

Gdańsk, 13.08.2026 r.

Prof. dr hab. Elżbieta Kamysz
Wydział Chemii UG
Katedra Biotechnologii Molekularnej
Pracownia Chemii Makromolekuł Biologicznych
elzbieta.kamysz@ug.edu.pl

**Recenzja pracy doktorskiej mgr Kavya Kondaka
pt.: " Yeast DNA Topoisomerase II as a model molecular target for novel antifungal
compounds" wykonanej na Politechnice Gdańskiej
(promotor: dr hab. inż. Iwona Gabriel, prof. uczelni)**

Recenzowana praca doktorska stanowi kompleksowe opracowanie poświęcone potencjalnemu wykorzystaniu topoizomerazy II grzybów jako selektywnego celu molekularnego w projektowaniu leków przeciwgrzybiczych. Tematyka podjęta w niniejszej rozprawie jest aktualna ze względu na potrzebę poszukiwania nowych metod terapeutycznych w leczeniu zakażeń grzybiczych. Patogeny grzybowe stanowią poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego, ponieważ stają się coraz bardziej powszechne i odporne na dostępne metody leczenia. Powodują one zakażenia, które mogą prowadzić do poważnych powikłań zdrowotnych, a nawet śmierci, szczególnie u pacjentów z chorobami powodującymi obniżenie odporności. Warto zauważyć, że niniejsza rozprawa powstała na Wydziale, który może pochwalić się wieloletnim doświadczeniem i sukcesami w badaniach nad enzymami grzybowymi jako potencjalnymi celami molekularnymi w leczeniu zakażeń grzybiczych.

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska ma formę spójnego tematycznie cyklu czterech wieloautorskich artykułów naukowych (od dwóch do siedmiu autorów), opublikowanych w uznanych czasopismach („Molecules”, „Scientific Reports”, „European Journal of Medicinal Chemistry”) w latach 2022–2026. Wybrana forma pracy doktorskiej jest uzasadniona, zwłaszcza że wszystkie cztery artykuły (1 przeglądowy i 3 oryginalne) kompleksowo opisują pełen zakres badań — od przeglądu literatury i analizy stosowanych klinicznie inhibitorów topoizomerazy II po projektowanie, syntezę i badania aktywności przeciwgrzybiczej nowych inhibitorów topoizomerazy II. Łączna wartość współczynnika wpływu *IF* tych artykułów wynosi 21,1 według bazy *Journal Citation Reports* (560 punktów ministerialnych), co odzwierciedla wysoką jakość przeprowadzonych badań. Warto zauważyć,

Przewodniczący Rady Dyscypliny,
Nauki Chemiczne

dr hab. inż. Marek Tobiszewski, prof. uczelni
WYDZIAŁ CHEMICZNY
POLITECHNIKA GDAŃSKA
[2]

WYDZIAŁ CHEMICZNY P.G.
2026 -08- 18

Wniosek do:

192

że Doktorantka jest pierwszym autorem w trzech z tych artykułów, co podkreśla Jej istotny wkład w ich przygotowanie. Potwierdzają to również szczegółowe opisy udziału Autorki w przeprowadzone badania zawarte w recenzowanej rozprawie (brak oświadczeń współautorów). Pani mgr Kavya Kondaka wykonała większość eksperymentów laboratoryjnych oceniających aktywność przeciwgrzybową badanych związków, w tym testy hamowania aktywności enzymów, badania wrażliwości (oznaczanie MIC i MFC), wykrywanie reaktywnych form tlenu (ROS), analizy stresu oksydacyjnego z wykorzystaniem cytometrii przepływowej, a także badania zmian morfologicznych *Candida albicans* i tworzenia się biofilmu. Uczestniczyła w interpretacji wyników prac eksperymentalnych, a także wyników analiz bioinformatycznych oraz brała udział w przygotowywaniu rysunków, tabel i materiałów uzupełniających, przygotowała obszerny przegląd literatury i wniosła istotny wkład w pisanie manuskryptów. Doktorantka była zaangażowana w opracowywanie koncepcji artykułu przeglądowego, natomiast nie uczestniczyła jeszcze w opracowywaniu koncepcji eksperymentalnych projektów badawczych.

Rozprawa rozpoczyna się oświadczeniem o autorstwie oraz streszczeniami pracy w języku polskim i angielskim, po czym następują podziękowania, spis treści, wykaz publikacji wchodzących w skład pracy doktorskiej wraz z opisem udziałów Doktorantki w przeprowadzone badania, wprowadzenie, rozdział 3 zatytułowany „Yeast Topoisomerase II as a model organism”, cel i zadania badań, teksty 4 publikacji wchodzących w skład pracy doktorskiej poprzedzone streszczeniami, wykaz skrótów, podsumowanie, drugi zestaw podziękowań (w tym przypadku skierowany do instytucji współfinansujących), osiągnięcia naukowe mgr Kavya Kondaka, bibliografia zawierająca 205 pozycji, z której prawie połowa artykułów została opublikowanych w ciągu ostatnich 10 lat, a także załączono wykazy rysunków i tabel.

