



Lublin, 15.05.2023

**Recenzja dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego dr n. farm.  
Kamila J. Kudera, kandydata do stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk  
medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauk farmaceutycznych**

**Wykształcenie, przebieg pracy zawodowej, staże i szkolenia**

Dr Kamil J. Kuder całą swoją karierę naukową związał z Wydziałem Farmaceutycznym Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. W 1999 roku rozpoczął tam studia na kierunku Farmacja, które zakończył pracą magisterską pod tytułem „*Poszukiwanie nieimidazolowych antagonistów receptorów H<sub>3</sub> histaminowych*”, badania zostały częściowo wykonane w laboratorium prof. H. Starka w Uniwersytecie J. W. Goethe’go we Frankfurcie na Menem. Następnie, kontynuując tę tematykę przygotował i obronił w grudniu 2011 roku pracę doktorską zatytułowaną „*Poszukiwanie ligandów receptorów H<sub>3</sub> i H<sub>4</sub> histaminowych*”. W październiku tego samego roku rozpoczął pracę jako asystent w Katedrze Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych CM UJ, kierowanej przez promotora pracy doktorskiej, prof. K. Kieć-Kononowicz, a w grudniu 2014 roku objął stanowisko adiunkta w tej samej jednostce. Habilitant wykazuje w swoim dorobku szereg krótkoterminowych staży i szkoleń w ośrodkach krajowych i zagranicznych; wśród najważniejszych wymienić należy staże w grupie badawczej prof. H. Starka w Uniwersytecie J. W. Goethe’go we Frankfurcie na Menem (pierwszy w Ramach programu Erasmus pozwolił na wykonanie badań będących podstawą pracy magisterskiej); tygodniowe szkolenia z zakresu bioinformatyki i modelowania cząsteczkowego w Insbrucku (2012) i Wiedniu (2013); miesięczny staż w ramach akcji COST Glisten w grupie badawczej prof. P. Kolba na Uniwersytecie Philippsa w Marburgu.

**Zainteresowania i aktywność badawcza habilitanta**

Kandydat jest przedstawicielem obszaru badawczego chemii leków a jego zainteresowania oscylują wokół syntezy nowych związków będących ligandami wybranych przedstawicieli rodziny receptorów sprzężonych z białkiem G (głównie receptorów histaminowych i adenylinowych) oraz modelowania oddziaływań molekularnych cząsteczek leków ze strukturalnymi modelami takich receptorów. Aktywność ta przewija się przez



praktycznie wszystkie publikacje wykazanych w dorobku naukowym, już pierwszy artykuł opublikowany w *Bioorganic and Medicinal Chemistry* w 2008 roku dotyczył chemicznych modyfikacji pierścienia piperydynowego w celu otrzymania nowych ligandów histaminowego receptora H<sub>3</sub>. Do momentu obrony doktoratu Kandydat został współautorem sześciu artykułów naukowych przedstawiających nowe struktury ligandów receptora, w tym również takich, które wykazują właściwości fluorescencyjne. Z tego okresu pochodzi też jedna z najczęściej cytowanych publikacji dr. Kudera – praca przeglądowa pt. *"Fluorescent GPCR ligands as new tools in pharmacology"*, (*Current Medicinal Chemistry*; 2008) – 42 cytowania wg bazy Scopus. Bezpośrednio po uzyskaniu doktoratu Kandydat kontynuuje obraną tematykę, bierze udział w wielu projektach opracowywania nowych ligandów receptorów histaminowych, opracowuje m.in. dieterowe pochodne piperydiny i homopiperydiny o podwójnym działaniu – antagonizmu H<sub>3</sub> oraz inhibicji AChE (*Archiv der Pharmazie* 2012); N-podstawione eterowe pochodne piperazyny (*Medicinal Chemistry*; 2014) lub aminoalkilowe pochodne chlorofenoksy (*Bioorganic and Medicinal Chemistry*; 2016) o podobnych właściwościach. Z tego zakresu pochodzi też najczęściej cytowany artykuł oryginalny współautorstwa dr. Kudera: *"Alkyl derivatives of 1,3,5-triazine as histamine H<sub>4</sub> receptor ligands"* (*Bioorganic and Medicinal Chemistry*; 2019) – 45 cytowań. Warto jednak docenić tendencję do poszerzania spektrum zainteresowań Kandydata, w 2019 roku dr Kuder publikuje pracę *Molecular modeling of an orphan GPR18 receptor* (*Letters in Drug Design & Discovery*), a w 2020 pierwszą z serii prac przedstawiających nowe ligandy receptora adenylozynowego (*ChemMedChem*) – prace te oparte w dużej mierze na metodach modelowania molekularnego stanowią zrab cyklu habilitacyjnego omówionego poniżej. Ogółem, Kandydat po doktoracie został współautorem 28 artykułów naukowych, w dokumentacji szczegółowo przedstawiono informacje o sumie wartości IF czasopism, w których zostały opublikowane – 17,656 (przed uzyskaniem stopnia doktora) i 105,346 (przed uzyskaniem stopnia doktora) a inny ważny parametr naukometryczny: w bazie Scopus pracom dr. Kudera przypisano 560 cytowania (457 wykluczając autocytowania Habilitanta); indeks *H* wynosi 15.

