

Gdańsk, 05.01.2023 r.

Prof. dr hab. Wojciech Kamysz
Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej
Wydział Farmaceutyczny
Gdański Uniwersytet Medyczny

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

pt. „Synteza i właściwości peptydowych dendronów i ich dimerów o strukturze „bola””

wykonanej przez mgr. Macieja Cieślaka

Chemia dendrymerów jest stosunkowo nową gałęzią nauki, a jej początki przypadają na koniec XX wieku. Jest to grupa związków charakteryzująca się specyficzną budową. W strukturze dendrymeru wyróżnia się rdzeń, warstwy zwane generacjami oraz część zakończoną grupami funkcyjnymi. Najważniejszą cechą opisującą tę grupę związków chemicznych jest ich poliwalentność, która w znacznym stopniu wpływa na sposób ich wykorzystywania jako substancji posiadających właściwości nośnikowe. Jedną z grup należących do tej klasy związków są dendrymery peptydowe. Ilość doniesień naukowych opisujących badania nad wykorzystaniem tych cząsteczek świadczy o wciąż rosnącej popularności i wysokim potencjale w rozwoju medycyny i farmacji. Wśród związków chemicznych o budowie dendrymerów peptydowych upatruje się kandydatów na leki, które będą charakteryzowały się dobrymi parametrami farmakokinetycznymi i farmakodynamicznymi oraz wysoką specyficnością, co jest istotne np. w przypadku terapii przeciwnowotworowych. Pomimo dużych nadziei związanych z projektowaniem dendrymerów peptydowych naukowcy podkreślają problemy związane z opracowaniem odpowiednich protokołów syntezy, zwłaszcza obejmujących otrzymanie na dużą skalę.

Praca doktorska mgr. Macieja Cieślaka została wykonana pod kierownictwem prof. dr hab. Zofii Lipkowskiej i składa się ze 164 stron. W swoim układzie, poza treścią rozprawy, zawiera streszczenie w języku polskim i angielskim, wykaz stosowanych skrótów i oznaczeń, kilkadziesiąt rycin oraz kilka tabel. Rozprawa posiada typowy układ, na który składa się: wstęp teoretyczny obejmujący przegląd literatury, opis hipotezy badawczej i przyjętego celu pracy, część eksperymentalna dotycząca syntezy oraz badań biologicznych i fizykochemicznych, podsumowanie i wnioski oraz spis wykorzystanej literatury.

Część teoretyczna dysertacji stanowi dokładny opis podjętego tematu. Pan Magister Maciej Cieślak zapoznaje czytelnika z zagadnieniami opisując krótką historię powstania chemii dendrymerów. W przystępny sposób przedstawiona została budowa tych związków, ich potencjalne zastosowanie oraz problemy, które towarzyszą naukowcom pracującym przy projektowaniu i otrzymywaniu związków o budowie dendrymerów. Autor dużo uwagi poświęcił metodom syntezy oraz specyficznej grupie dendrymerów jaką są dendrymery peptydowe stanowiące temat pracy badawczej. Już w części teoretycznej Pan Magister Maciej Cieślak podkreśla prymat zastosowań praktycznych dendrymerów peptydowych podając konkretne przykłady, jak np. polianionowy dendrymer SPL7013, który przeszedł etap badań przedklinicznych i aktualnie stosowany jest klinicznie w zapobieganiu zakażeniom HIV i HSV przenoszonych drogą płciową. Wspomniano także o potencjale przeciwdrobnoustrojowym oraz o możliwości modyfikacji dendrymerów peptydowych kwasami tłuszczowymi. Związki te skutecznie eliminowały bakterie gram-ujemne takie jak: *Pseudomonas aeruginosa* czy *Acinetobacter baumannii*. Autor dużo miejsca poświęca zastosowaniom dendrymerów w terapii nowotworów z ukierunkowaniem na choroby układu nerwowego, co zostaje wykorzystane w hipotezie badawczej i planowaniu części doświadczalnej pracy.

Cel pracy opiera się na założeniu, że dendrymery o strukturze „bola” mogą być wykorzystane w biomedycynie. Praca doktorska dotyczyła zaprojektowania metod syntezy peptydowych dendronów i dendrymerów o strukturze „bola” oraz wykonaniu doświadczeń badających ich właściwości fizykochemiczne i oddziaływania z komórkami nerwowymi:

zdrowymi i zmienionymi chorobowo. Uwzględnione zostały także badania biologiczne ukierunkowane na choroby neurodegeneracyjne i nowotworowe układu nerwowego (glejak).

