

Prof. dr hab. Dorota Maciejewska

Ocena

osiągnięć naukowych, organizacyjnych i dydaktycznych
dr nauk chemicznych Sabiny Podlewskiej w postępowaniu o **nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauk farmaceutycznych**

Funkcję recenzenta powierzyła mi Rada Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego. Oceny dokonałam na podstawie Autoreferatu, który zawierał opis osiągnięcia naukowego **"Opracowanie narzędzi obliczeniowych opartych o metody uczenia maszynowego i ich wykorzystanie w komputerowo wspomaganym projektowaniu leków"** będącego podstawą do ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego, informacji o dorobku naukowym przed i po doktoracie, oraz danych o współpracy naukowej, o pracy dydaktycznej i popularyzatorskiej, o realizacji grantów badawczych, jak również treści plików zawartych na płycie CD.

Osiągnięcie habilitacyjne oparte jest na 11 publikacjach o współczynniku oddziaływania $IF = 53,248$, któremu odpowiada 1130 punktów MEiN. Dr Podlewska jest w nich pierwszym autorem, autorem korespondującym i współkorespondującym. Załączone oświadczenia autorów nie zawierają informacji o udziale procentowym, ale określają wkład współautorów w sposób opisowy i niektóre informują o „zaplanowaniu badań”, „interpretacji wyników”, „tworzeniu skryptów”, „opracowaniu i zaimplementowaniu procedury generowania fingerprintu”, a liczba współautorów to 1, 3-6, 8. Dlatego nie jest łatwo ocenić czy udział Habilitantki był dominujący. Ponieważ większość publikacji powstała w wyniku

realizacji projektów, w których dr Podlewska była kierownikiem, zakładam, że jej wkład był znaczący i odpowiednio duży. Zadanie recenzenta, w ocenie osiągnięcia opartego na pracach szczegółowo ocenionych przez fachowców i zaaprobowanych przez środowisko naukowe wydaje się niewdzięczne. Niemniej dołączę swoje komentarze dotyczące zaproponowanego podejścia do poszukiwania nowych terapeutyków.

Tematyka badań realizowanych przez dr Podlewską mieści się w szeroko pojętej dyscyplinie nauk farmaceutycznych ze względu na wykorzystanie zaawansowanych narzędzi matematycznych do analizy oddziaływań międzymolekularnych i parametrów strukturalnych molekuł o potencjalnym zastosowaniu terapeutycznym oraz ich korelacji z właściwościami biologicznymi. Narzędzia te umożliwiają również projektowanie nowych molekuł o zadanym profilu działania na określone cele molekularne.

Poszukiwanie nowych leków jest procesem żmudnym i kończy się sukcesem w niewielu przypadkach. Znalezienie substancji o odpowiedniej aktywności zdefiniowanej metodami *in vitro* to właściwie początek drogi. Trzeba pamiętać, że substancja staje się lekiem dopiero wtedy, gdy jest możliwe stworzenie odpowiedniej postaci leku, a po podaniu jej pacjentowi wywołuje spodziewany efekt terapeutyczny. Powinna dotrzeć do miejsca działania w organizmie w odpowiedniej ilości w formie niezmienionej (jeżeli formą aktywną nie jest jej metabolit), nie wywoływać toksycznych efektów ubocznych i zostać wydalona z organizmu nie kumulując się. Krótko mówiąc powinna mieć właściwe parametry ADMET. Zsyntetyzowano miliony związków, o których informacje zawarto w ogólnie dostępnych bazach danych, więc opracowywane są narzędzia matematyczne umożliwiające penetrowanie tych baz w poszukiwaniu molekuł o pożądanym właściwościach. Eksperymentalne dane w bazach zostały otrzymane wieloma metodami, w różnych ośrodkach badawczych, z różną dokładnością. Często są niepełne i nie zawsze można wyselekcjonować z nich zestawy molekuł odpowiadające określonym kryteriom podobieństwa struktury i właściwości, zwłaszcza wtedy, gdy rozważamy tysiące lub miliony

związków. Dużym problemem jest też zdefiniowanie budowy molekuł wprowadzanych do programów obliczeniowych. W bazach nie zawsze podane są dane mówiące o formie związku, której odpowiadają dane eksperymentalne. Mam na myśli występowanie równowag tautomerycznych i kwasowo-zasadowych, reakcji dysocjacji w środowisku wodnym oraz izomerów, a zwłaszcza molekuł chiralnych. Należy również brać pod uwagę wpływ środowiska procesów biologicznych na analizowane parametry, których wartości eksperymentalne mogą być mierzone w innych warunkach niż te, w które są uwzględniane w programach obliczeniowych.

