

Katowice, 27.11.2023 r.

Katedra i Zakład Chemii
i Analizy Leków
Wydział Nauk Farmaceutycznych
w Sosnowcu

Śląski
Uniwersytet Medyczny
w Katowicach

ul. Jagiellońska 4
41-200 Sosnowiec
www.chemialekow.sum.edu.pl

KIEROWNIK KATEDRY
Prof. dr hab. n. farm.
Dorota Wrześniok
tel.: (+48 32) 364 16 11

SEKRETARIAT
tel.: (+48 32) 364 16 11

Ocena rozprawy doktorskiej pt.:

**Pochodne 1,3,5-triazyny jako ligandy
receptora serotoninowego 5-HT₆
o potencjalnym działaniu w chorobach neurodegeneracyjnych**

wykonanej przez
mgr inż. Sylwię Sudół-Tałaj
w Katedrze Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych
Wydziału Farmaceutycznego
Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie
pod kierunkiem:
prof. dr hab. inż. Jadwigi Handzlik i dr Katarzyny Kucwaj-Brysz

Podstawa formalna wykonania recenzji: recenzent powołany przez Radę Dyscypliny Nauki farmaceutyczne UJ na posiedzeniu w dniu 30.10.2023 r., w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora mgr inż. Sylwii Sudół-Tałaj.

Mgr inż. Sylwia Sudół-Tałaj przedstawiła rozprawę doktorską w formie monotematycznego cyklu prac o wskazanym tytule, zgodnie z zapisami Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, dotyczącymi formy rozprawy doktorskiej (art. 187 pkt. 3). Rozprawę doktorską stanowi monotematyczny cykl trzech oryginalnych badawczych prac naukowych opublikowanych w latach 2020 – 2023. Wszystkie publikacje stanowiące podstawę osiągnięcia naukowego Doktorantki zostały opublikowane w czasopismach znajdujących się w wykazie *Journal Citation Reports (JCR): European Journal of Medicinal Chemistry* oraz *International Journal of Molecular Sciences*.

Współczynnik oddziaływania (*Impact Factor IF*) czasopism, w których zostały opublikowane prace przedstawione jako osiągnięcie naukowe jest zawarty w zakresie 6.208 – 6.700. Sumaryczna wartość współczynnika oddziaływania opublikowanych prac IF wynosi 19.422, punktacja MEiN - 480. Do dysertacji zostały dołączone odpowiednie oświadczenia współautorów o ich udziale w realizacji badań, ponadto we wszystkich przedstawionych jako osiągnięcie naukowe publikacjach mgr inż. Sylwia Sudół-Tałaj jest pierwszym współautorem, co świadczy o wiodącej roli Pani Magister w powstaniu tych prac.



Badania stanowiące podstawę publikacji były realizowane w Katedrze Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum. Część paneli eksperymentalnych została wykonana we współpracy z Jednostkami macierzystego Wydziału: i/ Zakładem Farmacji Klinicznej, ii/ Katedrą Farmakobiologii oraz iii/ Katedrą Farmakodynamiki, a także z naukowymi instytucjami zewnętrznymi: i/ Instytutem Farmakologii PAN im J. Maja, ii/ Uniwersytetem Pedagogicznym w Krakowie oraz iii/ Wydziałem Chemii UJ. Realizacja prac eksperymentalnych obejmujących badania przedstawione w dysertacji została sfinansowana z projektów: i/ OPUS 2018/31/B/NZ7/02160 (kierownik prof. dr hab. J. Handzlik), ii/ Preludium 2020/37/N/NZ7/02792 (kierownik mgr inż. S. Sudoł-Tałaj) oraz iii/ badań statutowych UJ, których kierownikiem była Doktorantka.

Forma przedstawionej rozprawy doktorskiej stanowi bezsprzecznie wartość dodaną, będąc dowodem, iż przeprowadzone badania zostały już pozytywnie przyjęte i zaakceptowane przez międzynarodowe grono recenzentów, co stanowi potwierdzenie ich istotności w przestrzeni naukowej. Z uwagi na fakt opublikowania wszystkich prac wykazanych jako osiągnięcie naukowe w renomowanych czasopismach, znajdujących się w wykazie *Journal Citation Reports*, czuję się zwolniona ze szczegółowej analizy przedłożonych publikacji – tej roli podjęli się delegowani z ramienia czasopism recenzenci rekomendujący prace do druku. Zwrócę jedynie uwagę na najważniejsze, w mojej ocenie, ich aspekty w odniesieniu do wnioskowanej dziedziny i dyscypliny.

