

**Ocena pracy doktorskiej mgr Anny Hartwich
pt. „Poszukiwanie biologicznie aktywnych azapurynowych analogów nukleotydów”**

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska została zrealizowana w Zakładzie Chemii Bioorganicznej Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, pod opieką naukową dr. hab. Iwony E. Głowackiej. Temat pracy doktorskiej mgr Anny Hartwich lokalizuje się na styku chemii organicznej i medycznej, a w praktyce sprowadza się do realizacji następujących celów częściowych: (i) opracowania procedury syntezy fosfonianów z ugrupowaniem 1,2,3-triazolo-pyrimidynowym, (ii) opracowania procedury syntezy pochodnych 1-deaza-8-azapuryny, (iii) opracowania procedury syntezy pochodnych 1-deazapuryny, (iv) opracowania procedury syntezy pochodnych 1-deazapuryn-8-onu, (v) określenia toksyczności oraz potencjału przeciwwirusowego, przeciwdrobnoustrojowego oraz cytostatycznego otrzymanych związków. Tak obszerny zakres badań wymagał dużej dyscypliny, którą dostrzegamy w konstrukcji pracy. Praca liczy aż 176 stron i towarzyszy jej 179 cytowań literaturowych. W tekście rozprawy znajdujemy 58 schematów reakcji, 3 tabele prezentujące wydajności reakcji i wygląd produktów oraz 7 rysunków, a jej tekst właściwy został podzielony na siedem rozdziałów: Wstęp, Część literaturową, Badania własne, Podsumowanie wyników, Wnioski, Część doświadczalną oraz Bibliografię. Całość rozprawy otwiera wykaz publikacji i doniesień konferencyjnych autorki, spełniający rolę informacyjną oraz wykaz najważniejszych skrótów użytych w pracy.

Zanim w dalszej części recenzji przejdę do komentowania poszczególnych rozdziałów rozprawy, chciałabym pokrótce wypowiedzieć się bardzo ogólnie na temat jej całości. Zarówno struktura rozprawy, jak i jej szata graficzna sprawia bardzo dobre wrażenie początkowe. Jest opatrzona bardzo licznymi, perfekcyjnie zaprojektowanymi pod względem technicznym rysunkami i schematami, co jest szczególnie istotne w rozprawach z zakresu syntezy organicznej. To, co odbieram jako pewną niedogodność przy czytaniu, to brak precyzyjnych podpisów pod rysunkami 2, 3, 5 i 6. Dla przykładu, cyt. *Rysunek 5. Przykłady aktywnych biologicznie 8-azapuryn oraz 8-azapurynowych analogów nukleotydów*. O jakim rodzaju aktywności biologicznej mowa? Wiem z własnego doświadczenia, że rozprawy doktorskie są często pobieżnie przeglądane w poszukiwaniu treści o ukierunkowanej tematyce badawczej. Jednoznaczność sformułowań ma wtedy kluczowe znaczenie.

Wstęp

Ten bardzo ważny z punktu widzenia „osadzenia problemu badawczego” fragment rozprawy uważam za bardzo dobry i wyczerpujący, tym bardziej, że z samego tytułu rozprawy trudno wnioskować o jakim typie aktywności biologicznej azapurynowych analogów nukleotydów będzie mowa. Jedyną moją wątpliwość budzi podpis zamieszczonym pod rysunkiem 6: *Przykłady analogów nukleoz(t)ydów o potencjalnej aktywności biologicznej*. Dlaczego potencjalnej skoro dowiedzionej?

