

Warszawa, 14.08.2026

Dr hab. Elżbieta Nowak
Pracownia Przedklinicznego Badania Leków
IN-MOL-CELL

**Recenzja pracy doktorskiej mgr Kavya Kondaka zatytułowanej
„Drożdżowa topoizomeraza DNA II jako modelowy cel molekularny dla nowych związków
przeciwgrzybiczych”**

Przedłożona do oceny rozprawa doktorska została wykonana w Katedrze Technologii Farmaceutycznej i Biochemii Politechniki Gdańskiej pod kierunkiem dr hab. Iwony Gabriel.

Tematyka rozprawy dotyczy niezwykle aktualnego i istotnego problemu badawczego z pogranicza biologii molekularnej, mikrobiologii, chemii medycznej oraz odkrywania nowych leków. Wobec stale rosnącej liczby inwazyjnych zakażeń grzybiczych, narastającej oporności patogenów na stosowane obecnie leki oraz ograniczonej liczby dostępnych celów molekularnych o potwierdzonym znaczeniu terapeutycznym, poszukiwanie nowych strategii leczenia stanowi jedno z najważniejszych wyzwań współczesnej farmakoterapii. W tym kontekście Doktorantka podjęła badania nad topoizomerazą II DNA (TopoII) jako potencjalnym celem molekularnym terapii przeciwgrzybiczej oraz nad opracowaniem związków zdolnych do selektywnej modulacji aktywności tego enzymu.

Rozprawa doktorska opiera się na czterech spójnych tematycznie publikacjach naukowych, obejmujących trzy artykuły oryginalne oraz jedną pracę przeglądową. Doktorantka jest pierwszą autorką dwóch prac eksperymentalnych opublikowanych w czasopismach *Scientific Reports* i *European Journal of Medicinal Chemistry* oraz współautorką kolejnej publikacji zamieszczonej w *Scientific Reports*. Dorobek uzupełnia artykuł przeglądowy opublikowany w czasopiśmie *Molecules*, w którym Doktorantka jest pierwszą autorką. Zestaw tych publikacji tworzy logiczną i dobrze skomponowaną całość, świadczącą zarówno o kompetencjach naukowych Kandydatki, jak i jej znaczącym wkładzie merytorycznym w rozwój omawianej problematyki badawczej.

Na szczególne podkreślenie zasługuje fakt, że wszystkie publikacje stanowiące podstawę rozprawy ukazały się w renomowanych czasopismach międzynarodowych i zostały poddane wymagającej procedurze recenzji naukowej. Stanowi to dodatkowe potwierdzenie wysokiej jakości uzyskanych wyników, ich oryginalności oraz znaczenia dla rozwoju badań nad nowymi terapiami przeciwgrzybiczymi.

Artykuł przeglądowy *Targeting DNA Topoisomerase II in Antifungal Chemotherapy* pełni w rozprawie rolę znacznie wykraczającą poza klasyczne podsumowanie dotychczasowej wiedzy. Praca ta stanowi merytoryczne wprowadzenie do całego projektu doktorskiego, prezentując aktualny stan badań nad biologiczną rolą topoizomerazy II u grzybów, mechanizmy działania inhibitorów tego enzymu, możliwości repozycjonowania leków przeciwnowotworowych oraz przesłanki dotyczące projektowania selektywnych inhibitorów skierowanych przeciwko grzybowej TopoII. Co istotne, Autorka trafnie identyfikuje luki poznawcze i wskazuje kierunki dalszych badań, które następnie zostały rozwinięte w częściach eksperymentalnych rozprawy.

Bardzo wartościowym osiągnięciem Doktorantki jest doświadczalne potwierdzenie znaczenia grzybowej topoizomerazy II jako potencjalnego celu terapeutycznego. W pracy *Anticancer Drugs Targeting Topoisomerase II for Antifungal Treatment* wykazano, że część stosowanych klinicznie inhibitorów TopoII, pierwotnie opracowanych jako leki przeciwnowotworowe, oddziałuje również na enzymy pochodzenia grzybowego. Szczególne znaczenie mają wyniki uzyskane dla idarubicyny, mitoksantronu oraz piksantronu, które wykazały aktywność przeciwgrzybiczą wobec różnych gatunków patogenów, w tym szczepów opornych na flukonazol. Chociaż związki te ze względu na profil toksyczności nie mogą obecnie być bezpośrednio wykorzystane jako leki przeciwgrzybicze, uzyskane wyniki stanowią dowód, potwierdzający zasadność dalszych badań nad tym celem molekularnym.

