

Ocena pracy doktorskiej pt.:

***NOWE HYBRYDY POCHODNYCH  
TETRAHYDROAKRYDYNY ORAZ  
CYKLOPENTACHINOLINY JAKO INHIBITORY  
ACETYLOCHOLINOESTERAZY O WIELOKIERUNKOWYM  
DZIAŁANIU***

wykonanej przez

**mgr Kamilę Czarnecką**

w Zakładzie Chemii Farmaceutycznej, Analizy Leków i Radiofarmacji

Katedry Chemii Farmaceutycznej

Wydziału Farmaceutycznego

Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Katedra i Zakład Chemii  
i Analizy Leków

Wydział Farmaceutyczny  
z Oddziałem Medycyny  
Laboratoryjnej  
w Sosnowcu

41-200 Sosnowiec,  
ul. Jagiellońska 4  
www.sum.edu.pl

Dr hab. n. farm  
Dorota Wrześniak  
dwrzesniok@sum.edu.pl  
tel.: (+48 32) 346 16 14

Proces starzenia się społeczeństw powoduje, iż częstość występowania zespołów otępiennych przyjmuje tendencje wzrostowe, a co za tym idzie problem odpowiedniej diagnostyki i terapii schorzeń wieku podeszłego nabiera ogromnego znaczenia.

Choroba Alzheimera, uznawana za najczęstszą przyczynę demencji - to choroba zwyrodnieniowa ośrodkowego układu nerwowego, charakteryzująca się i/postępującym deficytem funkcji poznawczych - zwłaszcza zaburzeniami pamięci, orientacji, koncentracji i uwagi oraz ii/zaburzeniami zachowania, takimi jak: zaburzenia nastroju, pobudzenie i niepokój psychoruchowy, zaburzenia snu, apatia, depresja i objawy psychiatryczne takie jak urojenia i omamy.

Pomimo dokonującego się postępu w badaniach nad podłożem choroby Alzheimera, nie znaleziono skutecznego leczenia przyczynowego tej choroby, a jej farmakoterapia stanowi niezwykle trudne zadanie.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska mgr Kamili Czarneckiej stanowi oryginalne opracowanie dotyczące poszukiwania nowych możliwości terapeutycznych, wykazujących możliwie jak największą skuteczność w minimalizowaniu skutków choroby Alzheimera, przy uwzględnieniu wieloczynnikowego charakteru tego schorzenia.

Podejmowany problem uważam za uzasadniony, istotny zarówno z punktu naukowego jak i znaczenia medycznego, który z uwagi na postępujący wzrost liczby pacjentów doświadczających chorób neurodegeneracyjnych, wzbudza z oczywistych względów zainteresowanie nie tylko klinicystów. Objawy i przebieg choroby Alzheimera są bowiem obciążeniem nie tylko dla samych pacjentów, ale również ich opiekunów, co stanowi bardzo ważny problem medyczny, społeczny i finansowy.

Tytuł dysertacji Doktorantki został prawidłowo sformułowany i w pełni odzwierciedla cel badań. Wybór tematu pracy doktorskiej uważam za trafny, zgodny z kierunkiem współczesnych badań naukowych i aktualnym stanem wiedzy. Tematyka ocenianej rozprawy wpisuje się w zakres badań, prowadzonych od wielu lat przez Pana Profesora dr hab. n. farm. Pawła Szymańskiego dotyczących syntezy nowych związków chemicznych o potencjalnych właściwościach farmakologicznych.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska Pani magister farmacji Kamili Czarneckiej obejmuje 80 stron tekstu wraz z piśmiennictwem. Tekst pracy podzielony jest dosyć oryginalnie, ale zawiera typowe dla opracowań naukowych rozdziały, z zachowaniem właściwych pomiędzy nimi proporcji. Dodatkowo w pracy zamieszczono wykaz skrótów stosowanych w tekście pracy, znacząco ułatwiający jej lekturę oraz spis rysunków, tabel i wykresów.

Omówione we Wstępie zagadnienia świadczą o dużej wiedzy i starannym przygotowaniu Pani mgr Kamili Czarneckiej do podjęcia badań, będących podstawą Jej pracy doktorskiej, a także stanowią dobre wprowadzenie do postawionego celu badań.

Celem naukowym przedstawionej do recenzji pracy doktorskiej było zaprojektowanie nowych wielofunkcyjnych ligandów, synteza oraz poznanie ich właściwości biologicznych w testach *in vitro*. Założony cel badań Doktorantka postanowiła zrealizować poprzez: i/ zaprojektowanie nowych hybryd, w sposób, który pozwoli zachować podstawowe działanie – hamujące cholinesterazę, a równocześnie uwidoczni dodatkowe właściwości biologiczne, ii/ otrzymanie na drodze syntezy chemicznej, oczyszczenie oraz potwierdzenie struktur chemicznych nowych związków za pomocą metod spektroskopowych,

iii/ przeprowadzenie analiz potwierdzających wielokierunkowe działanie otrzymanych pochodnych, oraz - i/ ocenę wpływu otrzymanych związków na żywotność wybranych linii komórkowych, ii/ wyjaśnienie mechanizmów oddziaływania otrzymanych pochodnych na cele biologiczne przy użyciu technik modelowania molekularnego.

