



Zakład Chemii Bioorganicznej, Wydział Chemiczny  
Politechnika Wrocławska  
Wybrzeże Wyspiańskiego 27  
50-370 Wrocław  
Prof. Paweł Kafarski  
e-mail: [pawel.kafarski@pwr.edu.pl](mailto:pawel.kafarski@pwr.edu.pl)  
web: <http://bioorganic.ch.pwr.wroc.pl>



Wrocław 31.10.2018

### Recenzja pracy doktorskiej Pani mgr inż. Agnieszki SIEBERT

#### *„Synteza nowych aminokwasowych i peptydowych analogów kwasu mykofenolowego oraz ich aktywność biologiczna i mikrobiologiczna”*

Pani mgr inż. Agnieszka Siebert pracę doktorską wykonała pod opieką Pana prof. dr hab. inż. Janusza Rachonia i Pana dr inż. Grzegorza Cholewińskiego, na Wydziale Chemicznym Politechniki Gdańskiej. Badania opisane w pracy dobrze lokują się w nowocześnie pojmowanej chemii medycznej, a jej wyniki, choć nie są w pełni satysfakcjonujące, mają bez wątpienia znaczenie stanowiąc bazę dla dalszych modyfikacji znanego immunosupresanta - kwasu mykolowego.

Podstawowym zadaniem, jakie postawiła sobie Doktorantka była synteza pochodnych kwasu mykolowego, które mogłyby przenosić (transportować) ten kwas do komórek nowotworowych, chronić ten kwas przed metabolizowaniem w płynach ustrojowych lub spowodować, że uwalniałyby się on powoli w układzie krwionośnym. Długoletnią tradycją Wydziału Chemicznego Politechniki Gdańskiej jest przyłączanie aminokwasów lub peptydów do substancji fizjologicznie aktywnej. Peptydy te zazwyczaj pełnią takie funkcje jak założyła Doktorantka, zatem Jej wybór jest w pełni uzasadniony.

Pierwszą serią związków, jakie otrzymała Doktorantka były produkty kondensacji kwasu mykolowego z estrami aminokwasów, a po usunięciu reszt estrowych - aminokwasy acylowane tym kwasem. Następnie, opracowaną metodę syntezy zastosowała Ona do acylowania tuftsyny i retro-tuftsyny kwasem mykolowym. Wybór tuftsyn Pani dr Agnieszka Siebert uzasadnia w paragrafie „Wstęp” tym, że peptydy te również działają, jako immunomodulatory wykazując dodatkowo wieloraką aktywność fizjologiczną. Dzisiaj taka metoda kojarzenia dwóch substancji aktywnych fizjologicznie jest dość popularna. Synteza peptydów wygląda nieskomplikowanie, jednak zazwyczaj wymaga optymalizacji, a w szczególności odpowiedniego doboru metody tworzenia wiązania peptydowego, czym Autorka się zajęła. W efekcie tych badań otrzymała Ona dwie małe biblioteki pochodnych amidowych kwasu mykolowego liczące odpowiednio 13 (dla kwasu mykolowego acylowanego aminokwasami) i 14 (pochodnych tuftsyn) związków.

Otrzymane związki były badane, jako immunomodulatory i środki przeciwnowotworowe. Te wstępne badania przeprowadzono na liniach komórkowych i wydaje się, że najbardziej obiecujący immunomodulator powinien

DZIEKANAT WYDZIAŁU CHEMICZNEGO P.G.  
wpięnięto dnia 05. LIS 2018  
l. dz. 1079



Dziekan ds. Nauki  
Prof. dr hab. inż. Agata Kót-Wasik,  
prof. zw. PG  
WYDZIAŁ CHEMICZNY

być zbadany dodatkowo stosując bardziej zaawansowane modele. Chyba niespodziewanie, kilka ze związków wykazało interesujące właściwości przeciwbakteryjne. Podsumowując, można stwierdzić, że praca doktorska Pani mgr inż. Agnieszki Siebert nie zakończyła się może spektakularnym sukcesem, ale jest przykładem solidnej i rzetelnej rozprawy z zakresu chemii medycznej, a otrzymane związki aktywne mogą stanowić substancje wiodące dla dalszych badań. To typowy wynik otrzymywany w pracach doktorskich z zakresu chemii medycznej.

