



Wrocław, 2014-08-04

Prof. Henryk KOZŁOWSKI, CSci. CChem., FRSC
Wydział Chemii, Uniwersytet Wrocławski
F. Joliot-Curie 14,
50-383 Wrocław
tel., fax +48-71-3757251
Email : henryk.kozlowski@chem.uni.wroc.pl

**OPINIA O ROZPRAWIE DOKTORSKIEJ MGR ANDRZEJA ŁAZARENKOWA
„SYNTEZA, ANALIZA SPEKTROSKOPOWA I AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNA
NOWYCH POCHODNYCH 3-FORMYLOCHROMONU I ZWIĄZKÓW
KOMPLEKSOWYCH Z JONAMI Cu(II).**

Pochodne benzopirenu to bardzo bogata i intensywnie badana grupa związków naturalnych o szerokim zastosowaniu w życiu codziennym. Wybór tej grupy związków do badań jest więc przedsięwzięciem dość ryzykownym jako, że zaistnienie wśród zajmujących się związkami benzopirenu jest niezwykle trudne.

W rozdziale 2 autor rozprawy próbuje nas przekonać, że otrzymanie nowych pochodnych hydrazonowych 3-formylochromonu może mieć znaczenie dla wzbogacenia wiedzy o tej grupie związków, a szczególnie ważne mogą być ich kompleksy z jonami Cu^{2+} . W zasadzie metoda, którą proponuje to klasyczna metoda „prób i błędów”, autor chce otrzymać szereg analogów istniejących związków o określonej aktywności biologicznej wierząc, że doprowadzi go to do nowej ważnej biologicznie grupy aktywnych biologicznie molekuł. Takie podejście do poszukiwania użytecznych związków chemicznych było wiele lat temu powszechnie stosowane np. przez chemików zajmujących się syntezą peptydów. Poszukując peptydów o określonej aktywności biologicznej syntezowali setki pochodnych peptydów o znanej aktywności biologicznej. Skutki takiego

podejścia nie były specjalnie owocne nawet przy użyciu tzw. chemii kombinatorycznej. Chemia kombinatoryczna przestała być marzeniem chemików mimo pewnych osiągnięć właśnie w chemii peptydów, bo otrzymywanie przypadkowych analogów związków aktywnych zwykle kończy się niepowodzeniem.

Fakt, że pochodne hydrazynowe benzopirenów stanowią „mało zbadaną grupę związków” nie jest dobrym uzasadnieniem, nawet jeżeli „naukowcy z całego świata” twierdzą że kompleksy Cu^{2+} pochodnych 3-formylochromonów wykazują lepszą aktywność niż same ligandy. Zwykle nikt nie bada aktywności samego metalu, a Cu^{2+} to bardzo aktywny biologicznie jon metalu. Myślę, że wybór analogów do syntezy ma większy sens jeżeli oparty jest na mechanizmach działania aktywnej grupy związków, które chcemy modyfikować.

Mgr Łazarenkow otrzymał 13 nowych pochodnych hydrazonowych 3-formylochromonów oraz 2 nowe związki kompleksowe z jonami Cu^{2+} . Dla otrzymanych związków zostały przeprowadzone badania biologiczne. Wykonano dużą ilość różnorodnych testów biologicznych co świadczy o dobrym rozeznaniu autora rozprawy w szeroko pojętych badaniach biologicznych. Trudno jest ocenić jego wkład w prowadzonych testach, ale niewątpliwie rozumie on ich ważność w badaniach aktywności biologicznej związków chemicznych. Jest to mocny argument za stwierdzeniem, że mgr Łazarenkow jest dobrze przygotowany do dalszych badań naukowych w swojej dziedzinie. W rozprawie doktorskiej zebranych jest bardzo dużo danych z różnych testów biologicznych, ale brak trochę próby dyskusji uogólniającej wyniki pracy. Stwierdzenie, że związek „a” jest aktywniejszy lub mniej aktywny niż związek „b” nie ma tak naprawdę większego sensu, ponieważ zawsze tak jest, że coś jest bardziej lub mniej aktywne. Gdyby natomiast powody większej lub mniejszej aktywności zostały wyjaśnione to byłby to dobry wkład w rozumienie konkretnego mechanizmu molekularnego.

Wyniki badań biologicznych doprowadziły autora rozprawy do wniosku, że otrzymane pochodne nie wykazują istotnej aktywności przeciwbakteryjnej, mimo przetestowania 9 szczepów.

Badania nad cytotoksycznością były bardziej optymistyczne. Wiele pochodnych wykazało widoczną aktywność dla pewnych linii komórek nowotworowych w tym również komórek opornych na działanie znanych leków przeciwnowotworowych np. adriamycyny.

Wykazano, że pewne pochodne mają również wpływ na angiogenezę i proliferację niektórych komórek objętych badaniami przedstawionymi w rozprawie doktorskiej.

Podsumowując można stwierdzić, że mgr Łazarekowi wykonał dużą pracę eksperymentalną, otrzymując szereg ważnych wyników, które mam nadzieję przyczynią się do lepszego poznania mechanizmów działania tej grupy związków i umożliwią dalsze badania oparte na dobrze przemyślanych modelach. Autor rozprawy poznał wiele ważnych technik badawczych i jest w stanie wykorzystać je w otrzymywaniu ważnych wyników chemicznych i biologicznych. Stawiam wniosek do Rady Wydziału o dopuszczenie mgr Łazarekowi do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

