

Załącznik do wniosku o nagrodę Prezesa Rady Ministrów

Załącznik nr 3 do Uchwały Senatu Politechniki Krakowskiej im. Tadeusza Kościuszki nr 28/p/04/2024 z dnia 24 kwietnia 2024 r. w sprawie uzasadnienia wniosków o przyznanie nagród Prezesa Rady Ministrów

UZASADNIENIE WNIOSKU O PRYZNANIE NAGRÓD PREZESA RADY MINISTRÓW

dr inż. DAMIAN KUŁAGA

Imię i nazwisko

ZA WYRÓŻNIAJĄCĄ SIĘ PRACĄ DOKTORSKĄ* pt. Poszukiwanie nowych ligandów receptorów 5-HT_{1A}/5-HT₇ działających na ośrodkowy układ nerwowy z grupy długołańcuchowych arylopiperazyn i aminotriazyn**,

W DZIEDZINIE NAUK INŻYNIERYJNO-TECHNICZNYCH, **
DYSCYPLINIE – INŻYNIERIA CHEMICZNA**

Zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa Rady Ministrów z dn. 8 lutego 2023 roku, dotyczącego Rozporządzenia Prezesa Rady Ministrów z dnia 21 maja 2019 r. w sprawie kryteriów i trybu przyznawania nagród Prezesa Rady Ministrów oraz wzoru wniosku o ich przyznanie* chciałbym uzasadnić swój wniosek o przyznanie nagrody za wyróżniającą się pracę doktorską.

Jak ujęto we wspomnianym Rozporządzeniu, w § 3 nagroda za wyróżniającą się pracę doktorską może być przyznana gdy jest przedmiotem rozwiązania istotnego problemu naukowego, przedmiot rozwiązania ma wybitnie nowatorski lub innowacyjny charakter, prezentuje wysoki poziom wiedzy teoretycznej autora oraz samodzielność w prowadzeniu badań a także rozprawa została wysoko oceniona i uzyskała wyróżnienie.

rozwiązania istotnego problemu naukowego

Receptory serotoninowe 5-HT_{1A} i 5-HT₇ pełnią istotną funkcję w organizmie człowieka. Z powodu bliskiej homologii oraz znacznego podobieństwa kieszeni wiążącej, większość znanych cząsteczek wykazuje powinowactwo do obu receptorów (jak np. pochodne długołańcuchowej arylopiperazyny lub arylopiperydyny). Jest to duży problem w kontekście projektowania selektywnych ligandów receptora 5-HT₇, które mogą znaleźć zastosowanie nie tylko do leczenia chorób centralnego układu nerwowego, ale także niektórych typów nowotworów, gdzie ścieżka sygnalizacyjna zależna jest od receptora 5-HT₇ (tak jest np. w przypadku potrójnie negatywnego raka piersi). Ponadto do chwili obecnej nie wprowadzono do leczenia ani jednej cząsteczki będącej w pełni selektywnym ligandem receptora 5-HT₇. Powinowactwo do innych receptorów w tym np. 5-HT_{1A}, może np. utrudniać interpretację wyników badań, bądź generować potencjalne skutki uboczne w trakcie terapii. Zaproponowane i zsyntezowane związki będące przedmiotem rozprawy doktorskiej pokazują, że pomimo bliskiego podobieństwa kieszeni wiążącej obu receptorów, możliwe jest zaprojektowanie struktury, która będzie wykazywała powinowactwo tylko do jednego z nich – 5-HT₇. Możliwe jest to zarówno w przypadku obecności w cząsteczce motywu długołańcuchowej arylopiperazyny (*rozprawa doktorska, seria 3*) jak i po jej strukturalnej modyfikacji (*rozprawa doktorska, seria 5*). Dotychczasowe wyniki stanowią o możliwości wykorzystania tych związków jako leków, trwają więc prace mające na celu udoskonalenie przeprowadzonych syntez w celu wytypowania najbardziej

obiecujących cząsteczek. Proces ten jest wieloetapowy, jednakże poruszany problem wymaga specjalistycznych i wysoce wyselekcjonowanych rozwiązań.

