

Recenzja

pracy doktorskiej pana mgr Jacka Bogocza pt. „Eksploracja baz danych w poszukiwaniu nowych reguł projektowania leków” wykonanej w ramach studiów doktoranckich Instytutu Chemii Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach w Zakładzie Chemii Organicznej pod kierunkiem pana profesora dr hab. inż. Jarosława Polańskiego.

Projektowanie i poszukiwanie nowych leków to fascynująca dziedzina badań naukowych. Sukces dla badacza lub (raczej) zespołu badawczego podejmującego zagadnienia na poziomie rozwiązywania problemów podstawowych, w długim procesie dojścia nowej cząsteczki na rynek, to publikacje w najbardziej renomowanych czasopismach naukowych. Dla firmy farmaceutycznej sukcesem jest rejestracja nowego, oryginalnego leku, wprowadzenie na rynek a co za tym idzie konkretny zysk finansowy. Zaobserwowany (mniej więcej) na przełomie wieku XX i XXI spadek ilości nowo rejestrowanych leków, a co za tym idzie spadek przychodów i ograniczenie badań w firmach farmaceutycznych, spowodował podejmowanie różnych analiz próbujących wyjaśnić to zjawisko i znaleźć odpowiedź na zmianę tych niekorzystnych trendów. Wówczas to została szczególnie uwypuklona sprawa właściwości fizykochemicznych cząsteczek, mająca istotne znaczenie dla odpowiedniej farmakokinetyki leku, niezbędnej do przejścia przez fazy badań klinicznych. Zagadnienia te zapoczątkowane przez Christophera Lipinskiego poprzez zaproponowanie tzw. reguły pięciu zaczęły rozwijać się intensywnie poprzez równoległą optymalizację aktywności i właściwości fizykochemicznych potencjalnych leków co miało zapobiegać ich odrzuceniu na wczesnym etapie badań klinicznych.

Przedstawiona do oceny praca doktorska pana mgr Jacka Bogocza wpisuje się w nurt badań podejmujących analizę zależności różnych czynników wpływających na proces badania nad nowymi lekami. W analizach tych brano pod uwagę wpływ na efekty ekonomiczne, rynek farmaceutyczny i zysk firm farmaceutycznych.

Praca napisana jest zgodnie z przyjętymi schematami dla dysertacji doktorskiej i zawiera w pierwszej części sformułowanie celu badań oraz wprowadzenie teoretyczne do ich tematyki. Ze względu na fakt, że autor w swoich badaniach podejmuje wiele tematów z zakresu chemii, farmacji i chemoinformatyki, część wstępna pracy pokrótce opisuje zagadnienia z tych różnych dziedzin, które nawiązują do wykonanych dalej analiz. Ten fragment pracy świadczy o dużej wiedzy autora na temat podejmowanych zagadnień i problemów oraz umiejętność zastosowania metod chemoinformatycznych do prowadzonych analiz. Następnie autor przedstawia omówienie wyników badań, które skupiają się na wykonaniu analiz czterech głównych grup tematycznych z zastosowaniem metod programowania i obliczeń w oparciu o dane dostępne w bazach tj. Bank Światowy (*World Bank*), Eurostat, Drugs.com., PubChem, ChEMBL oraz amerykańskiej Agencji ds. Rejestracji

Żywności i Leków (*Food and Drug Administration, FDA*). Wykonane badania obejmowały kolejno:

- określenie efektywności publikacyjnej jednostek badawczych,
- analizę wieku leków i ich sukcesu rynkowego.
- wieloczynnikową analizę sukcesu rynkowego leków,
- analizę metodami fragmentacyjnymi leków zarejestrowanych przez FDA w latach 1939-2014.

Warto zaznaczyć, że trzy pierwsze zagadnienia tematyczne zostały już opracowane w formie manuskryptów i opublikowane. Taka forma przedstawienia pracy doktorskiej jest jak najbardziej odpowiednia i zbieżna z aktualnie obowiązującą ustawą o stopniach i tytule naukowym.

Wykonane przez mgr Jacka Bogocza analizy (niektóre we współpracy z innymi osobami) pozwoliły na wyciągnięcie pewnych ciekawych wniosków, które mogą być pomocne w projektowaniu nowych związków bioaktywnych i prowadzeniu badań nad nowym lekiem. Analizę wydajności pracy naukowej tj. sukces i prestiż naukowy wykonano za pomocą analizy scjentometrycznej. Analizę scjentometryczną tj. ranking prac naukowych wykonano określając efektywność pracy naukowej poprzez analizę publikacji ograniczonej do czasopisma „*Nature*” (o 5-letnim współczynniku oddziaływania, *impact factor* $IF_5 = 41.458$) w zależności od wydatków na naukę. Niekwestionowanym liderem w tych analizach są uniwersytety amerykańskie, mające najwyższe finansowanie, osiągające najwyższe wskaźniki scjentometryczne oraz prestiż wyrażony nie tylko publikacjami w najlepszych czasopismach ale także ilością laureatów nagrody Nobla.

