

**Recenzja**  
**osiągnięcia naukowego, dorobku naukowego oraz aktywności naukowej**  
**w postępowaniu habilitacyjnym**  
**dr Kamila Kudera**  
**w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne**

Recenzji dokonano na zlecenie Rady Dyscypliny Nauki farmaceutyczne UJ z dnia 27 lutego 2023 r. na podstawie autoreferatu, cyklu publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe, zestawu oświadczeń współautorów, wykazu osiągnięć naukowych stanowiących istotny wkład w rozwój dyscypliny, analizy bibliograficznej i innych otrzymanych dokumentów.

Zgodnie z art. 221 ust. 8 Ustawy PSWiN zadaniem recenzenta jest ocena czy osoba ubiegająca się o stopień doktora habilitowanego posiada w dorobku osiągnięcia naukowe albo artystyczne, stanowiące znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny.

**Przebieg działalności zawodowej i naukowej**

Dr Kamil Kuder ukończył studia na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie w 2005 roku uzyskując tytuł zawodowy magistra farmacji. W grudniu 2011 roku, po odbyciu studiów doktoranckich, uzyskał stopień doktora nauk farmaceutycznych na podstawie rozprawy „*Poszukiwanie ligandów receptorów H3 i H4 histaminowych*” Promotorem zarówno pracy magisterskiej, jak i doktorskiej była Pani Profesor Katarzyna Kieć-Kononowicz. Obecnie dr Kamil Kuder jest zatrudniony na stanowisku adiunkta w Katedrze Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych na Wydziale Farmaceutycznym UJ CM.

## Ocena osiągnięcia naukowego

Osiągnięcie naukowe stanowiące podstawę dla przeprowadzenia postępowania habilitacyjnego to cykl 7 powiązanych tematycznie publikacji (zgodnie z art. 219 ust.1 pkt 2b Ustawy), na który składa się 6 prac oryginalnych i 1 praca przeglądowa, zatytułowany przez Autora: „Komputerowe metody określania struktur wybranych receptorów GPCR i modelowanie ich potencjalnych ligandów” o łącznym IF=25,778. W czterech pracach [H1-H3, H5] Kandydat jest pierwszym autorem, w jednej [H5]– drugim, ale o wkładzie równym z pierwszym autorem, a w dwóch [H6-H7] jest umieszczony na czwartej pozycji. W czterech pracach [H1, H2, H4, H5] dr Kuder jest autorem korespondującym. Prace te zostały opublikowane w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym, tj. *ChemMedChem* (2020, IF 3.446, 100 pkt.) [H1], *Journal of Computer-Aided Molecular Design* (2020, IF 3.686, 70 pkt.) [H2], *Letters in Drug Design & Discovery* (2019, IF 1.169, 20 pkt.) [H3], *International Journal of Molecular Sciences* (2022, IF 6.208, 140 pkt.) [H4], *Molecules* (2021, IF 4.927, 140 pkt.) [H5], *Current Medicinal Chemistry* (2016, IF 3.249, 35 pkt.) [H6] oraz *Bioorganic & Medicinal Chemistry* (2019, IF 3.073, 70 pkt.) [H7]. Prace zostały opublikowane w latach 2016-2022, a więc stanowią dorobek Habilitanta uzyskany w ostatnich kilku latach. Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego są pracami wieloautorskimi i po części interdyscyplinarnymi. Udział Habilitanta w realizacji prac doświadczalnych był wiodący i polegał na opracowaniu koncepcji [H1, H4, H5], doborze metodologii [H2, H3, H4], opisie zależności struktura-aktywność [H1, H5], dokowaniu molekularnym [H1-H4, H7], kwantyfikacji korelacji *in silico/in vitro* [H2, H3], modelowaniu homologicznym białek [H2, H3, H7], przeprowadzeniu symulacji dynamiki molekularnej [H1, H5], syntezie chemicznej opisanych struktur [H5], analizie wyników i przygotowaniu manuskryptów [H1-H5, H7]. Zakres ten wskazuje również na szeroką wiedzę farmaceutyczną Kandydata i biegłą znajomość metod obliczeniowych stosowanych w komputerowo wspomaganym projektowaniu leków.