Równie interesujące są badania z zakresu modelowania molekularnego i symulacji dynamiki molekularnej przeprowadzone dla ludzkiej topoizomerazy DNA II oraz jej homologów pochodzących od różnych gatunków grzybów. Badania te pozwoliły na identyfikację elementów strukturalnych różniących oba typy enzymów, w tym interfejsów HLR-HLR oraz K-loop-HLR. Uzyskane wyniki dostarczają racjonalnych podstaw do projektowania selektywnych inhibitorów grzybowych topoizomeraz II oraz mają istotne znaczenie dla rozwoju komputerowych metod projektowania leków. Szczególnie cenne jest wskazanie specyficznych miejsc wiążących ligandy, które mogą zostać wykorzystane w przyszłości do opracowania związków o zwiększonej selektywności względem grzybowej TopoII i ograniczonych działaniach niepożądanych wobec enzymów ludzkich.

Kulminację projektu doktorskiego stanowi praca opublikowana w czasopiśmie *European Journal of Medicinal Chemistry*, poświęcona projektowaniu oraz biologicznej walidacji nowych pochodnych bisakrydynowych. Związki te analizowano z wykorzystaniem kompleksowego zestawu metod, obejmujących badania biochemiczne, mikrobiologiczne, testy cytotoksyczności oraz modelowanie molekularne. Na uwagę zasługuje identyfikacja związku IKE16, wykazującego preferencyjne hamowanie grzybowej topoizomerazy II. Chociaż związek ten charakteryzował się ograniczoną aktywnością wobec części klinicznie istotnych szczepów oraz znaczną cytotoksycznością, wyniki dalszych badań doprowadziły do wskazania kolejnych pochodnych, takich jak IKE18, IKE19 i IKE21, odznaczających się korzystniejszym profilem aktywności biologicznej. Rezultaty te przekonująco pokazują, że opracowanie

selektywnych inhibitorów grzybowej topoizomerazy II jest możliwe i stanowi obiecujący kierunek dalszych badań.

Za jeden z najmocniejszych aspektów rozprawy uważam spójność całego projektu badawczego. Poszczególne etapy pracy zostały zaplanowane i zrealizowane w sposób logiczny, począwszy od analizy stanu wiedzy, poprzez walidację celu molekularnego, aż po identyfikację oraz charakterystykę nowych związków aktywnych biologicznie. Takie podejście świadczy o dojrzałości naukowej Doktorantki oraz umiejętności konsekwentnego rozwijania postawionych hipotez badawczych. Należy również podkreślić wyraźnie interdyscyplinarny charakter prowadzonych badań, łączących elementy biologii molekularnej, enzymologii, mikrobiologii, chemii medycznej, farmakologii i bioinformatyki.

Do najważniejszych osiągnięć pracy zaliczam:

- Potwierdzenie znaczenia grzybowej topoizomerazy DNA II jako obiecującego celu molekularnego w terapii przeciwgrzybiczej.
- Identyfikację różnic strukturalnych pomiędzy ludzką i grzybową TopoII.
- Odkrycie specyficznych dla grzybowej TopoII miejsc wiążących ligandy, mogących stanowić podstawę projektowania selektywnych inhibitorów.
- Wykazanie aktywności przeciwgrzybiczej względem wybranych inhibitorów topoizomerazy II stosowanych klinicznie.
- Identyfikację związków aktywnych wobec szczepów opornych na flukonazol.
- Opracowanie i charakterystykę nowych pochodnych bisakrydynowych oddziałujących na grzybową TopoII.
- Stworzenie spójnej koncepcji badawczej obejmującej identyfikację celu molekularnego, jego walidację oraz poszukiwanie nowych inhibitorów.

