



prof. dr hab. n. farm. Łukasz Komsta

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Wydział Farmaceutyczny

Katedra i Zakład Chemii Leków

ul. Jaczewskiego 4, 20-090 Lublin, tel. 81 4487387, fax 81 4487381

Recenzja pracy doktorskiej mgr Aleksandry Świetlickiej

„Synteza pochodnych ftalowych i analiza ich profilu aktywności biologicznej”

POTRZEBA walki z chorobami i poprawy stanu zdrowia społeczeństwa jest jedną z naturalnych cech ludzkiej cywilizacji. W miarę jej rozwoju zachodzi doskonalenie metod poszukiwania leków: od gotowych substancji obecnych w naturze, przez modyfikacje istniejących struktur, aż do całkowitego projektowania cząsteczek o założonych cechach. Ostatnie podejście wymaga zrozumienia mechanizmów molekularnych, które kryją się za leczniczymi właściwościami rozważanych substancji.

Dzisiejsze postrzeganie świata i rządzących nim mechanizmów nie przewiduje rychłego końca takich poszukiwań ani też istnienia leku idealnego, który położyłby kres potrzebie ciągłych badań w tym zakresie. Dlatego też wszystkie projekty naukowe, których celem jest otrzymanie substancji leczniczych, są bardzo potrzebne ludzkości. Oprócz czynienia dobra dla konkretnych pacjentów przyczyniają się do poszerzenia wiedzy na temat funkcjonowania ludzkiego organizmu i zwiększają swoisty bagaż naukowy ludzkości, co pozwala na łatwiejszą realizację kolejnych projektów.

Recenzowana rozprawa, wykonana pod kierunkiem prof. dra hab. ANDRZEJA BĄKA w Instytucie Chemii Wydziału Nauk Ścisłych i Technicznych Uniwersytetu Śląskiego, jest przykładem całościowo ujętego i kompletnego projektu badawczego w tym zakresie. Dysertacja posiada 128 stron i została dostarczona zarówno w formie elektronicznej przez system APD, jak i papierowej.

Układ pracy jest typowy dla dysertacji doktorskich: wstęp, cel pracy, część literaturowa, część eksperymentalna, omówienie wyników, wnioski oraz wykazy. Do pracy doktorskiej dołączono również zestawienie dotychczas opublikowanych przez Doktorantkę prac i patentów oraz listy innych osiągnięć, w pełni potwierdzające kwalifikacje Doktorantki.

W części literaturowej Doktorantka omówiła aktualny stan wiedzy dotyczącej aminokwasów, amidów i tioamidów, zwracając szczególną uwagę na rolę tych związków w farmacji. Odrębną część poświęciła lipofilowości jako jednemu z najbardziej istotnych parametrów branych pod uwagę w projektowaniu leków (nie *farmaceutyków* - to słowo nie powinno być używane w poprawnej polszczyźnie).

Treść tej części w pełni potwierdza, że Autorka wykazuje się zrozumieniem podjętej tematyki i potrafi w pełni przekonać czytelnika do słuszności przeprowadzonych przez siebie badań. Trzeba się w pełni zgodzić z faktem, że aminokwasy stanowią dobry punkt wyjściowy otrzymywania biologicznie aktywnych związków lub nośników leków, zatem otrzymywanie ich pochodnych ma

pełne uzasadnienie. Doktorantka wspomina również, że scalenie w jednym związku kilku znanych farmakoforów doprowadzić może do efektu synergii. Jest to prawda, jednakże dotychczasowe liczne próby łączenia różnych mechanizmów działania w jednej cząsteczce nie doprowadziły do powstania w pełni wdrożonych związków o hybrydowym działaniu. Nie oznacza to jednak, że takich prób należy zaniechać.

Projekt eksperymentu jest szeroko zakrojony i w pełni udało się go zrealizować. Doktorantka przeprowadziła syntezę 13 chlorowodorków estrów etylowych, 9 chlorowodorków estrów metylowych, 6 diamidów kwasu tereftalowego z chlorowodorków estrów etylowych, 6 diamidów kwasu tereftalowego z chlorowodorków estrów metylowych, 6 ditioamidów kwasu tereftalowego z chlorowodorków estrów etylowych, 6 ditioamidów kwasu tereftalowego z chlorowodorków estrów metylowych. Wśród otrzymanych związków blisko połowa to struktury nowe, nigdy wcześniej nie opisywane w literaturze, które ze związkami pozostałymi tworzą wyczerpujący szereg kombinacji strukturalnych poddanych dalszym badaniom.