Część literaturowa rozprawy

Treści naukowe zawarte w tym rozdziale są ściśle podporządkowane tematowi i celom rozprawy doktorskiej. Mamy więc przegląd literatury z zakresu metod syntezy oraz oceny potencjału biologicznego analogów 8-azapuryny, nukleozydów 8-azapurynowych, karbocyklicznych analogów 8-azanukleozydów oraz acyklicznych fosfonianowych analogów nukleozydów. Autorka opiera część przeglądową dysertacji na trafnym, bardzo bogatym zestawie odniesień literaturowych z lat 1958-2016, w ogólnej liczbie aż 60 pozycji. Tak szeroki przegląd literatury stanowi doskonały wstęp do części eksperymentalnej, a zarazem świadczy o umiejętnościach Doktorantki w zakresie doboru, krytycznej analizy i interpretacji danych literaturowych. Nie mam żadnych uwag do tego rozdziału rozprawy; został on zredagowany wyczerpująco i bardzo starannie. W moim odczuciu stanowi on równie wartościową część przedstawionej do oceny rozprawy jak kolejne rozdziały dedykowane własnym badaniom eksperymentalnym i w pełni zasługuje na oddzielne opublikowanie w postaci artykułu przeglądowego.

Część eksperymentalna rozprawy

Rozdział Badania własne rozpoczyna niezbyt szczęśliwie zredagowany podrozdział Plan pracy i założenia projektu, a szkoda, bo to przecież jedna z najważniejszych części dysertacji doktorskiej. W pierwszym zdaniu rozdziału czytamy bowiem, cyt. *Głównym celem pracy była synteza odpowiednio sfunkcjonalizowanych acyklicznych analogów nukleotydów, w których modyfikowana była zarówno nukleozasada jak i łańcuch alifatyczny*. W kontekście wnikliwej lektury rozprawy, z tak zdefiniowanym celem głównym w pełni się zgadzam. Jednakże w kontekście tytułu rozprawy – *Poszukiwanie biologicznie aktywnych azapurynowych analogów nukleotydów* – z tak przyjętym założeniem nie sposób się zgodzić. I znów, plan pracy obejmuje *de facto* jedynie część syntetyczną, natomiast o naturze badań biologicznych nie dowiemy się niczego więcej poza lakonicznym stwierdzeniem, że – w istocie – zaplanowane zostały. Nie czytając dalszej części rozprawy, z tak przyjętej konstrukcji podrozdziału Plan pracy i założenia projektu bez trudności można było się domyślić, co Autorka w dalszej części dysertacji będzie starała się niejako „ukryć”. Mowa oczywiście o negatywnych wynikach testów biologicznych zaplanowanych w ramach rozprawy.

Z własnego doświadczenia wiem, że opublikowanie negatywnych wyników badań biologicznych, i to nawet tych opartych o solidne, racjonalne przesłanki, graniczy z cudem. Ale, w szczególności o porażkach – niestety – trzeba umieć pisać. Dość często w zaistniałych niekorzystnych okolicznościach badacze „przerecikują” uprzednio przyjęte hipotezy w taki sposób, by uwydatnić mocne strony projektu, zaś te – pozornie słabe – potraktować marginalnie. Czasem wychodzi to dobrze, a czasem

źle. W moim przekonaniu, na poziomie recenzowanej rozprawy doktorskiej, nie wyszło to zbyt szczęśliwie. Proszę mnie dobrze zrozumieć. Co do faktu, że część syntetyczna rozprawy stanowi jej bardzo mocną stronę nie mam cienia wątpliwości. Jednakże, na podstawie doskonale zredagowanej części literaturowej dysertacji dodatkowo wzmocnionej o bardzo trafny akapit końcowy podrozdziału Plan pracy i założenia projektu, miała Pani prawo, a nawet i obowiązek przyjąć hipotezę o potencjalnej aktywności przeciwdrobnoustrojowej, przeciwwirusowej i cytostatycznej otrzymanych analogów nukleotydów. Zresztą, czyż nie o aktywności biologicznej traktuje już sam tytuł rozprawy? Nie znajduję żadnego racjonalnego powodu dla celowego umniejszania wartości poznawczej zaplanowanych i wykonanych badań biologicznych, a w takim właśnie negatywnym świetle postrzegam zarówno konstrukcję podrozdziału Plan pracy i założenia projektu, jak i podrozdziału zatytułowanego Aktywność biologiczna. W moim przekonaniu ten drugi należało wzbogacić o krytyczną dyskusję typu struktura molekularna – aktywność biologiczna azapurynowych analogów nukleotydów, uwzględniając w niej opublikowane w tym zakresie wyniki prac badawczych dla ich cukrowych prekursorów. Kolejny spory fragment podrozdziału Aktywność biologiczna budzi wprowadzenie pojęcia aktywność przeciwnowotworowa. Wprawdzie nie jestem fachowcem od terminologii, ale czy użycie terminu aktywność przeciwnowotworowa w kontekście badań ujętych w rozprawie nie jest nieco na wyrost? Może należało pozostać przy terminologii aktywność cytotoksyczna? Tak na marginesie – co z toksycznością przebadanych związków? Nie odnalazłam w tekście rozprawy wyników badań zrealizowanych wobec niezainfekowanych linii komórkowych.

