



Zakład Chemii Bioorganicznej, Wydział
Chemiczny
Politechnika Wroclawska
Wybrzeże Wyspiańskiego 27
50-370 Wrocław
Prof. Paweł Kafarski
e-mail: pawel.kafarski@pwr.edu.pl



Wrocław 12.08.2017

**Recenzja pracy doktorskiej Pana mgr inż. Andrzej SKWARECKIEGO
„Synteza koniugatów parasoli molekularnych ze związkami o
udowodnionej aktywności przeciwgrzybiczej”**

Praca mgra inż. Andrzeja Skwareckiego to przykład bardzo solidnej pracy z zakresu chemii medycznej. Stanowi ona fragment badań prowadzonych przez grupę prof. Marii J. Milewskiej dotyczących poszukiwań efektywnych leków przeciwgrzybiczych i ich form użytkowych. Doktorant postawił sobie za zadanie syntezę tzw. „parasoli molekularnych”, związków przenoszących leki przez błony komórkowe według dość niezwykłego mechanizmu działania. Mimo, że synteza takich parasoli jest dość dobrze opisana, to sama chemia prowadząca do ich otrzymania, jak i konstrukcja koniugatów określonych leków z tymi formami nośnikowymi ciągle stanowi wyzwanie. Badania prowadzone w ramach pracy doktorskiej dotyczyły projektowania, syntezy i ewaluacji koniugatów dwóch leków przeciwgrzybiczych – *cis*-pentacyliny i kwasu (*S*)-*N*^β-(4-metoksyfumaroilo)-2,3-diaminopropanowego (FMDP) z różnego rodzaju parasolami molekularnymi. Badania wpływu tych form transportowych na wzrost kilku szczepów grzybów patogennych pokazały, że związki te są praktycznie nieaktywne. Dlatego też zbadano jak zaprojektowane parasole molekularne przenoszą dwa klasyczne związki fluoryzujące przez błony komórkowe tych grzybów. Okazało się, że transport tych pochodnych jest zależny od struktury chemicznej markera fluoryzującego. Jak to często bywa, dokonana przez dyplomantkę koniugacja dwóch makrolidów polienowych – nystatyny i amfoterycyny B z cząsteczkami zaprojektowanymi i otrzymanymi przez mgra inż. Andrzeja Skwareckiego dało efekt oczekiwany gdyż koniugaty amfoterycyny B wykazują lepszą i bardziej selektywną aktywność. Wskazuje to na potrzebę podjęcia poszukiwania nowych koniugatów i przeprowadzenia bardziej szczegółowych badań mechanizmu transportu.

DZIEKANAT
Wydziału Chemicznego P.W.

17. 08. 2017

742

WPRZYJĘTO

Mimo, że końcowy wynik przeprowadzonych badań tylko w części można uznać za satysfakcjonujący, to sama chemia prowadząca do konstrukcji parasoli molekularnych i do otrzymania koniugatów jest bardzo ciekawa i stanowi rzeczywiste wyzwanie. Cząsteczki te bowiem są po prostu piękne. Wydaje mi się, że badania konformacji tych związków w różnych rozpuszczalnikach mogłyby rzucić nieco światła na ich zdolności transportowe, a przy tym sprawić dużą frajdę badaczowi.

Wykonanie badań opisanych w dysertacji Pana mgr inż. Andrzeja Skwareckiego wymagało pracowitości, kreatywności i dobrej znajomości technik chemii organicznej. Szczególnie podobały mi się syntezy systemów wykorzystujących łączniki typu „*tetramethyl lock*”. Pracę tą zaliczam do najciekawszych jakie przyszło mi recenzować w ostatnich latach. Co więcej jest ona bardzo dobrze napisana co powoduje, że czyta się ją z przyjemnością. Szczególnie podobał mi się wstęp napisany ze znanstwem i świetnie wprowadzający czytelnika w teatykę badań prezentowanych w pracy. Wartym pochwalenia jest także rozdział zatytułowany „*Posumowanie i wnioski końcowe*”. Co się rzadko zdarza w pracach doktorskich są tam prawdziwe wnioski.

Warto też zwrócić uwagę na stronę graficzną i edytorską pracy - jest ona wprost wzorowa, co nie oznacza, że bezbłędna. Oto kilka małych błędów edytorskich jakie znalazłem:

- na str. 53 koniugatu z amfoterycyną B powinny mieć numery **68-73**, a nie **69-73**;
- protestuję przeciw nazywaniu związku chemicznego „*indywiduum fluorescencyjnym*” (str.54);
- ostatnie zadanie na stronie 55 jest opisem oczywistego procesu jaki niesie aktywność badawcza i jest niepotrzebne;
- powinno się pisać „za pomocą” (rzeczy, urządzeń, reagenta) a nie „przy pomocy”, bo to ostatnie dotyczy ludzi (str. 57 i 66); podobna uwaga dotyczy liczby reakcji ubocznych (a nie ilości) – patrz str. 69-70;
- jak się nie udało otrzymać konkretnego łącznika to nie ma co kontynuować badań, więc ostatnie zdanie w paragrafie 5.3. (str. 63) nie jest potrzebne.

To są naprawdę drobiazgi i wymieniłem je aby pokazać, że uważnie przeczytałem pracę doktorską Pana mgr inż. Andrzeja Skwareckiego. Oczywiście w żadnej mierze nie wpływają one na moja wysoką ocenę tej pracy. Praca Pana mgr inż. Andrzeja Skwareckiego nie przyniosła spektakularnego sukcesu w postaci ulepszonych efektywnych kandydatów na nowe leki przeciwrzybiczne, a więc wyniki tych badań są trudne do opublikowania. Myślę, że dlatego jest on współautorem tylko jednej pracy, która ma charakter monograficzny (przeglądowy). Sadzę też, że wyniki uzyskane w ramach pracy – w szczególności te dotyczące amfoterycyny B, niosą potencjał publikacyjny

Reasumując, stwierdzam, że przyszło mi recenzować bardzo ciekawą pracę doktorską z zakresu chemii medycznej. Spełnia ona warunki zarówno ustawowe jak i zwyczajowe jakie stawia się pracom doktorskim i dlatego wnoszę do Wysokiej Rady Chemicznej Politechniki Gdańskiej o dopuszczenie Jej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

A handwritten signature in blue ink, consisting of several overlapping, fluid strokes that form a stylized, somewhat abstract representation of a name.