Tytuł dysertacji został prawidłowo sformułowany i w pełni odzwierciedla nadrzędny cel badań. Wybór tematu pracy doktorskiej uważam za istotny zarówno z punktu widzenia poznawczego jak i potencjalnie terapeutycznego, bowiem choroby neurodegeneracyjne, w tym choroba Alzheimera, stanowią ważny problem zdrowia publicznego, którego ranga z każdym rokiem wzrasta w związku z postępującym starzeniem się społeczeństwa, co powoduje, iż częstość występowania zespołów otępiennych przyjmuje tendencje wzrostowe, a co za tym idzie problem odpowiedniej diagnostyki i terapii schorzeń wieku podeszłego nabiera ogromnego znaczenia. Pomimo dokonującego się postępu w badaniach nad podłożem choroby Alzheimera, nie znaleziono metody skutecznego leczenia przyczynowego tej choroby, a jej farmakoterapia stanowi niezwykle trudne zadanie. Przedstawiona do recenzji praca doktorska mgr Sylwii Sudoł-Tałaj stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego dotyczące poszukiwania nowych strategii terapeutycznych, wykazujących możliwie jak największą skuteczność w minimalizowaniu skutków choroby Alzheimera, przy uwzględnieniu wieloczynnikowego charakteru tego schorzenia. Tematyka ocenianej rozprawy wpisuje się w zakres badań, prowadzonych od wielu lat przez Panią Profesor dr hab. inż. Jadwigę Handzlik, dotyczących syntezy nowych związków chemicznych, o potencjalnych właściwościach farmakologicznych.

Nadrzędnym celem naukowym przedstawionej do recenzji pracy doktorskiej było zaprojektowanie, synteza chemiczna oraz ocena właściwości farmakologicznych *in vitro* oraz *in vivo* nowych ligandów receptora serotoninowego 5-HT₆ o możliwym wykorzystaniu w terapii – głównie choroby Alzheimera. W opisie osiągnięcia naukowego oprócz omówienia prowadzonych prac eksperymentalnych znajdują się również odniesienia do aktualnych pozycji literaturowych, co daje

możliwość poznania istoty prowadzonych badań i potwierdza bardzo dobre przygotowanie teoretyczne Doktorantki w przedstawionej tematyce badawczej.

Zakres prac badawczych doktoratu obejmował, poprzedzoną wspomaganym komputerowo projektowaniem, chemiczną syntezę organiczną nowych triazynowych pochodnych, które uzyskano na drodze kilkietapowych syntez z wykorzystaniem reakcji O- lub S-alkilacji, kondensacji oraz procesów Buchwalda-Hartwiga. Strukturą wiodącą dla przeprowadzonych modyfikacji była (R_S)-4-[1-(2,5-dichlorofenoksy)propylo]-6-(4-metylopiperazyn-1-ylo)-1,3,5-triazyno-2-amina - selektywny antagonistą receptora serotoninowego 5-HT₆, otrzymany w wyniku wcześniejszych badań prowadzonych w Katedrze Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych UJ CM.

Analizę czystości i tożsamości otrzymanych produktów pośrednich i końcowych przeprowadzono z wykorzystaniem między innymi metod spektroskopowych, chromatograficznych, a w przypadku niektórych związków także analizy krystalograficznej. Zsyntezowane związki poddano skriningowi biologicznemu w warunkach *in vitro*, a następnie najbardziej obiecujące połączenia przebadano *in vivo*, z wykorzystaniem modelu szczurzego, w celu określenia profilu farmakokinetycznego oraz aktywności prokognitywnej, anksjolitycznej i przeciwdepresyjnej. Badania przeprowadzone w ramach pracy doktorskiej mgr Sylwii Sudot-Tataj objęły również analizę zależności struktura-aktywność.

