

Recenzja

pracy doktorskiej pani mgr Anny Pędrys pt. „*Fragmentacja wybranych szeregów związków chemicznych jako metoda optymalizacji projektowania leków i materiałów*”, wykonanej w ramach studiów doktoranckich w zakresie chemii Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach, w Instytucie Chemii, pod kierunkiem prof. dr hab. inż. Jarosława Polańskiego.

Poszukiwanie reguł i zależności w przyrodzie, w wielu procesach fizycznych, chemicznych, biologicznych czy innych to domena różnych dziedzin nauki, których wyniki mają nie tylko znaczenie poznawcze ale także służą rozwojowi, ułatwieniu dalszych prac i nowych odkryć. Projektowanie i badania nowych cząsteczek o korzystnych właściwościach biologicznych, które mogłyby znaleźć zastosowanie w terapii wielu schorzeń to dopiero początek wieloletniego i kosztownego procesu, który tylko w niewielu przypadkach prowadzi do rejestracji produktu leczniczego. Procesy te jednakże stale są analizowane pod kątem efektywności działania nowych cząsteczek, zmniejszenia ryzyka i kosztów prac, które są najwyższe na etapie badań klinicznych. Rejestracja nowego produktu leczniczego to duże osiągnięcie dla firmy ale największy sukces ekonomiczny to znalezienie się na liście najczęściej lub 100 najlepiej sprzedawanych leków tzw. TOP i TOP 100.

Projektowanie w zakresie chemii i materiałów nowej generacji to bardzo szeroki obszar badań ale tu także dąży się do optymalizacji prac, poszukiwania reguł, które mogą dalej przełożyć się na korzyści ekonomiczne.

Przedstawiona do oceny praca doktorska pt. „*Fragmentacja wybranych szeregów związków chemicznych jako metoda optymalizacji projektowania leków i materiałów*”, podejmuje przedstawiony powyżej nurt badań, których wyniki mogą być przydatne do oceny cząsteczki związku chemicznego na etapie badań przedklinicznych lub też pomocne w projektowaniu nowych materiałów. Praca jest kontynuacją wcześniejszych prac grupy badawczej profesora Jarosława Polańskiego, dotyczących wykorzystania dużych baz danych do analizy wybranych parametrów istotnych w procesie poszukiwania nowego leku.

Praca napisana jest w zwyczajowo przyjętym układzie zawierając: krótki wstęp, cel badań, część literaturową oraz podstawy teoretyczne, badania własne, część eksperymentalną, wnioski i literaturę. Ponadto zawarte są załączniki, obejmujące istotne 3 publikacje oryginalne powiązane z tematyką rozprawy doktorskiej, gdzie współautorem jest pani mgr Anna Pędrys.

Głównym celem pracy sformułowanym przez autorkę było zastosowanie metod fragmentarycznych jako narzędzia optymalizującego cząsteczki leków oraz wybranych materiałów. Zdecydowanie większa część pracy dotyczy zagadnień związanych z optymalizacją projektowania leków, ostatni fragment podejmuje zagadnienia projektowania materiałów.

Teoretyczny wstęp pracy, przedstawiony na 30 stronach, nawiązuje do zagadnień związanych z badaniami doktorantki tj. optymalizacji w chemii, szczególnie z zastosowaniem metod komputerowych, *in silico*, opisem chemicznych, farmaceutycznych i materiałowych baz danych, krótką charakterystyką chemoinformatyki, fragonomiki i projektowania materiałów.

Najważniejsza część pracy tj. badania własne opisane są w czterech podrozdziałach, skupionych wobec różnych szczegółowych zagadnień, według jednego schematu obejmującego wstęp teoretyczny, metodologię i wyniki. Pierwsza część dotyczy projektowania leków, gdzie analizowany był parametr efektywności liganda (*ligand efficiency*), z uwagi na jego szerokie stosowanie przy równocześnie pojawiających się kontrowersjach o poprawności znaczenia fizycznego i matematycznego opisu tego parametru. Zagadnienie to było opisane i dyskutowane we wcześniejszych pracach profesora Jarosława Polańskiego, ze współautorstwem doktorantki. W niniejszej pracy doktorantka najpierw utworzyła zbiór struktur leków, kandydatów na leki, struktur wiodących i tzw. hitów czyli związków aktywnych przeznaczonych do dalszej optymalizacji, w oparciu o dwa katalogi chemiczne *PubChem* i *CHEMBL*. Analizowano dla tego zbioru związków zależność pomiędzy właściwościami molekularnymi a aktywnością biologiczną, wyrażoną w znanych parametrach liczbowych jak IC_{50} , EC_{50} , CC_{50} , K_i oraz K_d . Nowością w pracy było utworzenie zbioru drugiego, zawierającego fragmenty leków oraz leków zarejestrowanych przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (*Food & Drug Administration, FDA*) wraz z danymi ich aktywności biologicznej. Wykonane analizy wskazują, że zaproponowany nowy parametr charakteryzujący aktywność biologiczną cząsteczki lub fragmentu, będący modyfikacją wydajności liganda tj. efektywność produktu liganda (*product ligand efficiency, PLE*) wyrażony w formie ujemnego logarytmu (pPLE) może być lepszym narzędziem do oceny kandydatów na leki. Ponadto doktorantka wykazała, że optymalny przedział liczby atomów ciężkich w cząsteczce potencjalnego leku to 30-50.

