



Department of Biopharmacy
Medical University of Lublin
ul. Chodzki 4a
20-093 Lublin, POLAND

<http://www.biopharmacy.umlub.pl>

Lublin, 2018-09-20

Ocena pracy doktorskiej mgr Adama Hogendorfa pt. „*Aromatic basic groups in the design and synthesis of serotonin receptor ligands*”.

Do jednego z najważniejszych zadań współczesnej chemii leków należy bezustanne poszerzanie przestrzeni chemicznej struktur o potencjalnym zastosowaniu w przyszłych terapiach farmakologicznych. Laboratoria na całym świecie nie ustają w wysiłkach proponowania nowych rozwiązań: alternatywnych układów chemicznych, innowacyjnych idei farmakoforowych, zamian bioizosterycznych itp., które w konsekwencji prowadziłyby do opracowania substancji bardziej selektywnie nakierowanych na dany białkowy cel molekularny. Praca doktorska mgr Adama Hogendorfa jest bardzo dobrą ilustracją takiego właśnie podejścia; autor sięgając po klasyczną wiedzę chemiczną na temat właściwości zasadowych niektórych pierścieni heterocyklicznych proponuje nową strategię w projektowaniu związków chemicznych, w których protonowalne grupy aminowe zostałyby zastąpione przez takie właśnie małe układy cykliczne. Ponieważ praca naukowa prowadzona była pod kierunkiem prof. dr hab. Andrzeja Bojarskiego, którego zespół ma wybitne osiągnięcia w obszarze projektowania nowych ligandów nacelowanych na poszczególne podtypy receptorów serotoninowych, doktorant rozpoczął swoje naukowe rozważania od zadania odważnego pytania: czy grupa aminowa, spełniająca do tej pory centralną rolę w strukturze właściwie wszystkich ligandów receptorów 5-HT jest rzeczywiście koniecznym elementem farmakoforowym takich związków. Hipoteza ze wszech miar zasadna, w dodatku również barwnie zilustrowana na stronie 27 dysertacji przykładem literaturowym, gdzie cząsteczkę kokainy zmodyfikowano w taki sposób, że zasadową grupę aminową zamieniono na atom tlenu lub po prostu na atom węgla bez utraty aktywności takich nowych cząsteczek jako inhibitorów transportera dopaminy. Natomiast swoistym dowodem słuszności koncepcji były przeprowadzone przez doktoranta wcześniejsze badania przedstawione w jego pracy magisterskiej gdzie syntezowano oksazolinowe pochodne indolu jako potencjalne w ligandy receptorów serotoninowych.

Przedstawiona praca doktorska stanowi już systematyczną analizę hipotezy zastosowania słabo zasadowych układów heterocyklicznych jako zamienników dla grupy aminowej w ligandach nakierowanych na receptory serotoninowe. Doktorant opracował drogi syntezy kilku grup pochodnych zawierających modyfikowane układy indolowe – klasyczne elementy farmakoforowe ligandów serotoninergicznych połączone z różnymi kombinacjami pierścieni 2-aminoimidazolu lub 1-alkiloimidazolu jako polarne grupy amino-podobne. W toku pracy syntetyzowano imponującą liczbę ponad 220 substancji z czego 108 zostało przedstawione w dysertacji. Związki te zostały poddane badaniom farmakologicznym tak aby scharakteryzować powinowactwo oraz selektywność wobec poszczególnych podtypów receptorów serotoninergicznych, w szczególności wobec 5-HT₆ i 5-HT₇. Na podstawie tych wyników przedstawiono szczegółową analizę struktura – aktywność dla grup pochodnych oraz wyniki symulacji komputerowych przedstawiające możliwe sposoby oddziaływań cząsteczek z miejscami wiążącymi receptorów. Następnie, wybrane nowe substancje wiodące poddano dodatkowym analizom właściwości ADME oraz badaniom *in vivo* (farmakokinetyka i badania behawioralne na modelach zwierzęcych), które potwierdziły, że niektóre z otrzymanych struktur posiadają obiecujący profil farmakologiczny i aktywność



prokognitywną lub potencjał w leczeniu bólu neuropatycznego. Praca doktorska mgr Hogendorfa więc pozytywne i w sposób kompleksowy weryfikuje początkową hipotezę przedstawioną przez doktoranta – grupa aminowa nie jest koniecznym elementem farmakoforowym ligandów serotoninerгіcznych; jej zamiana na słabo zasadowe układy heterocykliczne może doprowadzić do otrzymania obiecujących struktur selektywnych wobec podtypów 5-HT₆ i 5-HT₇ receptora. Wyniki te stanowią bardzo istotny wkład w chemię leków: poszerzają przestrzeń chemiczną potencjalnych ligandów receptorów serotoninerгіcznych, być może otworzy to możliwość projektowania ligandów selektywnych wobec poszczególnych ścieżek sygnałowych receptorów; jednocześnie zmiana profilu jonizacji cząsteczek może okazać się pomocna w optymalizowaniu właściwości farmakokinetycznych / toksykologicznych projektowanych w przyszłości związków. Biorąc pod uwagę te wszystkie czynniki wartość naukową przedstawionej pracy doktorskiej oceniam wyjątkowo wysoko.