Udział Kierownika Katedry Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych UJ CM, prof. Katarzyny Kieć-Kononowicz, polegał na konceptualizacji [H6, H7], superwizji i korekcie manuskryptów [H1-H7]. Natomiast badania obliczeniowe w pracy [H2] przeprowadzone zostały w ramach współpracy z Prof. Peterem Kolbem z Uniwersytetu Phillipsa w Regensburgu, który według oświadczenia współtworzył koncepcję oraz brał udział w procesie opracowywania tej publikacji. Także prace [H1] i [H5] to efekt współpracy międzynarodowej, odpowiednio z Uniwersytetem w Bonn (Prof. Christy Müller) i

Uniwersytetem Heinricha Heinego w Düsseldorfie (Dr David Reiner-Link i Prof. Holger Stark). Warto podkreślić, że publikacje włączone do osiągnięcia naukowego były realizowane zarówno ze źródeł wewnętrznych (UJ), jak i w ramach grantów finansowanych przez Narodowe Centrum Nauki [H1-H3, H5-H7] w których dr Kuter był wykonawcą .

Podsumowując tę część opinii, stwierdzam że dr Kamil Kuder wniósł istotny wkład w powstanie prac naukowych wchodzących w skład osiągnięcia naukowego, będąc odpowiedzialnym za zaprojektowanie i przeprowadzenie części obliczeniowej badań co potwierdza Jego dojrzałość naukową, znajomość metodologii i podejmowanych zagadnień.

**Pod względem merytorycznym pozytywnie oceniam wkład osiągnięcia naukowego w rozwój dyscypliny naukowej nauki farmaceutyczne.** Należy podkreślić, że w tym bardzo korzystnym obrazie trudno nie dostrzec sylwetki wieloletniej opiekunki naukowej Kandydata – wybitnej specjalistki w zakresie chemii farmaceutycznej – Pani Profesor Katarzyny-Kieć Kononowicz. Osiągnięcie jest niewątpliwie kontynuacją wieloletnich badań prowadzonych w macierzystej jednostce Kandydata nad komputerowo wspomaganym poszukiwaniem aktywnych ligandów receptorów sprzężonych z białkiem G (GPCRs) o wysokim powinowactwie i pożądanej aktywności biologicznej.

#### **Uzasadnienie**

**Za istotną wartość osiągnięcia naukowego uważam zastosowanie metod modelowania molekularnego w określeniu możliwych oddziaływań ligandów wybranych receptorów GCPRs (adenozynowych, histaminowych i GPR18) oraz określenie wpływu poszczególnych elementów strukturalnych na ich aktywność, co stanowi obecnie aktualny i pożądany kierunek rozwoju badań przedklinicznych usprawniających poszukiwanie nowych substancji farmakologicznie czynnych, zwłaszcza o działaniu wielocelowym.**

Za najbardziej istotne wyniki osiągnięcia naukowego Habilitanta uznaję:

- identyfikację nowego dualnego liganda (związku 13e) łączącego cechy antagonisty receptorów adenozynowych A<sub>2A</sub> i inhibitora monoaminoooksydazy typu B (MAO-B) o potencjale neuroprotekcynym. Poszukiwanie substancji wykazujących więcej niż jeden punkt uchwytu (np. jednocześnie enzymów i GCPR) to obecnie jedno z najważniejszych wyzwań nowoczesnej chemii leków i polifarmakologii;