W mojej opinii najistotniejszymi efektami prowadzonych badań było: i/ opracowanie biblioteki 49 nowych pochodnych 1,3,5-triazyny o istotnym powinowactwie do receptora 5-HT₆, w tym 7 związków wykazujących bardzo wysokie powinowactwo do tego receptora ($K_i < 10$ nM), ii/ zidentyfikowanie fragmentów strukturalnych odpowiadających za silne powinowactwo wobec receptora 5-HT₆ (podstawienie atomu chlorowca - najkorzystniej fluoru - w pozycjach 2,3 i 2,5 w benzenie oraz rozgałęzionego, ale krótkiego linkera alkoksykowego - preferencyjnie z rozgałęzieniem metylowym lub etylowym), oraz iii/ wyłonienie trzech związków (pochodnych 1,3,5-triazyny: fenoksykowej (1.2), 2,3-dichlorofenoksykowej (1.4) oraz 2,5-difluorofenoksykowej (3.8), o zadowalającym zarówno profilu farmakologicznym, jak i profilu bezpieczeństwa.

W swojej pracy Doktorantka zaprezentowała interdyscyplinarny warsztat metodyczny, zaś otrzymane wyniki są interesujące w kontekście dalszych badań. Jasne sformułowanie hipotez i konsekwentna realizacja celów badawczych potwierdza umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Na docenienie zasługuje ponadto umiejętność przygotowania manuskryptów prac badawczych, które zostały zaakceptowane do publikacji w renomowanych czasopismach naukowych. Wyłączając cykl publikacji będących podstawą do ubiegania się o stopień doktora, dorobek naukowy mgr inż. Sylwii Sudot-Tataj obejmuje: 6 publikacji oryginalnych znajdujących się w wykazie *Journal Citation Reports (JCR)*. Doktorantka jest ponadto współautorem doniesień zjazdowych prezentowanych na międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych, a także zgłoszenia patentowego.

Reasumując, przedłożona do oceny rozprawa doktorska Pani mgr inż. Sylwii Sudot-Tataj spełnia zapisy Art. 187 pkt. 1 i 2 Ustawy *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce*, z dnia 20 lipca 2018 r., stanowiąc wkład Doktorantki w rozwój dyscypliny nauk farmaceutycznych i włącza się w niezwykle

ważny zarówno z punktu widzenia naukowego, jak i społecznego nurt badań mających na celu poszukiwanie potencjalnych rozwiązań terapeutycznych w przebiegu chorób neurodegeneracyjnych ze szczególnym uwzględnieniem choroby Alzheimerera. Zakres naukowy omawianych zagadnień został przedstawiony wyczerpująco, w oparciu o aktualne pozycje literaturowe. Wyniki badań zawarte w publikacjach stanowiących podstawę ocenianego osiągnięcia naukowego są oryginalne. Warto dodać, iż poza niezaprzeczalnym, zasługującym na uznanie, poziomem naukowym, dysertacja jest również dopracowana od strony edytorskiej - napisana jest poprawnym językiem, zawiera wyjaśnienia skrótów, a ponadto jest suplementowana licznymi rysunkami, co w znaczący sposób ułatwia zrozumienie zakresu prowadzonych badań i ich interdyscyplinarnego charakteru.

W tym miejscu, korzystając z przywileju recenzenta, z uwagi na w pełni uzasadnione osiągnięcia naukowe Doktorantki oraz aplikacyjny charakter przedstawionych wyników badań, pozwolę sobie zadać pytanie o wskazanie możliwych kierunków dalszych badań w temacie będącym przedmiotem rozprawy doktorskiej.

Jednocześnie, zważywszy na elementy poznawcze, zawarte w ocenianej dysertacji, zastosowanie złożonego warsztatu badawczego realizowanego we współpracy międzyuczelnianej, a także niezaprzeczalne znaczenie praktyczne opisanych badań, proponuję wyróżnienie pracy. Potwierdzeniem wysokiej wartości merytorycznej przedstawionej do recenzji dysertacji jest opublikowanie wyników badań, w formie oryginalnych prac, w czasopismach posiadających znaczący współczynnik oddziaływania *Impact Factor*.

Podsumowując, pracę pt. „Pochodne 1,3,5-triazyny jako ligandy receptora serotoniny 5-HT₆ o potencjalnym działaniu w chorobach neurodegeneracyjnych” uważam za odpowiadającą wymogom ustawowym, zgodnie z art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* (Dz. U. 2022 poz. 574 ze zm.) i z pełnym przekonaniem wnoszę do Rady Dyscypliny Nauki farmaceutyczne UJ o dopuszczenie Pani mgr inż. Sylwii Sudoł-Tataj do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

Prof. dr hab. n. farm. Dorota Wrześniok

Dorota Wrześniok Elektronicznie podpisany
przez Dorota Wrześniok