Habilitant wykazuje się również aktywnością w przygotowywaniu doniesień na konferencjach krajowych i zagranicznych. Lista wystąpień zawiera 36 pozycji, w tym 8 prezentacji ustnych. Warto wśród nich wyróżnić referaty podczas XXXIX Annual Meeting of the Histamine Research Society w Durham, Wielka Brytania (2010) czy Summer 6th School of Medicinal Chemistry w Regensburgu, Niemcy 2012. Trzykrotnie był członkiem komitetów organizacyjnych konferencji naukowych organizowanych w Krakowie.



Przesłane materiały szczegółowo dokumentują udział Habilitanta w pracach zespołów realizujących projekty badawcze. dr Kuder pełnił rolę kierownika w zadaniu badawczym NCN Miniatura: *Nowe terapie choroby Parkinsona – pochodne ksantyn o dwukierunkowym działaniu*. Ponadto był wykonawcą w projekcie NCN Maestro (kierowanym przez prof. K. Kieć-Kononowicz) oraz 3x NCN OPUS i 2x NCN Preludium (realizowanych w Katedrze Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych).

### **Opis i ocena osiągnięcia naukowego**

Dr Kamil J. Kuder przedstawił do oceny osiągnięcie naukowe „*Komputerowe metody określania struktur wybranych receptorów GPCR i modelowanie ich potencjalnych ligandów*”. Jak sam opisuje, przedstawił cykl publikacji, których nadrzędnym celem było określenie potencjalnych oddziaływań nowych ligandów dedykowanych poszczególnym celom biologicznym na poziomie molekularnym i możliwe poznanie wpływu poszczególnych elementów strukturalnych na ich aktywność biologiczną. Tematyka badań dotyczy trzech typów receptorów klasy GPCR: adenozynowych [H1,H2], GPR18 [H3,H4] oraz histaminowych [H5,H6,H7]. W przypadku pierwszej i trzeciej grupy analizy były oparte przynajmniej częściowo na opisanych w literaturze modelach strukturalnych otrzymanych eksperymentalnie; receptor GPR18 natomiast, jak większość receptorów sierocych nie ma eksperymentalnie rozwiązanej struktury i pierwszym zadaniem badań było opracowanie i zwalidowanie rzetelnego modelu homologicznego. Dodatkowo, w przypadku ligandów skierowanych na receptory adenozynowe, Habilitant opracował autorski system liczbowy pozwalającego na przewidywanie selektywności względem poszczególnych podtypów receptorów. Badania zostały przeprowadzone przy pomocy szerokiego spektrum nowoczesnego oprogramowania i platform obliczeniowych.

Na osiągnięcie składa się cykl siedmiu publikacji, w których przedstawiono badania integrujące wyniki badań z zakresu biologii strukturalnej GPCR z metodami chemii obliczeniowej i chemii leków:

[H1] **K. J. Kuder**, M Załuski, J. Schabikowski, G. Latacz, A. Olejarz-Maciej, P. Jaśko, A. Doroz-Płonka, A. Brockmann, C. E. Muller, K. Kieć-Kononowicz. Novel, Dual Target-Directed Annelated Xanthine Derivatives Acting on Adenosine Receptors and Monoamine Oxidase B. *ChemMedChem*, 2020: Vol. 15, nr 9, s. 772-786;