W drugim rozdziale badań własnych analizowano właściwości molekularne leków zarejestrowanych przez FDA (*approvals*) w latach 1985-2019 oraz listy leków o najwyższej sprzedaży (TOP, TOP 100) w latach 2000-2019 na podstawie dostępnych baz danych, nie zawsze satysfakcjonujących doktorantkę. Do analizy właściwości molekularnych wybrano parametr określający ilościowo stopień dopasowania cząsteczki do reguł warunkujących powodzenie w charakterze leku, (*Quantitative Estimation of Drug-likeness, QED*), czyli odpowiednią masę cząsteczkową, lipofilowość, topologiczną powierzchnię polarną, liczbę donorów i akceptorów wiązań wodorowych, liczbę pierścienie aromatycznych i wiązań rotacyjnych oraz obecność niepożądanych grup funkcyjnych. Autorka wykonała wiele analiz i korelacji poszukując zależności pomiędzy danymi ekonomicznymi wyrażonymi sprzedażą leku a jego właściwościami cząsteczkowymi. Okazuje się, że lipofilowość wyrażona logarytmem współczynnika podziału ($\log P$) ma istotne znaczenie gdyż leki o niższych wartościach $\log P$ wygrywają na rynku, natomiast obserwuje się wzrost średniej masy cząsteczkowej z 300–400 Da do 400-500 Da dla nowo rejestrowanych leków. Ponadto

wzrasta ilość leków biologicznych, dla których nie obowiązuje reguła Lipinskiego „Reguła 5”. Na podstawie wykonanych analiz doktorantka wysunęła wniosek, że właściwości leków najlepiej sprzedających się, TOP, są wyznacznikami trendów dla prac badawczo rozwojowych w branży farmaceutycznej.

Następnym etapem badań opisanych w rozdziale „*Fragmentacja TOP 100*” były analizy trzech zbiorów cząsteczek leków z uwzględnieniem wybranych fragmentów strukturalnych leków. Doktorantka wykorzystła tu już dwa wcześniej posiadane zbiory leków TOP i leków zarejestrowanych oraz utworzyła kolejny zbiór składający się z 1615 leków zarejestrowanych do roku 2023, pobranych z bazy ZINC. Wybrano 23 najczęściej powtarzające się fragmenty strukturalne w utworzonych 5 bibliotekach leków w zależności od czasu rejestracji, następnie uproszczono te dane przekształcając w 10 klastrów, które służyły do dalszych analiz porównawczych. Ponadto do analizy fragmentów leków zarejestrowanych przez FDA oraz TOP wykorzystano mapy samoorganizujące, które za pomocą kolorystyki oznaczającej grupy funkcyjne, atomy tlenu oraz obecność wiązań pojedynczych pozwoliły na zaobserwowanie różnic w tych zbiorach. Uzyskane wyniki mogą być wykorzystane do dalszych prac, doktorantka krytycznie ocenia, że aktualnie trudno zdecydować, na ile ta metoda może być pomocna w projektowaniu najlepszych leków.

Można w tym miejscu zadać pytanie, czy badania te są kontynuowane, jakie są możliwości wykorzystania tej metody.

