



UNIwersytet  
JAGIELLOŃSKI  
COLLEGIUM  
MEDICUM

## RECENZJA PRACY DOKTORSKIEJ

**p. mgr Magdy Kondej , pt. „Synthesis and studies of novel multi-target ligands of aminergic GPCRs with expected application for the treatment of schizophrenia”**

Przedłożona do oceny praca doktorska pani mgr Magdy Kondej została wykonana w Katedrze i Zakładzie Syntezy i Technologii Chemicznej Środków Leczniczych z Pracownią Modelowania Komputerowego Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, pod kierownictwem Promotora, p. dr hab. n. farm. Agnieszki Kaczor, prof. UM. Znacząca część badań i rozważań teoretycznych prowadzonych w ramach doktoratu została opublikowana w latach 2018-2019 w trzech artykułach naukowych, na łamach renomowanych czasopism JCR o łącznym współczynniku oddziaływania  $IF=12.82$  (MNiSzW: 380). We wszystkich tych pracach Doktorantka pełni rolę pierwszego autora, a grono pozostałych autorów świadczy o owocnej, rodzimej i międzynarodowej, współpracy badawczej p. mgr Kondej w trakcie tworzenia doktoratu. Sama, zaś, przedstawiona do oceny dysertacja ma charakter hybrydowy złożony z nadmienionych trzech artykułów, opatrzonych wstępem i komentarzem oraz rozdziałów zawierających opis „najświeższych” badań Doktorantki i współpracowników, które nie doczekały się jeszcze opublikowania, natomiast kompletują i podkreślają rozmiar prac chemicznych przeprowadzonych przez p. mgr Kondej w ramach całego doktoratu.

Przedmiotem zainteresowań naukowych p. mgr Magdy Kondej jest poszukiwanie struktur chemicznych, które mogłyby przynieść innowacyjne rozwiązania terapeutyczne w skomplikowanym zagadnieniu medycznym, jakim jest schizofrenia.

Na moje duże uznanie zasługuje profesjonalizm, z jakim Doktorantka podeszła do problemu, rozpoczynając swoje rozważania od dogłębnej analizy molekularnych aspektów schizofrenii, w oparciu o przegląd teorii płynących z doniesień literaturowych pojawiających się od połowy XX wieku. To teoretyczne podłoże do dalszych działań eksperymentalnych zawarła w pracy przeglądowej pt. „Multi-Target Approach for Drug Discovery against Schizophrenia” wydanej

Wydział Farmaceutyczny

Katedra Technologii

i Biotechnologii

Środków Leczniczych

ul. Medyczna 9

PL 30-688 Kraków

tel. +48 12 620 55 80

fax +48 12 620 55 96

[j.handzlik@uj.edu.pl](mailto:j.handzlik@uj.edu.pl)

[www.farmacja.cm-uj.krakow.pl](http://www.farmacja.cm-uj.krakow.pl)



UNIwersytet  
JAGIELLOŃSKI  
COLLEGIUM  
MEDICUM

Wydział Farmaceutyczny

Katedra Technologii

i Biotechnologii

Środków Leczniczych

w prestiżowym czasopiśmie International Journal of Molecular Science. Praca ta stanowi inicjalny etap doktoratu. Zawarta tu ewolucja poglądów naukowych na temat etiologii schizofrenii – choroby o złożonych patomechanizmach, a także przegląd zaangażowanych w nią klasycznych i nowych celów białkowych, wyraźnie wskazuje na nieodzowność podejść polifarmakologicznych w poszukiwaniu nowych terapeutycznych rozwiązań. W publikacji omówione zostały również korzyści i ograniczenia obecnych strategii projektowania leków wielocelowych oraz przykłady wielocelowych ligandów o obiecujących działaniach przeciwpsychotycznych, w tym leków dostępnych na rynku, substancji w fazie badań klinicznych i związków we wczesnej fazie poszukiwań. Mimo, że załączone oświadczenia dowodzą dominującego udziału Promotora w pisaniu tego artykułu, Doktorantka, siłą rzeczy, musiała ogromnie poszerzyć swoją wiedzę w tych obszarach, dokonując doboru literatury w ilości 140 pozycji (a zatem też ją czytając). Ponadto samodzielnie sporządziła jeden z rozdziałów.