- opracowanie modelu homologicznego receptora adenozynowego A<sub>3</sub>AR i stwierdzenie użyteczności metody kwantyfikacji opartej o tzw. „metrykę miejską” (*city block distance*, *CBD*) do oceny wydajności metod *in silico*;
- otrzymanie modelu homologicznego receptora sierocego GPR18 w stanie nieaktywnym spełniającego wymagania odnośnie jakości i funkcjonalności struktury białkowej;
- opracowanie prawdopodobnego schematu oddziaływania antagonistów z aminokwasami ortostatycznego miejsca wiążącego GRP18;
- otrzymanie cząsteczek dwufunkcyjnych wykazujących jednoczesny antagonizm wobec receptora histaminowego H3 i właściwości antyoksydacyjne;
- określenie celów molekularnych dla nowych ligandów receptorów histaminowych H4

**Uzyskane w ramach osiągnięcia naukowego wyniki dotyczące modelowania możliwych oddziaływań ligandów kilku wybranych typów receptorów sprzężonych z białkiem G stanowią realny wkład Habilitanta do rozwoju dyscypliny nauki farmaceutycznej.**

### **Ocena dorobku naukowego**

Dorobek naukowy Habilitanta oceniam jako bardzo wartościowy.

Habilitant przed uzyskaniem stopnia doktora opublikował 6 oryginalnych prac badawczych (łącznie IF = 17,656, 122 pkt.) oraz 3 prace popularnonaukowe. Po doktoracie Kandydat opublikował (wyłączając publikacje stanowiące osiągnięcie naukowe) 25 prac oryginalne o łącznym IF=110,515 i 1597 pkt. oraz trzy prace poglądowe o łącznym IF=12,487 i 175 pkt.

Na całkowity dorobek naukowy Kandydata (wyłączając publikacje stanowiące osiągnięcie naukowe) składa się zatem 31 prac oryginalnych, 3 prace przeglądowe i 3 publikacje popularnonaukowe. Dorobek uzupełnia 49 doniesień na konferencjach krajowych i zagranicznych. Pod względem parametrycznym: **łącznie IF** czasopism w których publikowała Habilitant wynosi **110.515**, **liczba cytowań (bez autocytowań) 386**, **Index Hirscha 13**. I chociaż współczynnik IF ocenia wartość naukową czasopisma, to jednak pośrednio pozwala także na określenie wartości merytorycznej publikowanych w nim artykułów. Zatem wskaźniki te, zarówno pod względem ilości, jak i rangi czasopism

pośrednio świadczą o wyróżniającej się w ocenie do habilitacji jakości publikowanych prac oryginalnych.

Dorobek naukowy dr Kamila Kudera wskazany zarówno przed, jak i po doktoracie jest zwarty i powiązany tematycznie z cyklem prac stanowiących podstawę do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego. Habilitant m.in. otrzymał modele homologiczne receptorów histaminowych H<sub>3</sub> i H<sub>4</sub>, dla których następnie przeprowadził dokowanie molekularne kilku serii ligandów (*Med Chem.* 2014;10:588-99.; *Bioorg Med Chem.* 2016;24:53-72.; *Bioorg MedChem.* 2017;25:2701-12.). Dr Kamil Kuder dzięki współpracy wewnątrz- i zewnątrz-uczelnianej oraz uczestnictwu w grantach badawczych NCN poszerzył swój profil badawczy o ligandy wielocelowe obejmujące już nie tylko receptory, ale także enzymy z grupy monoaminooksydaz i cholinoesteraz, a w najnowszych publikacjach - białka oporności komórek nowotworowych czy receptory sigma-1 (m.in. *Bioorg Chem.* 2020;101:104033.; *Eur J Med Chem.* 2020;185:111785.; *Bioorg Med Chem Lett.* 2020;30:127522; *Curr Med Chem.* 2021;28:2974-95.). W pracach tych widać już bardziej pełnowymiarowe spojrzenie na problem ligandów wielocelowych, gdyż zawierają one nie tylko rezultaty badań obliczeniowych, ale także badań kinetycznych, cytotoksyczności *in vitro* i testów behawioralnych. Takie interdyscyplinarne podejście jest niezwykle cenne, gdyż pozwala na ocenę innych niż tylko receptorowe mechanizmów działania otrzymanych związków (tj. efektu neuroprotektynowego, antyoksydacyjnego, przeciwbólowego etc.).