[H2] **K. J. Kuder**, I. Michalik, K. Kieć-Kononowicz, P. Kolb. A Taxicab geometry quantification system to evaluate the performance of in silico methods : a case study on adenosine receptors ligands. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 2020: Vol. 34 (6), 697-707;

[H3] **K. J. Kuder**, T Karcz; M. Kaleta, K. Kieć-Kononowicz. Molecular Modeling of an Orphan GPR18 Receptor. *Letters in Drug Design & Discovery*, 2019 : Vol. 16(10), 1167-1174;



- [H4] I. Michalik, **K. J. Kuder**, K. Kieć-Kononowicz, J. Handzlik. Structure Prediction, evaluation and Validation of GPR18 Lipid Receptor Using Free Programs. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022: Vol. 23, nr 14, id. art. 7917;
- [H5] **K. J. Kuder**, M. Kotańska, K. Szczepańska, K. Mika, D. Reiner- Link, H. Stark, K. Kieć-Kononowicz. Discovery of Potential, Dual-Active Histamine H3 Receptor Ligands with Combined Antioxidant Properties. *Molecules*, 2021: Vol.26, nr 8, id. art. 2300;
- [H6] D. Łażewska, E. Dominguez-Alvarez; K. Kamińska, **K. J. Kuder**, K. Kieć-Kononowicz. Monocyclic and Fused Azines and Azoles as Histamine H4 Receptor Ligands. *Current Medicinal Chemistry*, 2016 : Vol. 23, nr 18, s. 1870-1925;
- [H7] D. Łażewska, S. Mogilski, S. Hagenow, **K. J. Kuder**, M. Głuch-Lutwin, A. Siwek, M. Więcek, M. Kaleta, U. Seibel, A. Buschauer, B. Filipek, H. Stark, K. Kieć-Kononowicz. Alkyl derivatives of 1,3,5-triazine as histamine H4 receptor ligands. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2019 : Vol. 27, nr 7, s.1254-1262.

Publikacja [H1] przedstawia opracowanie serii 20 pochodnych pirymido- i diazepino[2,1,f]purineidionu i identyfikację nowych, podwójnych ligandów receptorów  $A_{2A}$  adenozytowych i MAO-B. Otrzymane na drodze syntezy struktury zostały scharakteryzowane biologicznie w ramach współpracy z laboratorium C.E. Muller z Uniwersytetu w Bonn, co następnie pozwoliło na analizy SAR wsparte dodatkowo wynikami dokowania molekularnego. Wyniki symulacji sugerują, że wszystkie ligandy wykazują podobne wzorce oddziaływań z modelem miejsca wiążącego receptora  $A_{2A}AR$ , natomiast nieaktywne ligandy charakteryzowały się niską stabilnością kluczowego oddziaływania wodorowego z resztą N253<sup>6,55</sup> co wynikało z w symulacjach dynamiki molekularnej modeli kompleksów. W [H2] autor zmierzył się z zagadnieniem selektywności ligandów receptorów adenozytowych w obliczu mnogości bardzo zbliżonych strukturalnie podtypów AR; m.in. zbudował model homologiczny  $A_3AR$ , i porównał wyniki dokowania do tego z receptora z wcześniej otrzymanymi wynikami dokowania w  $A_{2A}AR$  i  $A_1AR$  dla szerokiej serii ligandów. W rezultacie stwierdzono, że uzyskany w tej pracy model homologiczny  $A_3AR$  wykazał się dużą predykcyjnością powinowactwa badanych ligandów w porównaniu z wynikami *in vitro*; co jednak ważniejsze zaproponowano również metodę kwantyfikacji korelacji *in silico* vs. *in vitro* oparciu o tzw. metrykę miejską. Metoda "city block distance", odpowiednio zilustrowana w przedstawionej dokumentacji została z powodzeniem zastosowana i zwalidowana do oceny selektywności biblioteki 88 ligandów wobec trzech podtypów receptora adenozykowego.