Studując dalej przedstawiony do oceny materiał, można zauważać intensywny rozwój ekspertyzy Doktorantki w obszarze syntezy organicznej z wyraźną gradacją - począwszy od opracowania metody i przeprowadzenia syntezy jednego nowego połączenia, poprzez otrzymanie serii kolejnych 20-tu, aby uwieńczyć dzieło serią 68-miu dodatkowych pochodnych przedstawionych w materiale niepublikowanym.

Punktem wyjściowym do prowadzonych modyfikacji chemicznych był związek D2AAK1 – pochodna indolowa z rdzeniem 1,2,3,6-tetrahydropirydynonu, racjonalnie wybrana w oparciu o wysokiej jakości modelowanie komputerowe, przeprowadzone za sprawą szerokiej ekspertyzy Promotora – p. prof. Agnieszki Kaczor.

W inicjalnym etapie modyfikacja dotyczyła zastąpienia układu skondensowanego podstawieniem N-benzylowym tetrahydropirydynonu oraz wydłużenia zakończenia alkilowego podstawnika metoksyłowego przy indolu. Ten obszar prac Doktorantki stanowi istotny fragment publikacji pt. "Synthesis, Structural and Thermal Studies of 3-(1-Benzyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-5-ethoxy-1H-indole (D2AAK1\_3) as Dopamine D2 Receptor Ligand" wydanej na łamach czasopisma

ul. Medyczna 9

PL 30-688 Kraków

tel. +48 12 620 55 80

fax +48 12 620 55 96

[j.handzlik@uj.edu.pl](mailto:j.handzlik@uj.edu.pl)

[www.farmacja.cm-uj.krakow.pl](http://www.farmacja.cm-uj.krakow.pl)



UNIwersytet  
JAGIELLOŃSKI  
COLLEGIUM  
MEDICUM

Wydział Farmaceutyczny

Katedra Technologii

i Biotechnologii

Środków Leczniczych

Molecules. W pewnej niekonsekwencji do promowanych uprzednio podejść polifarmakologicznych, praca ta jest skoncentrowana na jednym tylko istotnym dla schizofrenii celu białkowym – receptorze dopaminowym D<sub>2</sub>. Nie umniejsza to jednak walorów naukowych całej publikacji, która opisuje wszechstronną charakterystykę związku D2AAK1\_3, z wykorzystaniem badań rentgenograficznych, dokowania i dynamiki molekularnej oraz analiz termicznych. Praca ta wydaje się również stanowić swego rodzaju „rozgrzewkę do badań eksperymentalnych” wykonanych przez p. mgr Kondej w ramach całego doktoratu. Załączone oświadczenia wskazują, bowiem, że właśnie tu po raz pierwszy Doktorantka opracowała i zoptymalizowała metodę syntetyczną, która posłużyła jej jako podstawa do prowadzenia dalszych modyfikacji. Ponadto przy okazji tej pracy zadebiutowała również przygotowaniem opisów charakterystyki chemicznej związków, publikowalnych w prestiżowych czasopismach o zasięgu międzynarodowym, z uwzględnieniem wykonania i interpretacji widm spektralnych.

Trening przy tworzeniu pracy w czasopiśmie Molecules zaowocował profesjonalnymi i szeroko zakrojonymi działaniami chemika-syntetyka zademonstrowanymi w ostatniej publikacji włączonej do doktoratu. W pracy pt. „Synthesis, pharmacological and structural studies of 5-substituted-3-(1-arylmethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indoles as multitarget ligands of aminergic GPCRs”, która ukazała się na łamach znakomitego czasopisma chemii medycznej - European Journal of Medicinal Chemistry (IF=5.572), Doktorantka opracowała metodę syntezy wszystkich 20 opisanych połączeń, a także przeprowadziła większość z nich wraz z wykonaniem i analizą kompletnej charakterystyki spektralnej. Bogactwo opisów przedstawionych w tej publikacji cechuje wysoki poziom naukowy oraz różnorodność komplementarnych badań, które oprócz syntezy pochodnych struktury wiodącej, obejmują krystalografię rentgenowską, testy powinowactwa receptorowego i testy funkcjonalne w odniesieniu do trzech celów białkowych, dokowanie molekularne oraz cztery różne testy behawioralne *in vivo*. Publikacja ta jest również potwierdzeniem polifarmakologicznych dążeń Zespołu badawczego w poszukiwaniu skutecznego leku w terapii schizofrenii. Wyniki jej, zaś, udowadniają prawidłowy kierunek prowadzonych przez Doktorantkę modyfikacji