Otrzymanie opisanych związków wymagało ze strony Autorki zaprojektowania i optymalizacji metod syntezy. Godne pochwały jest zaplanowanie i wykonanie porównania metody klasycznej z metodą pola mikrofalowego oraz taki projekt ścieżki syntezy, aby można ją było przeprowadzić przy wykorzystaniu typowych odczynników. Proces syntezy został maksymalnie uproszczony z zachowaniem wysokiej wydajności, a oczyszczanie związków można wykonać niskim kosztem metodami uwzględniającymi jak najmniejsze zanieczyszczenie środowiska.

Nowe związki zostały zbadane pod kątem lipofilowości, zarówno *in silico*, jak i doświadczalnie. Dodatkowo we współpracy z Wydziałem Nauk Przyrodniczych Uniwersytetu Komeńskiego w Bratysławie (zespół prof. JOSEFA JAMPILKA) przeprowadzono szereg testów biologicznych na działanie przeciwgrzybicze, przeciwbakteryjne oraz przeciwpłatkowe wybranych pochodnych. Zidentyfikowano związki o istotnym działaniu, co potwierdza możliwość dalszych badań w zakresie ich wdrożenia w lecznictwie.

Z obowiązku recenzenta chciałbym podzielić się kilkoma przemyślaniami, które mogą być tematem dyskusji i uzupełnień podczas obrony pracy:

1. Pojęcie *dostępność biologiczna* to ilościowy parametr charakteryzujący ułamek substancji wchłoniętej i aktywnej biologicznie, a nie sam proces wchłaniania i przejścia do krwiobiegu (str. 8).
2. Unikałbym terminu *funkcjonalizacja* w języku polskim dla podstawienia struktur chemicznych różnymi grupami funkcyjnymi. Jest to kalka z języka angielskiego, a po polsku ten termin używany jest jedynie w kontekście *uczynienia czegoś funkcjonalnym*.
3. Co dokładnie Autorka ma na myśli pisząc, że aminokwasy *rozpoznawane są przez kod genetyczny* (str. 14)?
4. Doktorantka pisze (str. 18), że *BCAA mają wpływ na poprawę samopoczucia ze względu na syntezę serotoniny*, a dalej (str. 19) że tryptofan (który nie jest BCAA) *ulega zmianie do postaci serotoniny*. Czy oba stwierdzenia są prawdziwe? Co to jest *postać serotoniny*?

5. Czy do równania (3) na stronie 48 mógł zakraść się błąd? Jeśli tak, to jaki?
6. Czy równanie (14) na stronie 54 rzeczywiście zawiera człon wykładniczy?
7. Scores otrzymane w wyniku PCA to nie jest macierz wyników, ponieważ obie macierze są wynikiem działania algorytmu PCA. W jaki sposób działa PCA jeżeli wybierze się inną niż odległość Euklidesowa wybraną metrykę (str. 90)?
8. Czy oprócz prezentacji głównych składowych na Rys. 19 miałoby sens zaprezentowanie wektorów obciążeń i w jaki sposób w oparciu o nie można by było rozszerzyć interpretację wyników?
9. Jeśli Rys. 20 zawiera pełną macierz wyników (tzn. każdy obiekt był charakteryzowany przez dwa parametry: R_{M0} oraz $\log k$), to jakie wady i zalety ma analiza HCA w porównaniu z przedstawieniem tych dwóch parametrów na zwykłym wykresie (R_{M0} na osi x , $\log k$ na osi y)?
10. Jakie wady i zalety ma Rys. 21 w porównaniu do wykonania PCA na tych danych w oparciu o przedstawioną macierz korelacji?

Dostrzegam w wynikach pracy doktorskiej spory potencjał i przewidyuję istotne zainteresowanie publikacjami przez inne grupy badawcze, jak również sporo możliwości dalszych badań.



Podsumowując pragnę stwierdzić, że praca doktorska mgr Aleksandry Świetlickiej spełnia wszystkie obecne wymagania prawne stawiane pracom doktorskim, zawiera istotne elementy nowości naukowej i wnioskuję o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Katedra i Zakład Chemii Leków
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
prof. dr hab. Łukasz Komsta

Lublin, 17 maja 2023.