Podrozdziały 3.2-3.11 oraz rozdział Część doświadczalna nie odbiegają swą konstrukcją i zawartością od zwyczajowo przyjętych opisów prac eksperymentalnych z zakresu syntezy organicznej. W tej bardzo obszernej części dysertacji znajdziemy zarówno ogólne, jak i szczegółowe procedury syntetyczne, które zostały opracowane tak, by mogły być z powodzeniem odtworzone przez innych badaczy. Rezultaty z realizacji poszczególnych etapów nakreślonego celu syntetycznego rozprawy Autorka przejrzysto dokumentuje w postaci licznych schematów i tabel, co znakomicie ułatwia analizę Jej dokonań. Wartość poznawczą wyników prac eksperymentalnych oceniam bardzo wysoko. Wnoszą one nową wiedzę na temat skutecznych metod syntezy azapurynowych analogów nukleotydów. Nie mam żadnych zastrzeżeń natury merytorycznej do tej części rozprawy. Jedyna, aczkolwiek subiektywna, usterka jaką dostrzegłam tyczy się zamiennego używania wyrazów „otrzymywanie” i „synteza” w tytułach podrozdziałów 3.2-3.11. W moim odczuciu, zabieg zupełnie zbędny. Myślę, że jednolity układ byłby bardziej racjonalny i konsekwentny, wręcz bardziej naturalny.

Rozdział Część doświadczalna poprzedzają syntetycznie i zgrabnie ujęte Wnioski oraz Podsumowanie wyników. Dobór źródeł literaturowych (Bibliografia) i ich cytowanie też jest poprawne, więc nie mam uwag.

Wnioski końcowe

Całość rozprawy napisana jest językiem usytuowanym na poziomie dobrze skomponowanego dyskursu naukowego. Co prawda nie ustrzegła się Doktorantka drobnych błędów edytorskich, co jest rzeczą naturalną w pisemnej wypowiedzi tych rozmiarów, jednakże w moim odczuciu nie zasługiwały one na wzmiankę w zasadniczej części recenzji. Zaznaczałam je odręcznie w otrzymanym egzemplarzu rozprawy, który przekażę Autorce. Z całą mocą pragnę podkreślić, iż opiniowana rozprawa doktorska zasługuje na szczególne uznanie, bowiem świadczy zarówno o doskonałym przygotowaniu merytorycznym, jak i ogromnej biegłości warsztatowej Doktorantki. Dlatego też, w świetle wyżej przedstawionej, bardzo pozytywnej oceny całej rozprawy doktorskiej mgr Anny Hartwich, w tym wartości oryginalnych wyników o charakterze poznawczym stwierdzam, że oceniana rozprawa doktorska spełnia wszystkie wymagania Ustawy o Stopniach i Tytułach Naukowych, które są stawiane kandydatom ubiegającym się o stopień naukowy doktora. Stąd, z pełnym przekonaniem wnoszę do Rady Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie mgr Anny Hartwich do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ponadto, ze względu na bardzo wysoki poziom badań z zakresu syntezy organicznej zaprezentowany w rozprawie, w tym trudne do opracowania procedury syntetyczne wnoszę o wyróżnienie przedłożonej do oceny rozprawy doktorskiej stosowną nagrodą.

Janina Agota