Część doświadczalna jest dość obszernie opisana i mieści się na ponad 40 stronach. Składa się z 2 części badań własnych, gdzie jedna z nich poświęcona jest strategiom syntezy zasadowych dendrymerów peptydowych, a druga syntezie dendrymerów typu „bola” w roztworze. Opisane są także badania biologiczne i fizykochemiczne. Na podkreślenie zasługuje fakt ambitnego podejścia do warsztatu związanego z otrzymywaniem związków.

Doktorant wykonał z sukcesem kilkadziesiąt syntez. Zaprojektowanie oraz przeprowadzenie doświadczeń oceniam jako prawidłowe. Doktorant niewątpliwie wykonał olbrzymią pracę.

Zastrzeżenia moje budzi jednak opis fragmentów dotyczących wykorzystania techniki HPLC. Dostrzegam brak podania warunków analiz i oczyszczania oraz wykazu stosowanych kolumn. W opisach procedur oczyszczania pojawił się błąd, który Doktorant powielił we wszystkich sprawozdaniach. Oczyszczanie na kolumnie preparatywnej o średnicy ponad 20 mm należy oczywiście prowadzić w przepływie fazy ruchomej, co najmniej 30 ml/min (w rozprawie podany jest przepływ zaledwie 3 ml/min). W części opisującej doświadczenia zauważyłem bardzo nieliczne błędy językowe oraz kolokwializmy (np. 20% piperydyna, solanka). Nie wpływają one w najmniejszym stopniu na bardzo wysoki poziom tej części rozprawy. Należy tutaj zaznaczyć, że Doktorant nabył bardzo dobry warsztat związany z syntezą peptydów (wykonywał je w ramach pracy magisterskiej na Uniwersytecie Gdańskim), a potem umiejętnie wykorzystał to doświadczenie. Lekkość opisywania części eksperymentalnej oraz poprawne mianownictwo to potwierdzają.

W trakcie czytania przedłożonej mi do recenzji rozprawy nasunęły mi się pytania, o których chciałbym porozmawiać z Doktorantem podczas publicznej obrony pracy doktorskiej.

1. Czy Doktorant rozważał wykorzystanie modelowania molekularnego w projektowaniu związków?

2. W jakim zakresie można wykorzystać syntezę na nośniku stałym w syntezie dendrymerów?
3. Prawie w każdym otrzymanym związku obecna jest reszta fenyloalaniny. Czy był to celowy zabieg?

Dorobek publikacyjny Pana Magistra Macieja Cieślaka jest odpowiedni. Składają się na niego dwie publikacje z listy JCR i dwie publikacje o zasięgu krajowym. Jest również współautorem zgłoszenia patentowego. Mimo niezbyt dużej liczby publikacji Doktorant wykazywał się dużą aktywnością w prezentowaniu swoich badań. Jest współtwórcą 16 komunikatów, które prezentowane były na konferencjach polskich i międzynarodowych. Na uwagę zasługuje udział Pana Magistra Macieja Cieślaka w realizacji projektu Opus 10 przyznanego przez Narodowe Centrum Nauki, pt. „Projektowanie i synteza pH-lub redox-czułych dimerycznych dendronów jako nanonarzędzia do transportu siRNA lub leków do komórek glejaka”, którego częścią była niniejsza praca doktorska.

Biorąc pod uwagę zaangażowanie Doktoranta w odpowiednie wprowadzenie czytelnika w podjęty temat oraz dużą ilość pracy, jaką należało wykonać, aby zbadać postawioną hipotezę i cel pracy, pozytywnie oceniam przedłożoną mi do recenzji rozprawę doktorską Pana Magistra Macieja Cieślaka. Otrzymane wyniki badań z pewnością wzbogacają wiedzę z zakresu otrzymywania i możliwości zastosowania związków o charakterze dendrymerów. Biorąc pod uwagę powyższe, stwierdzam, że niniejsza rozprawa doktorska przygotowana przez Pana Magistra Macieja Cieślaka spełnia wszystkie wymogi określone w art. 190 ust. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 r. poz 85 z późn. zm) oraz „Zasady postępowania w sprawie nadawania stopnia doktora w Instytucie Chemii Organicznej PAN” (Uchwała Rady Naukowej IChO PAN nr 206RN/18 z dnia 26 kwietnia 2019 r.)

W związku z tym, wnoszę do Rady Naukowej Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk o dopuszczenie mgr. Macieja Cieślaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Wojciech Kamysz