danych dotyczących leków.

6. Wnioski końcowe

Podstawowym warunkiem właściwej realizacji celów rozprawy było staranne przeprowadzenie zaplanowanych badań i wnikliwa analiza uzyskanych wyników. Wymagało to od Doktorantki dużej wiedzy, głównie z zakresu metod stosowanych w optymalizacji i chemoinformatyce dla związków chemicznych i materiałów oraz umiejętności poprawnej interpretacji wyników badań i znajdowania związków przyczynowo skutkowych między nimi. **Według mojej oceny Doktorantka spełniła te wymagania w stopniu właściwym.**

Recenzowana rozprawa doktorska ma charakter **oryginalnej pracy naukowej, zawierającej ważne elementy poznawcze**. Została ona wykonana i przedstawiona zgodnie z metodologią prowadzenia oraz prezentowania prac naukowych. **Wyniki badań przedstawione w rozprawie stanowią ważny wkład Doktorantki w rozwój nauk chemicznych, a w szczególności w rozwój wiedzy o projektowaniu leków i materiałów. Sposób przeprowadzenia badań, osiągnięte wyniki oraz forma ich przedstawienia świadczą o dojrzałości naukowej Doktorantki, posiadaniu przez Nią ogólnej wiedzy naukowej z zakresu szeroko pojętej chemoinformatyki, a także o dobrym przygotowaniu do samodzielnego prowadzenia badań naukowych.**

Warto zwrócić uwagę, że Doktorantka jest współautorką trzech publikacji naukowych opublikowanych oraz jednej w przygotowaniu, z zakresu dysertacji, zaprezentowanych w czasopismach z listy JCR, co świadczy o wysokiej wartości badań przedstawionych w pracy doktorskiej. Ponadto Autorka prezentowała uzyskane wyniki w formie komunikatów ustnych i posterowych na konferencjach międzynarodowych i krajowych.

Na podstawie szczegółowej analizy przedłożonej mi do recenzji rozprawy doktorskiej Pani mgr Anny Pędrys **stwierdzam, że praca ta w pełni spełnia wymagania stawiane pracom doktorskim w Ustawie „O stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki” z dnia 14 marca 2003 roku z późniejszymi zmianami i zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu Chemii Uniwersytetu Śląskiego o dopuszczenie mgr Anny Pędrys do dalszych części przewodu doktorskiego.**



Piotr Kurcok

Gliwice, 22 września 2023r.