W rozdziale „Wprowadzenie” Doktorantka przedstawiła aktualne wyzwania związane z terapią przeciwgrzybiczą i wskazała grzybiczą topoizomerazę II jako obiecujący cel terapeutyczny. Doktorantka opisała rolę tego enzymu, jego różnice w stosunku do ludzkiego odpowiednika oraz najnowsze osiągnięcia w zakresie projektowania i optymalizacji selektywnych inhibitorów topoizomerazy II o potencjale przeciwgrzybiczym. W rozdziale 3 Doktorantka podjęła temat topoizomerazy II drożdży jako systemu modelowego i specyficznego dla grzybów celu terapeutycznego. Moim zdaniem, materiał ten powinien zostać włączony do rozdziału „Wprowadzenie”, aby uniknąć niepotrzebnego rozdzielania powiązanych ze sobą treści. Wprowadzenie i rozdział 3 są napisane jasno i zwięźle, przedstawiając informacje niezbędne do zrozumienia dalszej części rozprawy.

Celem rozprawy było zweryfikowanie hipotezy, że grzybowa topoizomeraza II może być wykorzystywana jako cel molekularny w chemioterapii przeciwgrzybiczej. Został on jasno określony i dobrze koreluje zarówno z tytułem, jak i treścią recenzowanej pracy.

W pierwszej publikacji Pani mgr Kavya Kondaka przedstawia kompleksowy i przejrzysty przegląd literatury o grzybowej topoizomerazie II jako potencjalnym celu terapeutycznym, podkreślając pilną potrzebę opracowania nowych strategii przeciwgrzybiczych w odpowiedzi na rosnącą częstość występowania oporności na leki. Enzymy topoizomerazy II grzybów i człowieka różnią się znacząco w kilku regionach, co daje możliwości projektowania selektywnych inhibitorów, które specyficznie oddziaływałyby na enzym grzybowy. Materiał zawarty w tej publikacji stanowi solidną podstawę koncepcyjną dla badań przedstawionych w niniejszej pracy doktorskiej.

W kolejnej publikacji Doktorantka przeprowadziła badania nad grupą jedenastu leków przeciwnowotworowych, ukierunkowanych na ludzką topoizomerazę, w celu oceny możliwości wykorzystania ich jako środków przeciwgrzybiczych. Takie podejście, znane jako repozycjonowanie leków, jest powszechnie uznawane za szybką, opłacalną i mniej ryzykowną strategię opracowywania nowych opcji terapeutycznych. W podjętych badaniach większość włączonych do nich substancji leczniczych okazała się silnymi inhibitorami drożdżowej topoizomerazy II, mimo to tylko kilka z nich wykazało znaczącą aktywność przeciwgrzybową. Spośród nich idarubicyna okazała się najbardziej obiecującym związkiem, skutecznie hamującym wzrost zarówno referencyjnych szczepów grzybów, jak i klinicznych izolatów opornych na flukonazol. Uzyskane wyniki wskazały, że topoizomeraza II grzybów stanowi obiecujący cel w terapii przeciwgrzybiczej, a opisane leki, w szczególności idarubicyna, mogą służyć jako cenne struktury wiodące do opracowania nowych środków przeciwgrzybiczych.

Przedmiotem trzeciej publikacji była porównawcza analiza strukturalna topoizomerazy II występującej u grzybów i człowieka, w celu pozyskania informacji, które mogłyby zostać wykorzystane w projektowaniu leków przeciwgrzybiczych. Badania obejmowały analizę sekwencji, symulacje dynamiki molekularnej oraz porównania filogenetyczne, które umożliwiły zidentyfikowanie unikalnych cech strukturalnych w topoizomerazie II grzybów w porównaniu z enzymem ludzkim. Przeprowadzone badania dostarczyły cennych informacji na temat determinant strukturalnych, które można wykorzystać do projektowania selektywnych inhibitorów przeciwgrzybowych.