Również strona redakcyjna pracy doktorskiej nie budzi zastrzeżeń recenzenta. Dysertacja jest napisana w języku angielskim i ma raczej klasyczny układ – kompletnie i bardzo obszernie opisuje całość projektu – wstęp teoretyczny, cel pracy, rezultaty i dyskusja, konkluzje, opis syntezy związków i inne szczegóły eksperymentalne oraz zestaw literaturowy. W dodatku do dysertacji dołączony jest reprint artykułu naukowego autorstwa A. Hogendorfa i współpracowników pt: „*Low-basicity 5-HT₇ receptor agonists synthesized using the van Leusen multicomponent protocol*” opublikowanego w 2017 roku w *Scientific Reports* przedstawiający (w reżimie publikacyjnym) chemię i farmakologię 5-arylo-1-alkilowych pochodnych 1*H*-imidazolu jako ligandów receptora 5-HT₇. Całość dysertacji liczy 225 stron, z czego ponad 100 z nich zajmuje opis syntez i chemicznej charakteryzacji zaproponowanych nowych substancji. Zwyczajowo zwracam również uwagę na zakres i adekwatność odnośników literaturowych, autor umieścił ich 199 w dysertacji, 80% z nich pochodzi z obecnego stulecia, ale można znaleźć również odnośnik do pracy z 1858 roku (pozycja 163). Dzięki temu praca jest dobrze udokumentowana literaturowo i umieszcza zaprezentowane badania w odpowiednim kontekście aktualnych trendów chemii leków. Przedstawiona praca jest bardzo wielowątkowa: przedstawia wyniki syntez chemicznych, symulacji komputerowych, wielokierunkowych badań farmakologicznych, farmakokinetycznych itp. Autor rzetelnie opisał udział poszczególnych członków zespołu oraz zewnętrznych współpracowników wykonaniu konkretnych pomiarów czy symulacji niezbędnych do kompletnego scharakteryzowania swoich nowych związków. Nie mam wątpliwości, że mgr Adam Hogendorf jest główną siłą napędową całego projektu i pełnił wiodącą rolę w powstaniu hipotezy badawczej, koncepcji jej weryfikacji oraz wykonania większości syntez początkowych związków. Na podstawie oceny ich powinowactwa wykonał analizy zależności struktura – aktywność a następnie rekurencyjnie projektował kolejne zoptymalizowane struktury oraz uczestniczył w ich dalszych badaniach biologicznych.

Właściwie niełatwo jest mi wskazać słabe strony pracy doktorskiej mgr Adama Hogendorfa. Autor zdecydował się na napisanie dysertacji w języku angielskim i dobrze poradził sobie z tym zadaniem - praca pod względem językowym jest zredagowana bardzo starannie. Jednak biorąc pod uwagę skalę tekstu, autor nie ustrzegł się kilku niezręcznych lub niegramatycznych sformułowań, część z moich spostrzeżeń chętnie przekażę doktorantowi osobiście. W sekcji *Conclusions* autor przedstawił globalną dyskusję zależności struktura – aktywność, która ma istotne znaczenie dla zrozumienia potencjalnych mechanizmów działania 2-aminoimidazolowych lub 1-alkilimidazolowych ligandów receptorów serotoninerгіcznych. W tym kontekście trochę brakuje bardziej pogłębionej dyskusji czy i w jaki sposób imidazol jako nowy element farmakoforowy może być znaczącym czynnikiem sterującym selektywnością ligandów wobec konkretnego podtypu receptora 5-HT. Chętnie wysłucham opinii autora w tej sprawie podczas obrony.

W opinii recenzenta praca doktorska pt. „*Aromatic basic groups in the design and synthesis of serotonin receptor ligands*” została wykonana prawidłowo, jest bardzo dobrze zredagowana i udokumentowana; jej efektem są nowatorskie struktury chemiczne co stanowi istotny wkład w



rozwój chemii leków selektywnych wobec receptorów serotoninowych. Tym samym dysertacja spełnia wszystkie wymogi formalne i merytoryczne stawiane pracom doktorskim w kraju. Wnioskuje w związku z tym do Wysokiej Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego o dopuszczenie mgr Adama Hogendorfa do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Dodatkowo biorąc pod uwagę wysoki poziom naukowy, interdyscyplinarność samego projektu oraz wagę wkładu naukowego w rozwój dyscypliny wnioskuje o przyznanie wyróżnienia przedstawionej do recenzji dysertacji zgodnie z zasadami przyjętymi na WCh UJ.

Z poważaniem,


prof. dr hab. Krzysztof Józwiak