ul. Medyczna 9

PL 30-688 Kraków

tel. +48 12 620 55 80

fax +48 12 620 55 96

[j.handzlik@uj.edu.pl](mailto:j.handzlik@uj.edu.pl)

[www.farmacja.cm-uj.krakow.pl](http://www.farmacja.cm-uj.krakow.pl)



UNIwersytet  
JAGIELLOŃSKI  
COLLEGIUM  
MEDICUM

chemicznych, dla których weryfikacją jest znalezienie trzech połączeń o dualnym działaniu antagonisty receptora dopaminowego D<sub>2</sub> i serotoninowego 5-HT<sub>2A</sub>, w tym jednego o obiecującym profilu farmakologicznym *in vivo*, obejmującym działania antypsychotyczne, prokognitywne i antydepresyjne w modelu mysim.

Wyniki przedstawione w załączonych publikacjach stały się, więc, silną motywacją do dalszych szeroko zakrojonych modyfikacji chemicznych, które przyczyniły się do zsyntetyzowania przez Doktorantkę pokaźnej serii 68 nowych pochodnych struktury wiodącej, przedstawionych szczegółowo w Rozdziale 6 i 7 niniejszej dysertacji. Nowe związki zostały przebadane pod kątem powinowactwa do trzech rozważanych aminergicznych receptorów GPCR (D<sub>2</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> i 5-HT<sub>6</sub>), a pokaźna grupa wykazała obiecujące nanomolarne wyniki w stosunku do jednego, dwóch lub wszystkich trzech celów. Rozdział ten jest potwierdzeniem silnej ewolucji ekspertyzy Doktorantki w obszarze chemii medycznej i organicznej, o czym świadczy wykorzystanie pięciu różnych ścieżek syntetycznych, staranne opisy eksperymentalne z kompletną charakterystyką czystości i tożsamości związków popartą analizami spektralnymi, a wreszcie interesująca dyskusja zależności struktura-aktywność. Dodatkowym wzbogaceniem całego rozdziału jest analiza krystalograficzna dla czterech opublikowanych uprzednio związków, która moim zdaniem z powodzeniem mogła zostać umieszczona w osobnym rozdziale lub jako aneks, z racji tego, że nie była obszarem badań własnych Doktorantki.

Reasumując, z dużym uznaniem odnoszę się do strony merytorycznej dysertacji p. mgr Magdy Kondej. Jest ona potwierdzeniem wiedzy i umiejętności Doktorantki w zakresie chemii medycznej, ze szczególnym uwzględnieniem syntezy organicznej, a także Jej istotnego udziału w rozwoju światowych poszukiwań nowego skutecznego leku przeciwpsychotycznego o wielocelowym punkcie uchwytu.

Od strony edytorskiej dysertacja stanowi 160-stronicowe dzieło zredagowane w języku angielskim, nie wzbudzającym żadnych zastrzeżeń. Całość podzielono na 10 rozdziałów, charakteryzujących się przejrzystością opisów. Oprócz 140 pozycji literaturowych,

Wydział Farmaceutyczny

Katedra Technologii

i Biotechnologii

Środków Leczniczych

ul. Medyczna 9

PL 30-688 Kraków

tel. +48 12 620 55 80

fax +48 12 620 55 96

[j.handzlik@uj.edu.pl](mailto:j.handzlik@uj.edu.pl)

[www.farmacja.cm-uj.krakow.pl](http://www.farmacja.cm-uj.krakow.pl)



do których odniosła się Doktorantka w pracy przeglądowej A1, dodatkowo zamieściła 65 pozycji w Rozdziale 10 na końcu dysertacji, a także ponad 50 w każdej spośród prac oryginalnych A2 i A3.