Od strony redakcyjnej rozprawa została przygotowana starannie i charakteryzuje się wysokim poziomem merytorycznym. Układ pracy jest przejrzysty, a publikacyjna forma rozprawy skomponowana jest prawidłowo. Niemniej jednak, pomimo wysokiej jakości poszczególnych publikacji, z pewnym niedosytem odnotowuję brak bardziej rozbudowanej dyskusji, podsumowującej to, w jaki sposób wszystkie uzyskane wyniki wzmacniają walidację grzybowej topoizomerazy DNA II jako potencjalnego celu terapii przeciwgrzybiczej. Taka część mogłaby dodatkowo zwiększyć wartość rozprawy poprzez osadzenie poszczególnych badań w szerszym kontekście naukowym oraz omówienie ich znaczenia dla przyszłego rozwoju leków przeciwgrzybiczych.

Zwróciłam również uwagę na kilka drobnych niedociągnięć redakcyjnych, takich jak brak numeracji stron w elektronicznej wersji rozprawy czy pojedyncze niekonsekwencje formatowania. Choć wpływają one w pewnym stopniu na komfort korzystania z dokumentu, nie obniżają jego wartości naukowej ani ogólnej jakości.

Lektura pracy nasunęła mi również kilka pytań, na które proszę o odpowiedź Doktorantkę podczas publicznej obrony. Traktuję je jednak przede wszystkim jako inspirację do dalszych badań, a nie jako wskazanie słabych stron przedstawionej rozprawy.

1. Który ze zidentyfikowanych w badaniach strukturalnych miejsc wiążących o największym potencjale terapeutycznym grzybowej TopoII, uważa Pani za najbardziej obiecujący z punktu widzenia przyszłego projektowania leków metodami strukturalnymi i dlaczego?
2. W jaki sposób zweryfikowałaby Pani eksperymentalnie biologiczną rolę specyficznych dla grzybowej TopoII regionów K-loop oraz helix-supported loop, zidentyfikowanych na podstawie symulacji dynamiki molekularnej?
3. Jakie czynniki mogą tłumaczyć rozbieżność pomiędzy selektywnością enzymatyczną a aktywnością przeciwrzybiczą obserwowaną w przypadku niektórych badanych związków?
4. Przedstawione badania wykazały selektywne hamowanie grzybowej topoizomerazy II przez kilka analizowanych związków. Jakie są, według Pani, kluczowe determinanty molekularne warunkujące zależność pomiędzy hamowaniem enzymu, wewnątrzkomórkową akumulacją związku oraz końcową skutecznością przeciwrzybiczą?
5. W świetle wyników uzyskanych w trakcie realizacji projektu doktorskiego, która ze strategii badawczych wydaje się Pani bardziej obiecująca w dłuższej perspektywie: repozycjonowanie istniejących inhibitorów topoizomerazy II stosowanych m.in. w onkologii czy opracowywanie całkowicie nowych związków przeciwrzybiczych ukierunkowanych na ten cel molekularny?
6. Większość badań biologicznych przedstawionych w rozprawie przeprowadzono w warunkach *in vitro*. Jaki model zakażenia uznałaby Pani za najbardziej odpowiedni do oceny potencjału terapeutycznego zidentyfikowanych związków w warunkach *in vivo*?
7. Część badanych związków wykazała obiecujący profil selektywności. Jakie wg. Pani są najważniejsze wyzwania związane z dalszą optymalizacją ich właściwości farmakologicznych i profilu toksyczności przed rozpoczęciem badań przedklinicznych?

Podsumowując, rozprawa mgr Kavyi Kondaki stanowi oryginalne, wartościowe i dojrzałe opracowanie naukowe. Doktorantka skutecznie połączyła podejścia eksperymentalne i obliczeniowe, uzyskując wyniki, które wnoszą istotny wkład do badań nad nowymi strategiami terapii przeciwrzybiczej. Przedstawione osiągnięcia znacząco poszerzają wiedzę na temat biologii grzybowej topoizomerazy II oraz stwarzają realne podstawy do dalszego rozwoju nowych leków ukierunkowanych na ten cel molekularny.

Rozprawa jednoznacznie potwierdza umiejętność samodzielnego prowadzenia badań naukowych przez Doktorantkę oraz jej zdolność do rozwiązywania złożonych problemów badawczych o charakterze interdyscyplinarnym.

W związku z powyższym stwierdzam, że rozprawa doktorska mgr Kavyi Kondaki spełnia wymagania określone w ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2018 poz. 1668 z późn. zm.). Wnoszę o dopuszczenie mgr Kavyi Kondaki do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora.

Elżbieta Nowak

Elżbieta Nowak