



UNIWERSYTET GDAŃSKI



WYDZIAŁ CHEMII
UNIWERSYTET GDAŃSKI

prof. dr hab. Adam Lesner
Kierownik Pracowni Analityki Biochemicznej

ul. Wita Stwosza 63, 80-308 Gdańsk
tel. +48-58-523 5095
fax +48-58-523 5012
e-mail: adam.lesner@ug.edu.pl

Gdańsk, 28.11.2017

Recenzja pracy doktorskiej pt.

„Synteza i badania biologiczne analogów kwasu mykofenolowego z pochodnymi adenozyiny jako potencjalnych leków immunosupresyjnych”

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska mgr inż. Michała Prejsa zatytułowana „Synteza i badania biologiczne analogów kwasu mykofenolowego z pochodnymi adenozyiny jako potencjalnych leków immunosupresyjnych” dotyczy opracowania metodologii syntezy, a w konsekwencji otrzymania nowych związków - potencjalnych supresorów ludzkiej odpowiedzi immunologicznej.

Tematyka poszukiwań związków o właściwościach immunosupresyjnych to jeden z tematów wiodących w obecnym świecie nauki. Wraz z postępem nauk medycznych, których w XXI wieku jedyne ograniczenia stanowią normy etyczne, wzrasta wyraźnie ilość osób, które zdrowie, a czasem i życie zawdzięczają transplantacji organów i tkanek. Na skutek tak drastycznej terapii, biorcy narządów muszą stosować terapię farmakologiczną w celu osłabienia reakcji immunologicznej własnego organizmu, która może skutkować odrzuceniem przeszczepionych narządów. Obecnie w klinice rutynowo stosuje się określone chemoterapeutyki, między innymi leki alkilujące (cyklofosfamid), glikokortykosterydy, peptydy (cyklosporyna A) oraz mykofenolan mofetylu i jego pochodne. Każdy z nich wykazuje efekty uboczne, które w dożywotniej terapii stają się istotnym obciążeniem dla organizmu pacjenta.

DZIEKANAT
Wydziału Chemii
70 PG.

04.12.2017

1213

Prodziekan ds. Nauki

prof. dr hab. inż. Agata Köt-Wasik,
prof. zw. PG
WYDZIAŁ CHEMICZNY
[2]

W świetle powyższych faktów opracowanie nowych terapeutyków stanowiących alternatywę dla już istniejących immunosupresorów stanowi ważki problem współczesnej nauki.

Ta niezwykle interesująca tematyka rozprawy doktorskiej stanowi kontynuację wieloletnich badań prowadzonych w Katedrze Chemii Organicznej Politechniki Gdańskiej przy współudziale oraz pod opieką naukową promotora rozprawy prof. dr hab. Krystyny Dzierzbickiej oraz dr inż. Grzegorza Cholewińskiego, który pełnił w przewodzie funkcję promotora pomocniczego. Celem badań było otrzymanie koniugatów kwasu mykofenolowego z pochodnymi adenozyiny i ocena wpływu cząsteczki łączącej – linkera. W tym celu doktorant stosował pochodne wybranych reszt aminokwasowych oraz diamin różniących się ilością grup metylenowych w cząsteczce. Ideą przewodnią prac syntetycznych było otrzymanie związków charakteryzujących się zdolnością do supresji odpowiedzi immunologicznej, oraz niską toksycznością wobec komórek eukariotycznych. Warty podkreślenia jest fakt, że praca powstała w dwóch ośrodkach badawczych, a Doktorant połączył z powodzeniem warsztat chemika organika (z przewodnią rolą prof. dr hab. Krystyny Dzierzbickiej) z biologią komórkową, której tajniki zgłębiał w Zakładzie Immunologii i Transplantologii Gdańskiego Uniwersytetu Gdańskiego (pod kierownictwem prof. dr hab. Piotra Trzonkowskiego). Osobiście uważam, że taka interdyscyplinarna ścieżka rozwoju młodego naukowca należy do godnych naśladowania.

Ocena formalna.

Praca stanowi zwarty tekst liczący 121 stron i zawiera 9 rozdziałów, z których pierwszych 5 (Część literaturowa (25 stron)), Cel i zakres pracy (3 strony), Omówienie wyników pracy (26 stron), Część eksperymentalna (5 stron), Podsumowanie i wnioski (3 strony) stanowi wraz z rozdziałem Literatura (8 stron) główną jej część. Pozostałe rozdziały zawierają odpowiednio listę dorobku naukowego Doktoranta (1 strona), Podsumowanie w języku angielskim (3 strony) oraz wybrane widma NMR (protonowe jak i węglowe) części otrzymanych związków (10 stron). Taki układ pracy sprawia, że lektura rozprawy nie sprawiła recenzentowi większych trudności zarówno w sferze języka, którym Doktorant posługuje się właściwie, z niewielkimi odstępstwami od ogólnie przyjętych reguł, oraz właściwej strukturze. Umiejętność samoograniczenia podczas kompozycji takich opracowań uważam za zaletę. W swej rozprawie Doktorant umieścił 18 rysunków, 26 schematów syntez, 3 wykresy, a także 17 tablic, a spis cytowanej przez Doktoranta literatury zawiera 102 odnośniki w większości z XXI wieku. Wspomniana część literaturowa stanowiąca wprowadzenie do przedmiotu rozprawy stanowi