W kolejnych dwu publikacjach dr Kuder mierzy się z zadaniem zbudowania modelu strukturalnego oddziaływań ligandów z receptorem GPR18 o potencjalnym znaczeniu w modulowaniu procesów immunologicznych, neurodegeneracyjnych lub nowotworowych. [H3] to pierwsza próba określenia strukturalnego modelu ludzkiego receptora GPR18 w nieaktywnej konformacji (modelowanie homologiczne z użyciem modeli receptora P2Y1 (4XNW.pdb) oraz 5C1M.pdb jako wzorców). Następnie modele te zostały użyte do symulacji molekularnej charakterystyki oddziaływań z ligandami (dokowanie 14 pochodnych imidiazolo tiazynowych o znanej z literatury aktywności wobec ludzkiego wariantu GPR18). W kolejnym etapie (opisanym w [H4]) Habilitant dokonał porównania różnych dostępnych metod przewidywania struktury w procesie budowania i walidacji modelu nieaktywnej formy ludzkiego receptora GPR18 oraz wykonał serię walidacji poprzez dokowanie oraz określenie stabilności struktur metodami dynamiki molekularnej. W wyniku tych dwu prac udało się wybrać najbardziej prawdopodobny (i funkcjonalny) model receptora GPR18, oraz dodatkowo opisać możliwy schemat oddziaływania cząsteczek antagonistów z resztami budującymi ortosteryczne miejsca wiążące. Autor podkreśla, że otrzymane wyniki staną się punktem wyjściowy do projektowania nowych, aktywnych cząsteczek - ligandów tego receptora.

Ostatnia część cyklu to rozwijanie badań dotyczących szczegółowych aspektów chemii leków receptora histaminowego. [H5] to udana próba racjonalnego zaprojektowania, syntezy i określenia aktywności biologicznej związków o charakterze podwójnego działania neuroprotektoryjnego: pośrednio poprzez antagonizm receptorów  $H_3$  histaminowych oraz bezpośrednio poprzez aktywność antyoksydacyjną. W pracy szczegółowo opisano otrzymanie serii nowych pochodnych, bazujących na wcześniej opracowanej strukturze - KSK63; część z tych związków wykazuje znaczące powinowactwo do ludzkiego receptora  $H_3$ , np. związki **16** i **17**, dla których wyznaczono wartości  $hH_3R K_i$  na poziomie około  $0,5 \mu M$ . Dodatkowo, substancja **16** wykazuje najwyższe właściwości antyoksydacyjne wyznaczone w dwu rodzajach eksperymentów (DPPH i FRAP), jednak szczegółowy mechanizm tej aktywności nie został określony. Autorzy podsumowując określają nowe struktury jako bardzo interesujący punkt startowy do projektowania kolejnych substancji i charakterze *dual-target* i potencjalnych zastosowaniach w terapiach neurologicznych lub neuroprotektoryjnych. Kolejne dwie prace cyklu dotyczą już podtypu  $H_4$  receptora histaminowego. Z uwagi brak eksperymentalnych wyników biologii strukturalnej receptora, [H6] to przegląd aktualnej literatury dotyczącej modelowania struktury  $H_4R$  i jego kompleksów z ligandami w ortosterycznej kieszeni wiążącej. Autorzy dokonali interesującej syntezy dotychczasowych



wysiłków modelowania takich oddziaływań i szczegółowo określili molekularne determinanty wiązania cząsteczek w miejscu aktywnym – zdefiniowane reszty aminokwasowe (częściowo analogiczne do swoich odpowiedników w innych podtypach receptorów histaminowych) wraz z potencjalnymi rodzajami oddziaływań do rozpoznawania cząsteczki ligandu. Badania przedstawione w [H7] to twórcze rozwinięcie zagadnień opisywanych w poprzedniej pracy cyklu; tym razem dr Kuder wykorzystał zbudowany model homologiczny H<sub>4</sub>R – receptor M2 (3UON.pdb) służył jako wzorzec) do wykonania dokowania i określenia potencjalnego mechanizmu oddziaływania szeregu nowych pochodnych zaprojektowanych, zsyntetyzowanych i scharakteryzowanych w tej pracy. Dzięki temu uzyskano hipotetyczne modele molekularne kompleksów każdego z ligandów z ortosterycznym miejscem wiążącym hH<sub>4</sub>R, podstawowe schematy oddziaływań były zgodne z wcześniejszymi obserwacjami opisanymi w literaturze – zaobserwowano tworzenie mostków solnych pomiędzy protonowanym azotem piperazynu a E182<sup>5,49</sup>, wiązanie wodorowe pierwszorzędowej aminy z D94<sup>3,32</sup> czy szereg oddziaływań  $\pi$ -kation (np. z Y95<sup>3,33</sup>).

