
**Zakład Chemii Surowców Kosmetycznych
Katedra Kosmetologii
Wydział Farmaceutyczny,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi**

Prof. dr hab. n. farm. Elżbieta Budzisz (elzbieta.budzisz@umed.lodz.pl)

Łódź, dn. 21.03.2017 r.

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

zatytułowanej

**„Zastosowanie chemometrycznej analizy danych retencji chromatograficznej
i modelowania molekularnego do oceny aktywności biologicznej związków
przeciwnowotworowych”**

złożonej przez mgr Paulinę Szatkowską-Wandas Wysokiej Radzie Wydziału Farmaceutycznego Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu w celu uzyskania stopnia naukowego doktora nauk farmaceutycznych. Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska stanowi zbiór trzech prac eksperymentalnych z listy filadelfijskiej o łącznym współczynniku oddziaływań $IF=3,45$ i 60 punktach ministerialnych. Obszarem zainteresowań Pani Magister ujętych w formie niniejszej rozprawy jest opracowanie w oparciu o metody chemometryczne i komputerowe modelu ułatwiającego poszukiwanie związków o aktywności przeciwnowotworowej. Praca wpisuje się w badania od wielu lat prowadzone przez promotora niniejszej pracy dr hab. n. farm. Marcina Kobę, który od wielu lat z powodzeniem rozwija tę tematykę. Dysertacja napisana jest z dużą dbałością o stronę merytoryczną rozprawy, ale również o poprawny język i formę.

Choroby nowotworowe stanowią drugą co do liczby przyczyn śmierci pacjentów po chorobach układu krążenia. Metody leczenia to głównie chirurgia onkologiczna, radioterapia i chemoterapia, szczególnie chemioterapia skojarzona. Niestety częste poważne skutki uboczne chemioterapii jak również pojawiająca się lekooporność skłania naukowców i lekarzy do poszukiwania nowych związków o aktywności antynowotworowej. Poszukiwanie takich związków może przebiegać w dwóch kierunkach. Pierwszy polega na modyfikacji

znanych struktur w celu uzyskania poprawy parametrów fizyko-chemicznych i biologicznych. Drugi kierunek polega na syntezie nowych dotychczas nie opisanych związków i badaniu ich aktywności biologicznej. Niezależnie od sposobu poszukiwania nowych terapeutyków dużym problemem jest kosztochłonność i czasochłonność a końcowy efekt nie zawsze jest zgodny z naszymi oczekiwaniami.

Cykl trzech monotematycznych publikacji wchodzących w skład dysertacji dotyczy ważnego zagadnienia jakim jest zbadanie wpływu parametrów strukturalnych, retencji chromatograficznej na aktywność przeciwnowotworową pochodnych akrydyny zawierających dodatkowo pierścieni imidazolowy i triazolowy. Analizą objęto również leki przeciwnowotworowe stosowane w ostatnich latach w leczeniu nowotworów, wybrane na podstawie przeglądu literatury. Akrydyny to ważna grupa związków o aktywności przeciwnowotworowej. Z racji ich zdolności do wiązania się z DNA, działania jako inhibitory replikacji, topoizomerazy czy telomerazy, stanowią wdzięczny obiekt do badań. Celem niniejszej dysertacji było zaproponowanie wygodnego narzędzia pozwalającego w łatwy sposób opisać szereg właściwości związków cytotoksycznych na podstawie danych uzyskanych z badań eksperymentalnych i obliczeniowych. Pani Szatkowska-Wandas zastosowała połączone metodologie QSAR (ilościowa zależność struktura-aktywność) oraz QSRR – (ilościowa zależność struktura-retencja). Część eksperymentalna pracy dotyczyła wyznaczenia parametrów retencji na podstawie metod chromatograficznych z wykorzystaniem odwróconego układu faz, jak i oddziaływań hydrofilowych (HILIC).