przegląd najważniejszych faktów i osiągnięć nauki w obszarze niniejszej rozprawy, nie budzi zastrzeżeń. Cel i zakres pracy sformułowany bez zarzutu. Na równie dobrym poziomie edytorskim napisane są rozdziały dotyczące wyników badań, jak i ich opis. Na szczególne podkreślenie zasługuje umiejętne połączenie żmudnych eksperymentów syntezy związków, ich oczyszczania i charakterystyki fizykochemicznej oraz ocena ich aktywności biologicznej w dwóch systemach komórkowych polegających na ocenie cytotoksyczności badanych związków wobec linii nowotworowej (Jurkat) oraz supresji proliferacji limfocytów ludzkich. W efekcie swoich prac doktorant uzyskał szereg związków o podwyższonej aktywności w stosunku do związków wyjściowych: adenozyiny i MPA. Wśród nich na szczególną uwagę zasługują analogi oznaczone jako 99e i 100e oraz 100a wykazujące niższą cytotoksyczność w stosunku do związku wyjściowego, a jednocześnie w większym stopniu ograniczające proliferację limfocytów.

Doktorant w niniejszym rozdziale wykazał, że posiada umiejętność krytycznej analizy otrzymanych wyników, a także ich prezentacji w sposób syntetyczny. W tym kontekście na szczególną uwagę zasługuje rysunek 3, w którym przedstawił zależności pomiędzy długością łącznika aminokwasowego a wartością cytotoksyczności, z której jasno wynika, że właśnie oddalenie obu tworzących koniugat cząsteczek obniża efekt toksyczny. Tu drobna uwaga, na wspomnianym rysunku brakuje jednostek wartości cytotoksyczności.

W opisie eksperymentów pojawiają się drobne błędy edytorskie (znak iks zamiast symbolu mnożenia, strona 94 – linii komórkowej zamiast liniiii, 1200 obr/min 4 min brakuje słowa przez). Miejscami pojawia się terminologia typowa dla slangu laboratoryjnego, jak na przykład cytat: „inkubowałem w cieplarni w pożywce” (str 59).

Prosiłbym Doktoranta o porównanie odczynników sprzęgających EDCI oraz DCC, a także próbę odpowiedzi na pytanie dlaczego stosowanie tego pierwszego środka skutkowało najwyższymi wydajnościami tworzenia wiązania amidowego?

Problematyczna dla oceniającego jest również interpretacja wykresów nr 1 i 2 gdyż w przedstawionej formie są one mało czytelne. Brak wartości odchylenie standardowego/błędu pomiarowego prawdopodobnie wskazuje że, prezentowane krzywe są efektem tylko jednego pomiaru, co samo w sobie stanowi błąd metodyczny. Poza tym przy interpretacji tego typu krzywych powinno stosować się określony model statystyczny (dopasowania) i wyliczyć dla takich krzywych zaniku czas półtrwania. W dużej mierze ułatwiłoby to porównanie trwałości

badanych związków. Termin „trawione” (str. 74) jest dużą nadinterpretacją w świetle faktu, iż nie znamy mechanizmu, który prowadzi do obniżenia badanych związków w pożywce.

Powyższe drobne mankamenty nie zmieniają mojej wysokiej oceny przedstawionej rozprawy powstałej na styku dwóch znacznie oddalonych od siebie dziedzin nauki: chemii organicznej i biologii komórkowej. Autor rozprawy prawidłowo analizuje i interpretuje dane eksperymentalne. Udowadnia tym samym, że posiada kwalifikacje pozwalające na prowadzenie dalszej pracy naukowej. Potwierdza to dodatkowo dorobek naukowy Doktoranta, który według bazy *Web of Science* obejmuje cztery pozycje z listy JCR. Stwierdzam z całym przekonaniem, że recenzowana rozprawa doktorska mgr inż. Michała Prejsa spełnia ustawowe (Ustawa z dnia 18 marca 2011 r.– Prawo o Szkolnictwie Wyższym, ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki oraz o zmianie niektórych innych ustaw) i zwyczajowe wymagania stawiane pracom doktorskim i stawiam wniosek o jej przyjęcie i dopuszczenie Kandydata do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Adam Len