Habilitantka zdaje sobie sprawę z trudności wyboru związków do analiz z tak obszernych baz i w publikacjach zgłoszonych jako osiągnięcie habilitacyjne opisuje różne metody optymalizacji tego procesu, a następnie przedstawia tworzenie modeli teoretycznych korelujących parametry molekuł z ich aktywnością i oddziaływaniami z celami molekularnymi oraz weryfikację zdolności predykcyjnych tych modeli. Realizacja takich zadań jest ważnym celem w procesie poszukiwania nowych substancji leczniczych.

Rozpoczynając pracę nad recenzją zdumiałam się czytając tytuł pracy doktorskiej Habilitantki i tytuł osiągnięcia na stopień doktora habilitowanego. Właściwie nie różnią się. Uważam, że tytuł osiągnięcia powinien być tak sformułowany, żeby wskazywał różnice między badaniami zaprezentowanymi w pracy doktorskiej i habilitacyjnej. Nawet jeżeli tematyka badań jest zbieżna, to niewątpliwie należało podkreślić, że dotyczy rozwiązywanie nowych problemów i/lub tworzenia udoskonalonych narzędzi. Dopiero w Sekcji 5 zatytułowanej „Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną zrealizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej” (str. 48) mogłam zapoznać się z danymi, które podkreślały różnice między zakresami badań przedstawionych w publikacjach będących podstawą pracy doktorskiej i osiągnięcia habilitacyjnego (Rys. 16). Autoreferat nie został poddany dokładnej korekcie i zawiera literówki, które wprowadzają w błąd. Przykładowe fragmenty:

str. 15 zniekształcone zdanie; str. 27 – literówka; str. 28 - numery klastrow; str. 57 – nr publikacji. Niektóre informacje pojawiają się w kilku miejscach co zmniejsza jasność przekazu. Nietypowo ponumerowano dokumenty ilustrujące aktywność Habilitantki w Rozdziale II tzn. od najnowszych do najstarszych, inaczej niż na początku Autoreferatu. Niektóre publikacje uzyskały dwa numery. Tekst zawiera też sporo kolokwializmów.

Optymalizację narzędzi informatycznych Habilitantka prowadzi obierając jako cele molekularne receptory sprzężone z białkiem G, głównie receptory serotoninowe, a ich ligandy jako związki selekcyjonowane z baz danych. Wybór związków z bazy jest kluczowy i podobieństwo ich może być definiowane w różny sposób. Natomiast propozycje badań nowych związków mają ograniczenie syntetyczne – niektóre już są w bazach i można je zakupić, niektóre należałoby zsyntetyzować, a to nie zawsze jest być prostym zadaniem. Wtedy zaprojektowana struktura może pozostać tylko wirtualną. Problemem może być również końcowa liczba wyselekcjonowanych związków. Jeżeli jest zbyt duża, to ostatecznym kryterium wyboru pozostaje intuicja badacza lub dostępność substancji.

Ważną częścią badań Habilitantki jest powiązanie oddziaływań wyselekcjonowanych związków z docelowym białkiem a ich aktywnością biologiczną różnego typu i stworzenie narzędzi umożliwiających analizę wyników otrzymywanych w symulacjach dynamiki molekularnej. Umożliwiło to jej wytypowanie aminokwasów odpowiedzialnych za selektywność ligandów serotoninowych, na przykład do receptora 5-HT₇, poszukiwanie ligandów o nietypowej strukturze i różnych właściwościach kwasowo-zasadowych oraz analizę kinetyki oddziaływania ligand-receptor 5-HT₇ i zmian konformacyjnych ligandu w czasie przebywania wewnątrz celu molekularnego. Badała również jak na oddziaływania ligand-białko wpływa zamiana jednego aminokwasu na inny i typ oddziaływań antagonistów receptorów histaminowych H₃ (aktywacja/inhibicja) z izoformą CYP3A4 cytochromu P450. Jakość opracowanych narzędzi analizy i selekcji molekuł była oszacowana. Wraz ze współpracownikami analizowała sposoby podziału związków na zbiór testowy i uczący oraz

ich wpływ na wyniki selekcji i jakość predykcji, metody definiowania podobieństwa związków, eliminowanie błędnych danych eksperymentalnych, wpływ danego parametru na zdolności predykcyjne modeli, liniowe korelacje z aktywnością biologiczną, możliwość przewidywania wyników dokowania na podstawie struktury 2D związku i projektowanie nowych molekuł.

Poza narzędziami statystycznymi, możliwe jest oszacowywanie wartości modeli lub symulacji komputerowych przez eksperymentalną analizę właściwości biologicznych nowo zaprojektowanych związków i porównanie ich z przewidywanymi wartościami. I niestety, w takim teście nie zawsze odnosimy spektakularne sukcesy. W Autoreferacie nie wyjaśniono dlaczego, chociaż w części symulacyjnej badań (H2) związki o K_i większym niż 1000 nM uważane są za nieaktywne, to w części eksperymentalnej badano związki o K_i mniejszym od 5 μ M (str. 25/26).

We wnioskach w publikacjach Habilitantka często podkreśla, że opracowane narzędzia pozwalają nie tylko na analizę właściwości biologicznych znanych związków, ale i na projektowanie nowych, o bardziej optymalnych parametrach. Natomiast podczas dyskusji wyników zwraca uwagę na napotkane trudności, niezgodność wyników z oczekiwaniami, czasami brak spodziewanych zależności oraz proponuje wyjaśnienia tych problemów, i jest to bardzo cenna część analiz. Daje tym świadectwo, że chociaż jeszcze wiele problemów pozostało do rozwiązania, to część z nich została wyjaśniona podczas badań. Na uznanie zasługuje fakt umieszczania kodów źródłowych do stworzonych narzędzi informatycznych na platformach udostępnionych użytkownikom pracującym w podobnej tematyce.

Zaprezentowane podejście do poszukiwania nowych substancji leczniczych, a zwłaszcza analizy wyników eksperymentalnych, z wykorzystaniem symulacji komputerowych nie jest jedynym możliwym. Wiele grup badaczy pracuje na mniejszych zbiorach molekuł. Niemniej powstawanie ogromnych baz danych kusi naukowców do

twórczego wykorzystywania ich zawartości i mam nadzieję, że przyniesie wspaniałe rezultaty.

Publikacyjny dorobek dr Sabiny Podlewskiej jest imponujący, zwłaszcza jeżeli weźmiemy pod uwagę stosunkowo krótki czas trwania jej aktywności badawczej. Liczba publikacji to 40, sumaryczny IF = 170,160, któremu odpowiada liczba punktów MEiN 3215 oraz Indeks Hirscha 11. Prace stanowiące osiągnięcie habilitacyjne wnoszą IF = 53,248 i 1130 punktów MEiN do tego dorobku. Również uczestnictwo w konferencjach naukowych krajowych i zagranicznych zarówno poprzez wygłaszanie referatów (10) jak i prezentację posterów (55) jest znaczące.

Na podkreślenie zasługuje zdolność formułowania nowatorskich projektów badawczych ważnych dla dyscypliny nauk farmaceutycznych, które uzyskują finansowanie w ramach grantów Narodowego Centrum Nauki (5) oraz umiejętność współpracy umożliwiająca uczestnictwo we wspólnych projektach z innymi grupami badawczymi (12), w tym odpowiednio 2 i 3 po uzyskaniu stopnia naukowego doktora.

Wiele prac habilitantki powstało we współpracy z ośrodkami zagranicznymi, a ta wiązała się z odbyciem krótkich i dłuższych stażów naukowych w tych ośrodkach. Jeszcze przed uzyskaniem stopnia doktora 7 i po uzyskaniu 1. W Autoreferacie habilitantka wspomina, że nawiązana współpraca jest kontynuowana.

Praca dydaktyczna dr Podlewskiej jest mniej imponująca. Niemniej prowadziła wykłady i seminaria dla studentów Wydziału Matematyki i Informatyki UJ. Jest promotorem pomocniczym w przewodzie doktorskim mgr Agnieszki Wojtuch otwartym również na tym Wydziale. Praca popularyzatorska i organizacyjna przed obroną pracy doktorskiej również związana była z matematyką, informatyką i chemią: (Fundacja Uniwersytet Dzieci, Festiwal Nauki, Giełda Prac Dyplomowych 2013, konferencja studencka Liczby-Komputery-Życie).

Dr Podlewska uzyskała szereg nagród Rektora jako studentka i doktorantka za wyniki w nauce, stypendia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego za wybitne osiągnięcia dla

studentów i doktorantów. W tym okresie była też laureatką licznych konkursów (5).

Habilitantka swoją wiedzę i doświadczenie wykorzystwała recenzując liczne artykuły (80) w czasopismach o zasięgu międzynarodowym i będąc edytorem wydania specjalnego czasopisma Molecules MDPI „The machine learning Application in The Discovery of New Bioactive Molecules”.

Uważam, że przedstawione osiągnięcie naukowe, dorobek naukowy, dydaktyczny, popularyzatorski spełniają wymagania Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce Dz.U. 2018 poz. 1668 (z późniejszymi zmianami) i wnioskuję o dopuszczenie dr Sabiny Podlewskiej do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Prof. dr hab. Dorota Maciejewska