Praca poprzedzona jest dobrze napisanym przeglądem literatury, który stanowi blisko 40% objętości pracy – ten udział to nieco ponad standard w pracach doktorskich. Wstęp ten napisany jest bardzo dobrze i odpowiednio wprowadza czytelnika w zakres prowadzonych przez Doktorantkę badań. Pozostałe części rozprawy są również napisane dobrze, a szczególnie pozytywne wrażenie robi część eksperymentalna pracy – jest dokładna i szczegółowa. Martwi brak wniosków, chociaż rolę taką pełnią, w pewnym stopniu, dwa ostatnie akapity rozdziału zatytułowanego „Podsumowanie”.

Chciałbym też pochwalić stronę redakcyjną i estetyczną pracy doktorskiej, a liczba błędów edytorskich, jakie znalazłem jest standardowa dla prac doktorskich o tej objętości. Te o mniejszym znaczeniu znalazłem na stronach: 27, 31, 35, 38, 40 (dwukrotnie), 41, 42, 44 (dwa), 45, 54 (całe zdanie), 55, 56, 57 (rysunek), 74, 100, 101 i 139 - tradycyjnie pozostawiam Doktorantce trud ich znalezienia.

W zasadzie nie mam większych uwag krytycznych do przedstawionej pracy. Uwagi, które pozwolę sobie wymienić poniżej, w większości mają raczej charakter techniczny i proszę, aby Doktorantka nie próbowała takich poruszać odpowiadając na recenzję:

- „...*nukleofilowy atak siarki należącej do Cys331*...” jest bardzo niefortunnym sformułowaniem (str. 20);
- nie podoba mi się rysunek 3, bo nie pokazuje, z jakimi elementami struktury tworzone są wiązania wodorowe – czy tylko z wiązaniami peptydowymi tworzonymi przez wymienione aminokwasy?;
- związki **38** i **39** na schemacie 5 (str.24) nie są diastereomerami – coś jest nie tak z tymi wzorami;
- wirusa nie można zahamować, można zahamować jego rozwój albo proliferację (str.26);
- podobnie z enzymem – można zahamować jego aktywność (str.31) ;
- co Doktorantka rozumie przez selektywne wiązanie amidowe? (str.32);
- związek **77** jest źle skopiowany z publikacji (rysunek 17, str.34)
- mykofenolan nie powoduje infekcji grzybiczych, infekcje te są wynikiem obniżenia odporności (str. 36);
- tolerowanie leku jest cechą (a nie względem) osobniczą (str. 36);
- cytochrom P 450 raczej nie katalizuje reakcji acylowania glukozy (str. 38);
- zupełnie nie rozumiem o co chodzi w zdaniu: „Ze względu na wielokrotne przebadanie właściwości tuftsyny na organizm ludzki i zwierzęcy, postanowiono sprawdzić działanie tetrapeptydu na rybach (str. 40). Nawiasem mówiąc ryba to zwierzę;
- na stronie 50 pojawił się *O*-acylomoczek;
- po co są dwa identyczne schematy na str.63?;

- wyniki (oprócz wydajności) podawane są z przerażająco wysoką precyzją, ona nie ma sensu. Kiedyś na chemii uczono, co to są miejsca znaczące;
- i w końcu, czym Autorka tłumaczy, że niekiedy różnica między masami obliczonymi i zmierzonymi jest tak duża?

Zauważone uchybienia te nie mają żadnego wpływu na moją wysoką ocenę recenzowanej pracy doktorskiej Pani mgr inż. Agnieszki Siebert, ale mają też wskazać, że pracę przeczytałem uważnie - to dobra i ciekawa praca.