Opisy cechuje staranność - mimo dużej ilości danych, zwłaszcza w rozdziałach 6-10, natknęłam się tylko na nieliczne drobne błędy lub niejasności np.:

- str. 109, Schemat 4 – w strukturze produktu pośredniego zaginął azot, który wrócił jednak na swoje miejsce w produkcie końcowym.

- Rozdział 5 zawiera załączone 3 publikacje, które nie są zbyt dobrze czytelne ze względu na pomniejszoną czcionkę.

Moją wątpliwość wzbudziły też liczby w nawiasach kwadratowych w Tabelach 5-7 (Rozdział 6). Czy one oznaczają, że te związki nie zostały oryginalnie zsyntetyzowane przez Doktorantkę, ale pochodzą z wcześniejszych badań innych Autorów?

W dysertacji zabrakło informacji wyraźnie wskazujących, które badania Doktorantka przeprowadziła samodzielnie? W odniesieniu do prac A1-A3 można to jeszcze wydedukować na podstawie oświadczeń autorów, natomiast brak takich danych dla badań opisanych w rozdziałach 6 i 7.

Czytając dysertację nasunęły mi się jeszcze następujące pytania:

1. Czym był podyktowany wybór związku **D2AAK1\_3** do zaawansowanych badań opisanych na łamach *Molecules*? Związek ten wydaje się być jedynie umiarkowanym ligandem D<sub>2</sub> na tle innych otrzymanych w ramach doktoratu.

2. Nie do końca jest dla mnie jasne, dlaczego właśnie związki **23**, **33**, **42**, **52**, **53**, **55**, **56** i **79** zostały wytypowane do dalszych poszerzonych badań? Dlaczego np. wybrano **53** i **56**, a pominięto **54** i **57**, które wydają się mieć lepszy profil receptorowy?

Prosiłabym, że Doktorantka wyjaśniła mi te kwestie w czasie obrony.

Pomimo tych drobnych niedostatków, wysoko oceniam przedstawioną do oceny dysertację oraz całokształt badań przeprowadzonych przez p. mgr Magdę Kondej w ramach doktoratu. Tym samym uważam, że uzyskana przez nią ekspertyza badawcza w pełni kwalifikuje Ją do ubiegania się o stopień doktora nauk farmaceutycznych.

**W związku z powyższym zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Lublinie**

Wydział Farmaceutyczny

Katedra Technologii

i Biotechnologii

Środków Leczniczych

ul. Medyczna 9

PL 30-688 Kraków

tel. +48 12 620 55 80

fax +48 12 620 55 96

j.handzlik@uj.edu.pl

www.farmacja.cm-uj.krakow.pl



**o dopuszczenie pani magister Magdy Kondej do finalnych etapów  
przewodu doktorskiego.**

**Mając na względzie wysoki poziom publikacji naukowych,  
w których Doktorantka jest pierwszym autorem, a także istotny  
wkład tych badań w globalne poszukiwania innowacyjnego leku  
przeciwpyschotycznego - przełomowego dla terapii schizofrenii,  
wnioskuję o wyróżnienie tej pracy doktorskiej.**

Kraków, 5 marca 2021

Katedra i Zakład Technologii  
i Biotechnologii Środków Leczniczych UJ CM  
  
prof. dr hab. inż. Jadwiga Handzlik  
kierownik



UNIwersYTET  
JAGIELLOŃSKI  
COLLEGIUM  
MEDICUM

Wydział Farmaceutyczny

Katedra Technologii  
i Biotechnologii  
Środków Leczniczych

ul. Medyczna 9  
PL 30-688 Kraków  
tel. +48 12 620 55 80  
fax +48 12 620 55 96  
j.handzlik@uj.edu.pl  
www.farmacja.cm-uj.krakow.pl