Autorka postawiła sobie cel, który z rozsądkiem i konsekwentnie zrealizowała w pięciu etapach. Zaproponowanie etapów pracy pozwoliło na uporządkowanie badań, zarówno tych eksperymentalnych jak i obliczeniowych. Założony cel został zrealizowany dzięki wykorzystaniu metody chemometrycznej jaką jest wieloraka regresja liniowa (MLR). Zastosowanie parametrów retencyjnych i modelowania molekularnego było możliwe dzięki wykorzystaniu algorytmów statystycznych i programów komputerowych. Wyznaczone modele dyskrytorowe tworzące model matematyczny pozwalają na przewidywanie zdolności akrydonów do fizykochemicznego oddziaływania z helisą DNA, zdolności do tworzenia wiązań sieciujących czy efektów cytotoksycznych leków z różniących się zarówno budową jak i mechanizmem działania. Interpretacji uzyskanych wyników Doktorantka dokonała w rozdziale Dyskusja. Przedstawione w publikacjach rezultaty wskazują, że istnieje możliwość przewidzenia aktywności biologicznej na podstawie parametrów lipofilowości. Podejście to pozwala na dalsze ograniczenia analiz chromatograficznych a więc na obniżenie kosztów badań. Dyskusja wyników świadczy o dobrej znajomości tematyki badań, świetnym

przygotowaniu do pracy będącej przedmiotem rozprawy ale również o umiejętności rzeczowej i nie pozbawionej krytycyzmu oceny własnych wyników.

Na podstawie wyników obszernych badań Doktorantka sformułowała poprawne wnioski podsumowujące najważniejsze osiągnięcia odpowiadające założonemu celowi pracy. W pełni uzasadnione wnioski świadczą o kompetencji Doktorantki jak również nowatorskim podejściu do poszukiwania związków o aktywności cytotoksycznej.

Podjęcie przez Doktorantkę niniejszej tematyki badawczej uważam za niezwykle istotne w odniesieniu do rozwoju nauk farmaceutycznych. Natomiast połączenie dwóch strategii QSAR i QSRR uważam za nowatorskie, pozwalające ograniczyć kosztochłonność badań eksperymentalnych. Należy podkreślić, że zaproponowana grupa związków nie była dotychczas przedmiotem tego rodzaju badań.

Jako recenzentowi nasunęły mi się dwa pytania, na które Autorka powinna odpowiedzieć.

1. Jakie przesłanki przemawiały za wyborem jako obiektu badań pochodnych akrydonu? Czy znane są Pani związki, z badanej grupy, jako leki lub znajdujące się w badaniach klinicznych?
2. Jak Pani sądzi, które parametry mają równie istotny wpływ na efekt biologiczny związków? Lipofilowość, którą Pani wyznaczała metodami chromatograficznymi nie jest jedynym istotnym parametrem wykorzystywanym w modelowaniu molekularnym.

Magister Paulina Szatkowska-Wandas jest współautorką 6 publikacji według sieci Web of science, w których w pięciu jest pierwszym autorem. Jej całkowity dorobek naukowy to IF=7,649 i 140 punktów KBN/MNiSzW. Wyniki prac były również prezentowane na wielu konferencjach krajowych.

Cytowane przez Doktorantkę piśmiennictwo naukowe w większości anglojęzyczne zostało dobrze tematycznie wybrane. Rozprawa doktorska jest zakończona streszczeniem w języku polskim i angielskim.

Zgodnie z wymogami formalnymi Pani Magister przedłożyła oświadczenia wszystkich współautorów o ich wkładzie w realizację poszczególnych prac.

Na zakończenie chcę podkreślić, że po zapoznaniu się z przedstawioną mi do recenzji dysertacją należy zauważyć, że Autorka wykazała się bardzo dobrą znajomością tematyki i umiejętnością posługiwania się nowoczesnymi metodami chemii obliczeniowej, pozwalającej na ograniczenie drogich badań eksperymentalnych.

Reasumując, stwierdzam, że przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska w pełni spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim zawarte w art. 13 Ustawy z dnia 14.03.2003 r. (Dz.U. 2003 r. numer 65, poz. 595 z późniejszymi zmianami) o tytułach i stopniach naukowych i wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu o dopuszczenie mgr Paulinę Szatkowską-Wandas do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku



Prof. dr hab. n. farm. Elżbieta Budzisz

Katedra Kosmetologii
Zakład Chemii Surowców Kosmetycznych
90-151 Łódź ul. Muszyńskiego 1
tel. (042) 272 55 95
e-mail: elzbieta.budzisz@umed.lodz.pl