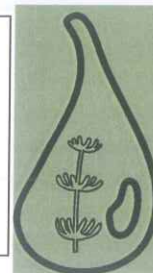
Podsumowując stwierdzam, że recenzowana przeze mnie praca spełnia wszystkie warunki, zarówno ustawowe jak i zwyczajowe, jakie stawia się pracom doktorskim i dlatego wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Chemicznego Politechniki Gdańskiej o dopuszczenie Pani mgr inż. Agnieszki Siebert do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Pani Agnieszka jest, co prawda, współautorką pięciu prac naukowych, ale są to publikacje przeglądowe (cztery) lub spoza zakresu pracy (jedna), zatem zgodnie z regulaminem Wydziału doktorat nie kwalifikuje się do wyróżnienia.







Zakład Chemii Bioorganicznej, Wydział Chemiczny  
Politechnika Wrocławska  
Wybrzeże Wyspiańskiego 27  
50-370 Wrocław  
Prof. Paweł Kafarski  
e-mail: [pawel.kafarski@pwr.edu.pl](mailto:pawel.kafarski@pwr.edu.pl)  
web: <http://bioorganic.ch.pwr.wroc.pl>



Wrocław 13.11.2018

Pani  
Prof. dr hab. inż. Agata Kot-Wasik  
Prodziekan  
Wydziału Chemicznego  
Politechniki Gdańskiej  
ul. G. Narutowicza 11/12  
80-233 Gdańsk

Szanowna Pani Dziekan,

Pisząc recenzję pracy doktorskiej Pani Agnieszki Siebert „*Synteza nowych aminokwasowych i peptydowych analogów kwasu mykofenolowego oraz ich aktywność biologiczna i mikrobiologiczna*” nie wnioskowałem o jej wyróżnienie gdyż w spisie osiągnięć zamieszczonych w tej pracy nie znalazłem publikacji dotyczących badań dokonanych w jej ramach. Ostatnio przeglądając bazy danych natknąłem się przypadkowo na jedną taką pracę, wobec czego postanowiłem sprawdzić ten stan dokładniej. Znalazłem trzy prace, które można uznać za będące pokłosiem doktoratu (nieumieszczone w spisie załączonym do pracy doktorskiej). Są to:

- 1./ **A. Siebert**, M. Wysocka, B. Krawczyk, G. Cholewiński, J. Rachoń, Synthesis and antimicrobial activity of amino acid and peptide derivatives of mycophenolic acid. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *143*, 646-655 (IF=4,816);
- 2./ G. Cholewiński, M. Małachowska - Ugarte, **A. Siebert**, M. Prejs, K. Dzierzbicka, Modifications of total synthesis of mycophenolic acid. *Curr. Chem. Lett.* **2018**, *7*, 9-16 (bez IF, lista B Ministerstwa);
- 3./ **A. Siebert**, G. Cholewiński, D. Garwolińska, A. Olejnik, J. Rachoń, J. Chojnacki, The synthesis and structure of a potential immunosuppressant: N-mycophenoyl malonic acid dimethyl ester. *J. Mol. Struct.* **2018**, *1151*, 218-222 (IF=2,011)

Pozostałe pięć prac opublikowanych jest w porządnym czasopiśmie - *J. Enz. Inhib. Med. Chem.* (IF=3,638), dwukrotnie w *Curr. Med. Chem.* (3,519), oraz *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* (2,556), *Mini-Rev. Med Chem.* (2,645). Biorąc pod uwagę osiągnięcia publikacyjne, a także zakres i jakość badań opisanych w pracy doktorskiej, jestem przekonany, że Pani Agnieszce Siebert należy się wyróżnienie za doktorat.

Serdecznie pozdrawiam

WYDZIAŁ CHEMICZNY P.S.  
przyjęto dnia 15 LIS 2018  
dz. 7119