Podsumowując habilitant stwierdził, że cele naukowe zaprezentowane w ramach prezentowanego cyklu habilitacyjnego zostały osiągnięte z wykorzystaniem najnowszych komputerowych metod CADD oraz ma nadzieję, że uzyskane rezultaty przyczynią się do znalezienia nowych, bardziej skutecznych substancji leczniczych i narzędzi farmakologicznych. Wszystkie prace cyklu habilitacyjnego zostały opublikowane recenzowanych periodykach naukowych o uznanej renomie w obszarze chemii leków: *ChemMedChem* [H1], *Journal of Computer-Aided Molecular Design* [H2], *Letters in Drug Design & Discovery* [H3], *International Journal of Molecular Sciences* [H4], *Molecules* [H5], *Current Medicinal Chemistry* [H6] i *Bioorganic & Medicinal Chemistry* [H7]. Dr Kuder jest pierwszym i korespondencyjnym autorem w [H1], [H2], [H3], [H4] i [H5]; w pozostałych przypadkach szczegółowo opisuje swój autorski wkład w analizę i modelowanie układów molekularnych opisywanych w tych obszernych i wielowątkowych publikacjach. Nie pozostawia to wątpliwości co do wiodącego wkładu Habilitanta w analizie struktur molekularnych badanych receptorów i modelowania ich oddziaływań z ligandami. Uważam, że opisane osiągnięcie stanowi znaczący i indywidualny wkład w rozumienie i zastosowanie metod modelowania molekularnego we współczesnych analizach strukturalnych kompleksów receptorów GPCR z cząsteczkami ligandów.



## **Działalność dydaktyczna, popularyzatorska i organizacyjna**

Dr Kamil Kuder prowadzi szereg zadań dydaktycznych na Wydziale Farmaceutycznym CM UJ, prowadząc zajęcia z przedmiotu *Synteza i Technologia Środków Leczniczych* oraz fakultet *Metody Komputerowe w Racjonalnym Projektowaniu Leków* (oba na kierunku Farmacja). Prowadzi również dodatkowe zajęcia na innych kierunkach (Kosmetologia, *Drug Discovery and Development*). Jest opiekunem koła naukowego oraz opiekunem 8 zakończonych prac magisterskich, kilkakrotnie był opiekunem studentów zagranicznych odbywających praktyki w ramach programu Erasmus. Pełnił również rolę opiekuna pomocniczego pracy doktorskiej mgr Katarzyny Piekarskiej „*The search for novel histaminę H3 receptor ligands in the group of piperazine derivatives*” (praca obroniona z wyróżnieniem w 2020).

## **Podsumowanie i wniosek końcowy**

Po szczegółowym zapoznaniu się z dokumentacją stwierdzam, że przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe dr. Kamila J. Kudera zatytułowane „*Komputerowe metody określania struktur wybranych receptorów GPCR i modelowanie ich potencjalnych ligandów*” spełnia wymogi merytoryczne i formalne stawiane przez odpowiednie akty prawne oraz normy zwyczajowe środowiska reprezentującego obszar nauk farmaceutycznych. Stanowi znaczący i indywidualny wkład w rozumienie molekularnych mechanizmów rozpoznawania ligandów przez receptory klasy GPCR oraz rozwój racjonalnego projektowania nowych i innowacyjnych cząsteczek ligandów receptorów adenozynowych, histaminowych lub GPR18. Ogólna sylwetka naukowa Habilitanta również zasługuje na pozytywną ocenę: jest ważnym elementem dużego zespołu naukowego mającego międzynarodowe osiągnięcia w zakresie chemii leków rodziny GPCR, odgrywa rolę eksperta w zakresie modelowania molekularnego kompleksów ligand – receptor oraz komputerowego projektowania struktur chemicznych. Efektem tych badań są liczne publikacje naukowe, a niektórym z tych prac można przypisać wysokie współczynniki cytowań. W mojej opinii całokształt dorobku naukowo–dydaktyczno–organizacyjnego Kandydata świadczy o tym, że jest aktywnym i w pełni ukształtowanym badaczem, który zasługuje na stopień doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne. W związku z powyższym rekomenduję Radzie Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego nadanie takiego stopnia dr. Kamilowi J. Kuderowi.

Z poważaniem,

prof. Krzysztof Józwiak