Na podstawie analizy 100 najlepiej sprzedających się leków w USA od czasu ich rejestracji przez FDA zaobserwowano spadek produktywności przemysłu farmaceutycznego wraz ze starzeniem się leków. Do tej analizy zaproponowano definicję wieku leku jako czasu, który upłynął od dnia rejestracji przez FDA do chwili debiutu na liście 100 bestsellerów. Analizy te pozwoliły na skorelowanie podstawowych właściwości fizykochemicznych leków jak, masa cząsteczkowa, lipofilowość wyrażona wartością logarytmu współczynnika podziału P ($\log P$), aktywności wyrażonej wartością IC_{50} z wiekiem leku oraz jego sukcesem rynkowym.

Wnioski z wykonanych analiz wskazują możliwe dobre kierunki rozwoju leków np. o mniejszej masie cząsteczkowej, chociaż nowe leki o wyższej masie cząsteczkowej odnotowują wyższe zyski. Kolejnym etapem badań była analiza struktury topologicznej także 100 najlepiej sprzedających się leków w USA, która pozwoliła na wskazanie najczęściej występujących fragmentów strukturalnych w badanych lekach. Ostatnią częścią pracy jak określają autorzy były badania fragonomiki leków na przykładzie znanych leków zarejestrowanych od 1939 roku przez FDA. Zastosowano tu metody fragmentaryczne oraz koncepcję motywów uprzywilejowanych tj. poszukiwanie maksymalnej wspólnej podstruktury związków (*maximum common substructure, MCS*), motywy Murcko (*Murcko*

scaffold) oraz simpleksy (*simplex*). Analiza ta nie dała jednoznacznego powiązania wpływu zmian struktury chemicznej na sukces rynkowy leków ale wyodrębniła najczęściej występujące fragmenty strukturalne różnych grup leków.

Przedstawioną do oceny pracę oceniam bardzo wysoko, ze względu na wartościowe i ciekawe podejście do problemów projektowania leków z wykorzystaniem informacji z różnych baz danych. Jak wcześniej wspomniałam o dużej wartości wykonanych badań świadczy opublikowanie większości wyników w postaci trzech artykułów w czasopiśmie o wysokim współczynniku oddziaływania jak: *Scientometrics*, *Drug Discovery Today* oraz *Journal of Computer-Aided Molecular Design*. Łączy IF tych prac = 10.908 co przekłada się na 110 pkt MNiSW. Doceniam także szeroką wiedzę doktoranta, dzięki której potrafił swobodnie posługiwać się metodami chemoinformatycznymi do wykonania analiz z zakresu zupełnie innej tematyki tj. farmacji czy chemii leków.

Jeśli chodzi o sam manuskrypt to jest w znacznej części opisem opublikowanych prac, co z jednej strony było ułatwieniem ale też mogło stanowić pewną trudność dla autora. W tekście tym dostrzegłam pewne uchybienia i drobne błędy, często natury redakcyjnej chociaż pojawiły się też drobne nieścisłości. Poniżej wymieniam zauważone niedociągnięcia.

Autor czasami posługuje się terminologią angielską, tłumaczenie czy skrót nie pojawia się w tekście lub dopiero w dalszej części pracy (QSAR str. 17; RNG, RTB, RGB str. 19; tytuł podrozdziału 3.3. str. 22; tytuł podrozdziału 3.5 str. 29 – koncepcja *fast-followers* i leki *me-too*; *Target-based design*; HTS str. 34).

Zdanie na str. 4 „*Nie można wobec tego przewidywać losu przykładowych farmaceutycznych w oderwaniu od efektów rynkowych*” – wydaje się, że coś tu zostało zagubione.

Określenie „działanie antybiotyczne czy antybiotykowe”, str. 30 i 31 w opisie działania sulfonamidów nie jest prawidłowe, gdyż są to leki o działaniu przeciwbakteryjnym, bakteriostatycznym.

Wydaje się, że na str. 107 w zdaniu „*Spośród najpopularniejszych simpleksów wyróżniono benzen, toluen oraz cztery fragmenty alifatyczne*” oraz dalej w tekście, lepiej byłoby zastosować nazewnictwo podobne jak w podstawnikach czyli „fenyl, tolyl”.

Inna uwaga dotyczy nazewnictwa leków, które zasadniczo lepiej jest stosować jako nazwy międzynarodowe, niezastrzeżone i w pracy pisanej po polsku w formie spolszczonej. Autor używa nazw firmowych leków np. Lipitor®, Vioxx® (str. 33 i inne) co jest dozwolone ale też promuje nieświadomie producenta tego właśnie preparatu.

Przedstawione powyżej drobne niedociągnięcia nie zmniejszają wartości naukowej i merytorycznej całej pracy i nie wpływają na moją całkowitą pozytywną ocenę pracy.

Podsumowując, przedstawiona do oceny praca odpowiada w pełni wymogom stawianym pracom naukowym na stopień doktora, dlatego stawiam wniosek Radzie

Instytutu Chemii Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach o dopuszczenie pana mgr Jacka Bogocza do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr. hab. Barbara Malawska



Zakład Fizykochemicznej Analizy Leku
Katedry Chemii Farmaceutycznej
Wydział Farmaceutyczny
Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum