



Warszawa, dn. 13.03.2023

Prof. dr hab. Sławomir Filipek,  
Wydział Chemii, Centrum Nauk Biologiczno-Chemicznych,  
Uniwersytet Warszawski,  
ul. Pasteura 1, 02-093 Warszawa  
Tel. 22-55-26405,  
E-mail: sh.filipek@uw.edu.pl

**Ocena osiągnięcia naukowego**  
**„Opracowanie narzędzi obliczeniowych opartych o metody uczenia**  
**maszynowego i ich wykorzystanie w komputerowo wspomaganym**  
**projektowaniu leków”**  
**oraz dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego**  
**Pani doktor Sabiny Podlewskiej**

**Podstawowe dane o kandydatce i przebieg pracy naukowo-zawodowej**

Pani Sabina Podlewska uzyskała stopień naukowy doktora w dyscyplinie nauki chemiczne w 2016 roku, na Wydziale Chemii w Uniwersytecie Jagiellońskim w Krakowie. Zarówno wtedy jak i obecnie była zatrudniona w Instytucie Farmakologii im. Jerzego Maja PAN w Krakowie. W latach 2018-2021 w ramach bezpłatnego urlopu z Instytutu Farmakologii pracowała na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum, w Katedrze i Zakładzie Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych na stanowisku asystenta. Z przedstawionej przez kandydatkę dokumentacji nie wynika, że ubiegała się uprzednio o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

**Informacje o ocenianych osiągnięciach naukowych**

W dniu złożenia wniosku o przeprowadzenie postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne, dorobek habilitantki obejmował 40 prac (włączając w to 11 prac zaliczonych do osiągnięcia naukowego), w tym 13 przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora, i 27 po



jego uzyskaniu. Opublikowano je w dobrych i bardzo dobrych czasopismach z listy filadelfijskiej. Sumaryczny Impact Factor wszystkich publikacji wynosi ponad 170 (co daje bardzo dobry wynik 4,25 na publikację), natomiast całkowita liczba punktów MEiN wynosi 3215. Według bazy Web of Science publikacje habilitantki mają już 343 cytowania (w tym 315 bez autocytowań) natomiast indeks Hirscha wynosi 11. Dr Podlewska prezentowała także wyniki swoich badań na konferencjach naukowych, krajowych i zagranicznych (3 wystąpienia ustne i 15 prezentacji posterowych po uzyskaniu stopnia doktora, a także liczne wystąpienia ustne i prezentacje posterowe na konferencjach przed uzyskaniem stopnia doktora). Uzyskany dorobek jest ponadprzeciętny i wskazuje na znaczące osiągnięcia naukowe habilitantki.

### **Ocena wskazanego przez kandydatkę osiągnięcia naukowego, czy stanowi ono znaczący wkład w rozwój określonej dyscypliny naukowej**

Osiągnięcie naukowe, będące podstawą do ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego zostało zatytułowane: **„Opracowanie narzędzi obliczeniowych opartych o metody uczenia maszynowego i ich wykorzystanie w komputerowo wspomaganym projektowaniu leków”**. Jest to cykl 11 powiązanych tematycznie publikacji powstałych w latach 2017-2022. W tym zbiorze jest 10 prac oryginalnych i jedna praca przeglądowa, a sumaryczny współczynnik wpływu jest wysoki i wynosi  $IF = 53,248$ , co daje ponad 4,8 na publikację. Habilitantka jest pierwszą autorką w siedmiu z tych publikacji (w tym dwie publikacje o wspólnym pierwszym autorstwie), a w pięciu z nich jest autorem korespondencyjnym. Wskazuje to na znaczny wkład kandydatki w planowanie, koordynowanie i wykonanie tych prac. Habilitantka przygotowała szczegółowy opis udziału własnego w tych publikacjach, natomiast opis udziału każdego z autorów został umieszczony w oświadczeniach współautorów. Przedstawione opisy potwierdzają znaczący udział habilitantki w opracowaniu koncepcji badań, uzyskaniu wyników, ich selekcji i opracowaniu oraz przygotowaniu publikacji do druku. Prace te ukazały się w dobrych i bardzo dobrych czasopismach naukowych, takich jak *Journal of Chemical Information and Modeling*, *Journal of Medicinal Chemistry*, *Frontiers in Pharmacology*, czy *ACS Chemical Neuroscience*.

Autoreferat, a w szczególności omówienie celu naukowego przedstawionego osiągnięcia naukowego oraz otrzymanych wyników, jest przygotowany bardzo starannie. Obejmuje on syntetyczny wstęp zawierający wprowadzenie do metod projektowania leków, w tym metody uczenia maszynowego oraz dynamikę molekularną, a także opis receptorów



GPCR, na których kandydatka stosowała powyższe metody, oraz wykorzystywane bazy danych. Wstęp ten jest bardzo przejrzysty i napisany tak aby osoby spoza tego obszaru nauki mogły bez problemu zagłębić się w to zagadnienie. Zestawienie szczegółowych celów badawczych, zrealizowanych w poszczególnych publikacjach będących podstawą osiągnięcia naukowego, wskazuje na szerokie zainteresowania habilitantki nad wprowadzaniem nowych metod do praktyki projektowania leków i ich walidacją. W następnych rozdziałach autoreferatu habilitantka precyzyjnie opisuje przeprowadzone badania. Z tego dokumentu wyłania się obraz habilitantki jako dojrzałego naukowo i krytycznego wobec swoich badań pracownika naukowego.

W pierwszej omawianej publikacji (H4) habilitantka przedstawia konstrukcję zestawu danych odniesienia do oceny efektywności nowopowstających narzędzi bazujących na metodach uczenia maszynowego [H4]. Badaniu poddano sposób ekstrakcji danych z bazy, reprezentację związków (2-wym. jak i 3-wym. struktury związków), sposób podziału związków na zbiór uczący i testowy, rodzaj zastosowanego algorytmu uczącego, a także rodzaj parametru oceniającego skuteczność predykcji. Przeprowadzone badania pozwoliły na realną weryfikację otrzymywanych korelacji bowiem oceniana metoda może dawać fałszywie dobre wyniki, podczas gdy w realnych zastosowaniach nie być w stanie poprawnie przewidywać własności nowych strukturalnie związków.

W publikacji H1 habilitantka opisała opracowaną nowatorską procedurę generowania struktur nowych potencjalnych ligandów, głównie receptorów GPCR, na podstawie optymalnego zestawu podstruktur chemicznych wyznaczonego przez metody uczenia maszynowego. Otrzymane związki należały do nieeksplorowanej dotychczas przestrzeni chemicznej a habilitantka wykazała, że wykorzystanie metod uczenia maszynowego do wskazania najkorzystniejszych elementów strukturalnych uwzględnia zarówno związki aktywne, jak i nieaktywne wobec danego receptora, co pozwala na identyfikację i różnicowanie tych dwóch grup związków.

W kolejnych publikacjach (H2 i H8) habilitantka podjęła się zdefiniowania wymagań, które powinien posiadać związek, aby móc zostać lekiem. Zostało to wykonane na przykładzie receptora serotoninowego 5-HT<sub>7</sub> uwzględniając brak powinowactwa do pozostałych podtypów tego receptora aby zapewnić odpowiednio wysoką selektywność. Określenie determinantów aktywności habilitantka przeprowadziła również dla związków, które charakteryzują się niską zasadowością co jest niezwykle istotne, gdyż umożliwia pozbycie się problemu kardiotoxyczności w przypadku ligandów aminergicznych



receptorów GPCR. Przeprowadzone szczegółowe i bardzo obszerne badania wskazują na wnikliwość naukową habilitantki, stawianie wysokich wymagań oraz ogromną pracowitość.

Habilitantka przygotowała także bardzo duży zestaw danych mutagenetycznych dla aminergicznyc h receptorów GPCR oraz opracowała procedurę pozwalającą na przewidywanie wpływu mutacji określonego aminokwasu na powinowactwo ligandów tych receptorów. Opracowała także metodę pozwalającą na przewidywanie wyniku dokowania z dwuwymiarowej struktury związku chemicznego. Badania te zostały przedstawione w publikacjach H3 i H5 i stanowią cenne źródło wiedzy dla drodże do projektowania leków. Dzięki tym badaniom możliwe jest dostosowanie wymagań w zakresie oddziaływań z danym receptorem do struktury kandydatów na nowe leki, oraz do znacznego przyspieszenia procesu wirtualnego przesiewania bibliotek związków chemicznych.

W kolejnych czterech publikacjach (H6, H7, H10, i H11) habilitantka opisuje i stosuje narzędzia skonstruowane do automatycznej analizy wyników otrzymanych z dynamiki molekularnej, która jest coraz częściej wykorzystywana przy projektowaniu leków do wyjaśniania aktywności badanych związków poprzez określenie sposobu ich oddziaływania z celem molekularnym. Została zbadana korelacja pomiędzy częstością oddziaływań związków z poszczególnymi resztami a ich wpływem na aktywność enzymu czy receptora. Metoda ta nadaje się także do badania ligandów wykazujących selektywność funkcjonalną (tj. aktywują tylko białka G lub beta-arestyny). Zbadano także, że czas przebywania liganda w miejscu wiążącym receptora koreluje ze stabilnością ułożenia związku podczas symulacji.

Kandydatka zajmowała się także interpretacją przewidywań własności związków uzyskiwanych przy wykorzystaniu metod uczenia maszynowego, w celu optymalizacji związku pod kątem rozpatrywanego parametru, którym była np. stabilność metaboliczna wyrażona przez czas półtrwania związku (publikacja H9). W toku uczenia maszynowego uzyskiwano predykcje cech strukturalnych o największym wpływie na daną odpowiedź modelu matematycznego.

Narzędzia zbudowane i zwalidowane przez habilitantkę charakteryzują się innowacyjnością oraz skutecznością co sprawia, że mogą one być wykorzystywane przez szerokie grono naukowców, co z kolei może przyczynić się do znalezienia bardziej skutecznych, selektywnych i stabilnych metabolicznie leków. Wskazane i opisane przez kandydatkę osiągnięcia naukowe stanowi niewątpliwie znaczący wkład w rozwój dyscypliny nauki farmaceutycznej.



## **Informacja o spełnieniu przez kandydata kryterium dotyczącego wykazania się istotną aktywnością naukową**

### **a) Mobilność naukowa i współpraca naukowa na poziomie krajowym i międzynarodowym**

Po doktoracie, kandydatka odbyła w 2021 roku czteromiesięczny staż w grupie prof. Marcello Leopoldo z Uniwersytetu w Bari, Włochy, który był kontynuacją jej krótszych wyjazdów przed doktoratem. Kontynuowała również współpracę z grupą prof. de Graafa z wydziału Chemii Wolnego Uniwersytetu w Amsterdamie, Holandia (4-miesięczny pobyt naukowy przed doktoratem w 2015-2016), oraz z grupą prof. Emanuele Amaty z Uniwersytetu w Katanii, Sycylia, Włochy. Szereg innych współprac międzynarodowych jak i krajowych wskazuje na bardzo dużą aktywność naukową kandydatki, która dzięki tym współpracom może zastosować zbudowane narzędzia obliczeniowe do konkretnych problemów naukowych i w ten sposób wykazać ich przydatność.

### **b) Udział w realizacji projektów naukowych**

Habilitantka była kierownikiem wielu projektów badawczych zarówno przed doktoratem (granty Preludium 2014-2016, Etiuda 2015-2016 i Harmonia 2016-2018) jak i po uzyskaniu tego stopnia naukowego (granty Sonatina 2018-2021 i Opus 2019-obecnie). Brała i bierze aktywny udział w szeregu innych grantów jako wykonawca co wskazuje na bardzo duże zaangażowanie w pozyskiwanie grantów jak również na aktywne współprace naukowe w realizacji innych grantów wymagających specjalistycznej wiedzy kandydatki.

### **c) Wyróżnienia przyznane za aktywność naukową**

Liczne wyróżnienia, m.in. wyróżnienie w Konkursie na Najlepszego Studenta RP „Studencki Nobel 2012”, czy stypendium Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego za wybitne osiągnięcia dla doktorantów, kandydatka uzyskała przed otrzymaniem stopnia doktora.

Podsumowując ocenę kryterium dotyczącego istotnej aktywności naukowej pragnę stwierdzić, że kandydatka jest naukowcem wykazującym się wybitnym zaangażowaniem w rozwiązywanie szeregu złożonych problemów naukowych co realizuje poprzez szereg współprac oraz kierownictwo i uczestnictwo w realizacji grantów naukowych.

## **Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych i popularyzujących naukę**

Kandydatka prowadziła szereg zajęć dla studentów Wydziału Matematyki i Informatyki Uniwersytetu Jagiellońskiego. Wykłady i ćwiczenia dotyczyły uczenia maszynowego w projektowaniu leków a także wstępu do chemoinformatyki. Kandydatka była także



promotorem pomocniczym w przewodzie doktorskim (data otwarcia przewodu 09.2018) na tym samym wydziale UJ. W ramach działalności popularyzacyjnej kandydatka brała udział w Festiwalu Nauki w Krakowie oraz w Małopolskiej Nocy Naukowców. Prowadziła także współpracę z Fundacją Uniwersytet Dzieci, opracowując i prowadząc warsztaty matematyczne.

Działalność organizacyjna kandydatki to m.in. przygotowanie warsztatów chemoinformatycznych, obejmujących wykład i zajęcia praktyczne, dla uczestników konferencji studenckiej Liczby-Komputery-Życie w 2015 roku. W czasie studiów doktoranckich była natomiast członkiem Komitetu Organizacyjnego Giełdy Prac Dyplomowych w 2013 roku. Z nowszej działalności kandydatki można wymienić prowadzenie jednej z sesji wykładowych podczas konferencji GLISTEN Erlangen 2016 Conference.

#### **Podsumowanie recenzji – wniosek końcowy**

Pani dr Sabina Podlewska przedstawiła wniosek habilitacyjny, którego podstawą jest osiągnięcie naukowe dotyczące opracowania nowych narzędzi obliczeniowych opartych o metody uczenia maszynowego. Narzędzia te zostały z powodzeniem wykorzystane w problemach naukowych związanych z projektowaniem leków. Uzyskane wyniki znacznie poszerzają wiedzę w zakresie wpływu różnych czynników na otrzymanie zestawu związków charakteryzujących się pożądanymi cechami a opracowane narzędzia mogą służyć innym naukowcom. Wkład własny habilitantki w część badawczą i na etapie powstawania publikacji był dominujący. Ponadto, pani doktor Sabina Podlewska jest aktywna naukowo, dydaktycznie, a także organizacyjnie. Jej dorobek jest bardzo dobry i spełniający kryteria określone Ustawą z dn. 20 lipca 2018 r. „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” (Dz. U. z 2022 r. poz. 574 ze zm. art. 219 ust. 1 pkt. 2 i 3), dlatego przedkładam Komisji Habilitacyjnej wniosek o dopuszczenie Pani doktor Sabiny Podlewskiej do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia naukowego doktor habilitowanej w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne. Biorąc pod uwagę wysoką wartość naukową osiągnięcia, udokumentowaną publikacjami w świetnych czasopismach naukowych, oraz jakość prowadzonych badań wnoszę o wyróżnienie tego osiągnięcia.