Szczegółowy opis warunków syntezy i zastosowanych metod badawczych, wraz z wykazem stosowanych odczynników chemicznych Doktorantka zamieściła w rozdziale Materiały i metody. Przedstawione metody są co do zasady aktualne i adekwatne do rozwiązywanych problemów naukowych i w zdecydowanej większości nie budzą żadnych wątpliwości. Pojawiło się jednak kilka zagadnień, które w mojej opinii wymagają wyjaśnienia lub przedyskutowania:

i/ nie podano informacji czy otrzymane wyniki badań poddano analizie statystycznej, a jeśli tak to nie znalazłam informacji na temat zastosowanych w pracy metod analizy statystycznej;

ii/ w podrozdziale „Badanie przeżywalności komórek” wskazano, że „W celu określenia żywotności komórek wykorzystano linię komórkową ATCC CCL-185 (komórki nabłonkowe z ludzkiego raka płuc).” W mojej opinii koniecznym jest przedyskutowanie i wskazanie przesłanek, jakimi kierowano się podczas doboru tej linii komórkowej, w kontekście analizowanych związków i przewidywanego ich profilu farmakologicznego.

Kolejne części pracy, liczące łącznie 34 strony, poświęcone zostały opisowi oraz dyskusji wyników pracy doświadczalnej. Obejmują one dokładne schematy i opis etapów otrzymywania nowych pochodnych tetrahydroakrydyny oraz cyklopentachinoliny jak również szczegółową charakterystykę 28 nowych związków, na podstawie analizy widm.

W mojej opinii najistotniejszymi efektami prowadzonych badań było wykazanie, iż:

i/ hybrydy cyklopentachinoliny z kwasem 5,6-dichlorobenzoesowym o krótszym łańcuchu alifatycznym (2-6 atomów węgla) łączącym dwie grupy farmakoforowe są aktywniejsze w stosunku do acetylocholinoesterazy, natomiast o dłuższym łańcuchu alifatycznym (7-9 atomów węgla w łańcuchu) w stosunku do butyrylocholinoesterazy;

ii/ dwie z otrzymanych pochodnych o najwyższej aktywności biologicznej potwierdzonej metodą Ellmana, mają zdolność zapobiegania powstawania agregatów beta-amyloidu;

iii/ modelowanie molekularne w obszarze dokowania struktur do miejsca aktywnego potwierdziło powinowactwo związków do acetylocholinoesterazy i butyrylocholinoesterazy oraz pozwoliło na określenie oddziaływań pomiędzy otrzymanymi związkami a aminokwasami miejsca aktywnego.

Przeprowadzone badania pozwoliły Autorce na sformułowanie w pełni uzasadnionych wniosków, korespondujących z założonym celem pracy. Rozprawa doktorska została zakończona streszczeniem w języku polskim i angielskim.

Cytowane przez Doktorantkę 80 pozycji Piśmiennictwa naukowego odzwierciedla aktualny stan wiedzy w obrębie omawianego problemu. Piśmiennictwo zostało właściwie dobrane oraz poprawnie cytowane. Warto także podkreślić, iż Doktorantka jest Współautorką jednej z cytowanych w pracy publikacji. Ubolewam jednak, że pozostałe publikacje, w których Pani mgr Kamila Czarnecka jest współautorką i które bezpośrednio są związane z zagadnieniami poruszonymi w niniejszej pracy nie zostały ujęte w bibliografii.

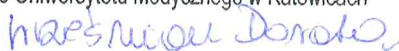
Reasumując, przedłożona do oceny rozprawa doktorska Pani mgr Kamili Czarneckiej włącza się w niezwykle istotny zarówno z punktu widzenia naukowego, medycznego jak i społecznego, nurt badań poświęconych poszukiwaniu potencjalnych rozwiązań terapeutycznych chorób neurodegeneracyjnych. Tło naukowo-farmakologiczno-medyczne omawianych zagadnień zostało przedstawione wyczerpująco, w oparciu o adekwatne i aktualne opracowania naukowe. Uzyskane przez Doktorantkę wyniki są oryginalne i zaprezentowane w rzetelny sposób. Autorka posługuje się fachowym słownictwem, co świadczy o dobrej orientacji w badanej dziedzinie. Z dużą satysfakcją pragnę też podkreślić, że treść pracy napisana jest starannie, zwięźle i utrzymana w logicznej sekwencji. Styl sformułowań jest poprawny naukowo, a tekst komunikatywny.

Jednocześnie, zważywszy na nowe elementy poznawcze, zawarte w ocenianej rozprawie, zastosowanie złożonego warsztatu metodycznego, a także potencjalne znaczenie praktyczne opisanych badań, proponuję wyróżnienie pracy.

Potwierdzeniem wysokiej wartości merytorycznej przedstawionej do recenzji dysertacji jest opublikowanie wyników badań, w formie oryginalnych prac, w czasopiśmie posiadającym znaczący współczynnik oddziaływania Impact Factor.

Pracę uważam za odpowiadającą wymogom stawianym rozprawom na stopień doktora nauk farmaceutycznych i wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, o jej przyjęcie i dopuszczenie Pani mgr Kamili Czarneckiej, do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

ADIUNKT  
Katedry i Zakładu Chemii i Analizy Leków  
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

  
dr hab. n. farm. Dorota Wrześniak