Pan Doktor Kamil Kuder brał/bierze udział w realizacji 9 projektów badawczych finansowanych ze źródeł zewnętrznych (MNiSzW i NCN), w tym w latach 2018-2019 kierował projektem MINIATURA 2 (2018/02/X/NZ7/00584). Był także kierownikiem lub prac statutowych finansowanych przez macierzystą Uczelnię.

Działalność naukowa dr K. Kudera została doceniona przez instytucje krajowe w postaci nagród. W 2012 r. otrzymał nagrodę zespołową Ministra Zdrowia za działalność naukową. Jest także laureatem zespołowej nagrody III stopnia Rektora UJ za osiągnięcia naukowe (2021 r.) oraz nagrody Dziekana Wydziału Farmaceutycznego UJ CM (2015 r.).

O bardzo dobrej naukowej opinii jaką przez lata wypracował sobie dr Kamil Kuder świadczy zapraszanie go do recenzowania manuskryptów wysyłanych do tak renomowanych czasopism o zasięgu międzynarodowym jak między innymi: *Molecules*, *Bioanalysis* czy *Biomedicines*.

## **Aktywność naukowa realizowana w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej**

Będąc pracownikiem naukowym UJ CM, dr Kamil Kuder zdobywał doświadczenie naukowe w zagranicznych instytucjach naukowych. Odbył staże naukowe na Uniwersytecie im. J.W. Goethego we Frankfurcie w zakresie metod otrzymywania i oczyszczania ligandów znakowanych fluorescencyjnie (2007 r.) oraz na Uniwersytecie Phillipsa w Marburgu (2015 r.) odnośnie modelowania homologicznego. Uczestniczył także w szkoleniach z zakresu bioinformatyki i modelowania cząsteczkowego w Insbrucku (2012 r.) i Wiedniu (2013 r.). Pobyty naukowe w tych jednostkach badawczych oprócz zdobytego doświadczenia naukowego zaowocowały kilkoma publikacjami, w tym włączonymi do osiągnięcia naukowego [H2, H3]. Tym samym, dr Kamil Kuder spełnia kryterium określone w art. 219 ust.1 pkt 3 Ustawy.

## **Działalność dydaktyczna**

Kandydat pełnił obowiązki opiekuna naukowego sześciu, współopiekuna dwóch prac magisterskich oraz był recenzentem sześciu prac magisterskich. Pełnił również funkcję opiekuna pomocniczego pracy doktorskiej. Opiekuje się studentami zagranicznymi w ramach programu ERASMUS i SEP oraz studenckim kołem naukowym „*Metody komputerowe w poszukiwaniu substancji leczniczych*”.

Dr K. Kuder prowadzi ćwiczenia i seminaria z przedmiotu Synteza i Technologia Środków Leczniczych dla studentów IV roku farmacji oraz fakultet Metody Komputerowe w Racjonalnym Projektowaniu Leków. W ramach anglojęzycznych studiów podyplomowych na Wydziale Farmaceutycznym UJ CM prowadzi autorski cykl zajęć „*Model informed drug development*” oraz współprowadzi cykl „*Principles in Medicinal Chemistry*”.

## **Wniosek końcowy**

Z przedstawionej analizy osiągnięcia naukowego, dorobku naukowego i dydaktycznego dr Kamila Kudera wyłania się postać sumiennego i rzetelnego pracownika naukowego, mogącego samodzielnie prowadzić w przyszłości nowoczesne, interdyscyplinarne projekty badawcze.

Osiągnięcia naukowe dr Kamila Kudera stanowią oryginalny i istotny wkład w rozwój dyscypliny nauki farmaceutycznej odpowiadając tym samym wymaganiom stawianym kandydatom do stopnia doktora habilitowanego określonym w art. 219 ust.1 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2018, poz. 1668, z późn. zm.).

Katowice, 2023-04-19

prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Bożena Gabriel