W ostatniej publikacji Pani mgr Kavya Kondaka skupiła się na projektowaniu, syntezie i ocenie biologicznej nowych pochodnych bisakrydyny jako potencjalnych środków

przeciwwgrzybiczych ukierunkowanych na grzybową topoizomerazę II. Zsyntetyzowane związki zbadano pod kątem hamowania aktywności topoizomerazy II drożdży, aktywności przeciwwgrzybiczej oraz selektywności względem ludzkiego enzymu. Spośród badanych pochodnych związków IKE16 wykazał najsilniejsze hamowanie topoizomerazy II drożdży, przy korzystnej selektywności względem ludzkiego odpowiednika oraz umiarkowanej aktywności przeciwwgrzybowej *in vitro*. Co istotne, chociaż związki IKE18, IKE19 i IKE21 były słabszymi inhibitorami enzymu, wykazywały one znaczące działanie przeciwwgrzybowe i były aktywne wobec szczepów opornych na flukonazol. Ponadto związki IKE18 i IKE19 wykazały wyższe wskaźniki selektywności. Biorąc pod uwagę wyniki badań eksperymentalnych i analiz *in silico*, Doktorantka zaproponowała możliwy mechanizm leżący u podstaw obserwowanego profilu aktywności badanych związków, sugerując ich specyficzny sposób oddziaływania z topoizomerazą II grzybów.

Z wielkim zainteresowaniem zapoznałam się z pracą doktorską Pani mgr Kavya Kondaka. Pomimo wysokiej jakości pracy Doktorantce nie udało się uniknąć błędów ani niedociągnięć redakcyjnych podczas procesu redagowania, na przykład:

- termin „yeast topoisomerase” należało przetłumaczyć jako „drożdżowa topoizomeraza”, a nie „drożdżowa topoizomeraza” (strony 2, 5);
- na stronach 106–107 odnośniki literaturowe 13 i 24 są identyczne;
- na stronie 65 należało użyć słowa „binding”, a nie „biding”.

Po przeczytaniu tej pracy doktorskiej nasunęły mi się następujące uwagi i pytania, które wymagają wyjaśnienia:

- W drugiej publikacji oraz w towarzyszącym jej opisie brakuje źródła pochodzenia badanych leków oraz ich charakterystyki fizykochemicznej.
- Czy rozważała Pani uwzględnienie w badaniach opisanych w tej publikacji leków przeciwnowotworowych zawierających pochodne akrydyny?
- Opisy niektórych procedur nie zawsze są wystarczająco precyzyjne, na przykład:
 - o W drugiej publikacji znajduje się informacja: „MIC parameters were determined according to the previously described method²⁴”, jednak w pozycji bibliograficznej nr 24 znajduje się jedynie kilka zdań, które nie zawierają wystarczających danych, oraz

odniesienie do kolejnej pozycji bibliograficznej. Uważam, że można było bezpośrednio odnieść się do tej drugiej pozycji.

o W czwartej publikacji – nie jest jasne, dlaczego schemat 1 przedstawia więcej etapów syntezy niż opis metodologii w sekcji „Materiały i metody” (4.1.1). Opis procedury oczyszczania badanych związków jest zbyt zwięzły. Brakuje warunków przeprowadzania analiz HPLC oraz przykładowych widm analiz HPLC, MS czy ^1H NMR.

Wymienione niedociągnięcia nie umniejszają merytorycznej wartości pracy doktorskiej, w której Pani mgr Kavya Kondaka przedstawiła bardzo cenne wyniki badań.

Podsumowując, temat poruszony w niniejszej rozprawie jest zarówno interesujący, jak i aktualny. Rozprawa ma przejrzystą strukturę, a jej cel został jasno określony i pomyślnie zrealizowany. Uzyskane wyniki niewątpliwie poszerzyły dotychczasową wiedzę na temat drożdżowej topoizomerazy II i wykazały, że enzym ten stanowi obiecujący cel dla opracowywania nowych leków przeciwgrzybiczych. Rozprawa zawiera wyraźne elementy nowości naukowej, o czym świadczą cenne publikacje powstałe w wyniku tych badań.

Dorobek naukowy Pani mgr Kavya Kondaka obejmuje 5 publikacje w czasopismach z bazy JCR (w trzech jest pierwszym autorem), 5 prezentacji posterowych na konferencjach naukowych, w tym 3 na konferencjach międzynarodowych. Doktorantka odbyła dwa staże finansowane przez Narodową Agencję Wymiany Akademickiej (NAWA) oraz czterokrotnie otrzymała stypendia w ramach programu IDUB. Godnym podkreślenia jest fakt, że badania prowadzone przez Panią mgr Kavya Kondaka w ramach pracy doktorskiej były finansowane przez Narodowe Centrum Nauki (grant OPUS).

Z pełnym przekonaniem stwierdzam, że oceniana przeze mnie praca spełnia wymagania stawiane pracom doktorskim określone w ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (z późniejszymi zmianami) i wnoszę do Rady Dyscypliny Nauki Chemiczne Politechniki Gdańskiej o dopuszczenie Pani mgr Kavya Kondaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Elżbieta Kowalska