Ostatni podrozdział badań własnych nt. „*Fragonomika fotoreagentów*” podejmuje odmienną tematykę, gdyż nie dotyczy badań związanych z branżą farmaceutyczną, jednakże próbuje zastosować elementy metodologii zbliżonej do wcześniejszych analiz, tj. wykorzystanie dużych baz danych do projektowania reakcji i procesów chemicznych. Badania literaturowe autorki wskazują, że w porównaniu do zgromadzonych baz leków i odpowiadających im badań i analiz właściwości cząsteczek leków, znacznie mniejsza jest dostępność baz materiałów, stosowanie metod obliczeniowych, testów przesiewowych dotyczących syntezy nowych cząsteczek czy też materiałów. Wybranim, bardziej szczegółowym obiektem badań mgr Anny Pędrys w tym rozdziale były fotoreagenty a właściwie fotokwasy (*photoacids*, PAHs) oraz generatory fotokwasów (*photoacid generators*, PAGs). Zapewne ten wybór podyktowany był znaczeniem tych dwóch rodzajów substancji w syntezie chemicznej oraz brakiem bazy danych ich dotyczących. Utworzenie bazy danych dla fotokwasów i fotogeneratorów doktorantka przeprowadziła korzystając najpierw z bazy *Reaxys*, następnie poprzez przegląd literatury i wyszukanie odpowiednich właściwości cząsteczek. Efektem tej żmudnej ale wartościowej pracy było odnalezienie 166 unikatowych fotoreagentów, tj. 140 fotokwasów i 43 generatorów fotokwasów i utworzenie z nich repozytorium *online* zawierającego nazwę związku, struktury chemiczne w postaci kodów SMILES, masę cząsteczkową, identyfikatory InChI i PubChe CID. Ponadto baza zawiera właściwości takie jak pKa i pKa* stanu wzbudzonego oraz odnośnik do literatury źródłowej. Utworzone repozytorium zostało umieszczone w ogólnodostępnej bazie *Catalytic Material*

Database, gdzie może być uzupełniane. Tutaj także warto zapytać jak doktorantka widzi dalszą użyteczność utworzonej bazy fotoreagentów.

W podsumowaniu pracy doktorantka zebrała wnioski, które wysunięto w wyniku wykonania wielu powyżej krótko opisanych analiz. Zagadnienia podjęte w pracy doktorskiej pani mgr Anny Pędrys są ciekawe i wpisują się w nurt poszukiwania zależności i prawidłowości pomiędzy właściwościami chemiczno-biologicznymi cząsteczki, które można wyrazić w formie różnych parametrów czy deskryptorów a jej strukturą lub też fragmentem struktury. Szczególnie wartościowe jest poszukiwanie tych zależności w oparciu o fragmenty strukturalne cząsteczek, co pozwala na wskazanie uprzywilejowanych części budulcowych do projektowania nowych związków. Na podkreślenie zasługuje także rzadko podejmowane połączenie zagadnień ekonomicznych z właściwościami molekularnymi cząsteczek leków. Z pewnością analizy takie są prowadzone w firmach farmaceutycznych ale wyniki te są niedostępne. Zagadnienia dotyczące projektowania nowych materiałów z zastosowaniem różnych testów przesiewowych są ograniczone z uwagi na niewielką ilość dostępnych zbiorów. Podjęcie się i opracowanie repozytorium dla fotoreagentów jest wartościowym efektem tej pracy doktorskiej.

Część badań opisanych w pierwszym podrozdziale pracy została zawarta w trzech publikacjach, gdzie mgr Anna Pędrys jest współautorem. Badania zależności ekonomicznych z fragmentami strukturalnymi leków zapewne też wkrótce mogą być przedmiotem kolejnej publikacji.

Z obowiązku recenzenta przedstawiam także inne uwagi, natury bardziej technicznej czy też edytorskiej, dostrzegając pewne nieścisłości w pracy, które nie wpływają na moja całościową, pozytywną ocenę pracy. Przykładowo na str. 70 pojawiło się sformułowanie „wzrost maksymalnej częstotliwości MW z 300 – 400 Da do 400-500 Da w regionie Lipinskiego”. Dotyczy to masy cząsteczkowej i Reguly Lipinskiego. Praca napisana jest poprawnie po polsku jednakże w tekście pojawia się wiele określeń w języku angielskim, czasami z tłumaczeniem, którego jednak autorka nie stosuje w dalszym opisie. Przykładowo „*approvals*” – leki zarejestrowane przez FDA, czy „*drug candidates*” – potencjalne leki, kandydaci na leki.

Podsumowując, przedstawiona do oceny praca odpowiada w pełni wymogom stawianym pracom naukowym na stopień doktora, dlatego stawiam wniosek Radzie Naukowej Instytutu Chemii Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach o dopuszczenie pani mgr Anny Pędrys do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr. hab. Barbara Malawska

Emeryt w Zakładzie Fizykochemicznej Analizy Leku
Katedry Chemii Farmaceutycznej
Wydział Farmaceutyczny
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Katedra Chemii Farmaceutycznej UJ CM
Zakład Fizykochemicznej Analizy Leku

Barbara Malawska
prof. dr. hab. Barbara Malawska