Mając na uwadze aspekt farmakologiczny, nie sposób było nie zadbać również o aspekty związane z samą metodą otrzymywania związków. W dobie współczesnych zmian klimatycznych, niezwykle istotnym jest aby procesy syntezy organicznej przebiegały w sposób jak najmniej szkodliwym dla środowiska. Wiele źródeł naukowych podaje, że firmy farmaceutyczne są jednym z największych generatorów toksycznych odpadów. Zgodnie z 12 zasadami zielonej chemii, procesy powinno się prowadzić tak aby były wydajne, ekonomiczne i przede wszystkim ekologiczne. Pochodne 1,3,5-triazyn, którymi się inspirowano przy projektowaniu nowych związków, otrzymywane były jedynie metodą klasyczną tj. z użyciem dużej ilości toksycznych rozpuszczalników oraz stosując wysokie temperatury reakcji (powyżej 100°C) oraz długi czas reakcji (nawet kilkanaście godzin). Podejście to nie wpisuje się w kanony zielonej chemii oraz stanowi istotny problem naukowy. Odpowiedzią na ten problem, było opracowanie metody syntezy związków, polegającej na prowadzeniu reakcji bezrozsączalnikowych z udziałem pola promieniowania mikrofalowego. Istotnie wyeliminowany został udział toksycznych rozpuszczalników, zmniejszony został udział jednego z reagentów, skrócono czas syntezy z kilkunastu godzin do kilku minut. Ponadto, dzięki tej metodzie możliwym było wyeliminowanie użycia wody jako medium chłodzące. Opracowana metoda posłużyła do otrzymania całej gamy związków w bardzo krótkim czasie (około 2.5 minuty). Zaproponowane więc rozwiązania stanowią o innowacyjności prowadzonych badań, a ich wyniki są na tyle obiecujące by mówić o ich potencjalnych zastosowaniach w większej skali.

przedmiot rozwiązania ma wybitnie nowatorski lub innowacyjny charakter

Tematyka rozprawy doktorskiej Pana dr Damiana Kułagi ma charakter innowacyjny. Udowodnił, że możliwe jest zaprojektowanie cząsteczek wykazujących wysokie powinowactwo tylko do receptora 5-HT₇. Wczesne wyniki badań przedklinicznych wskazują, na bezpieczeństwo cząsteczek przy ocenie ADME-Tox i jednocześnie pokazują, że są atrakcyjną grupą chemiczną do dalszych eksperymentów. Jeśli chodzi o aspekt czysto syntetyczny, ówczesny doktorant realizował zaproponowane syntezy w oparciu o zasady zielonej chemii, są więc przyjazne dla środowiska. Opracowana przez niego metoda syntezy (opisana w patencie krajowym nr Pat.243306) polegająca na ogrzewaniu mikrofalowym ze zmniejszoną ilością rozpuszczalników, pozwalała na otrzymanie cząsteczek z wysoką wydajnością.

prezentuje wysoki poziom wiedzy teoretycznej autora oraz samodzielność w prowadzeniu badań

Praca doktorska powstała w formule cyklu sześciu publikacji powiązanych ze sobą tematycznie. Pan Damian Kułaga był zarówno autorem korespondencyjnym jak i pierwszym autorem każdej z publikacji co świadczy o jego wysokiej wiedzy teoretycznej na temat badanego zagadnienia. Z oświadczeń załączonych do rozprawy doktorskiej wynika, że w każdej z prac Pan Damian Kułaga był pomysłodawcą oraz głównym wykonawcą eksperymentów, co świadczy o jego samodzielności w przygotowaniu dysertacji. Oprócz publikacji, Kandydat do Nagrody Prezesa Rady Ministrów był uczestnikiem wielu konferencji krajowych i naukowych gdzie aktywnie prezentował wyniki swoich badań opartych na posiadanej wiedzy teoretycznej. Za swoje występy na powyżej opisanych konferencjach otrzymywał również nagrody za wyróżniające się wystąpienia. Kolejnym argumentem potwierdzającym wysoki poziom wiedzy teoretycznej oraz samodzielność w prowadzeniu badań Kandydata jest przygotowanie wniosku oraz uzyskanie finansowania w ramach programu Lider XII Narodowego Centrum Badań i Rozwoju pt. „Innowacyjne związki *first-in-class*, jako ligandy receptora 5-HT₇ w leczeniu potrójnie negatywnego raka piersi TNBC”.

rozprawa została wysoko oceniona i uzyskała wyróżnienie

Rozprawa doktorska została wysoko oceniona przez zewnętrznych recenzentów a także uzyskała wyróżnienie przez Radę Wydziału Inżynierii i Technologii Chemicznej Politechniki Krakowskiej.

Rozwinięcie powyższych punktów jasno pokazują, że Pan Damian Kułaga spełnia kryteria do Nagrody Prezesa Rady Ministrów w każdym aspekcie. Jego praca pokazuje rozwiązanie istotnego problemu badawczego, badania mają charakter innowacyjny a sam były Doktorant wykazał się wyróżniającym przygotowaniem merytorycznym oraz samodzielnością w prowadzeniu badań. Przeprowadzone przez Kandydata badania mają charakter pionierski i stanowią efekt niezwykle wysokiej aktywności naukowej w wielu dyscyplinach naukowo-badawczych. Ponadto, mająca charakter interdyscyplinarny praca doktorska stanowi niezwykle istotny wkład w rozwój dyscypliny inżynieria chemiczna na arenie międzynarodowej szczególnie w obszarze chemii medycznej oraz metod poszukiwania potencjalnych leków o celowanym działaniu.