

**Ocena pracy doktorskiej mgr Kingi Marii Kasperkiewicz
pt. „Nowe pochodne kumaryn o potencjalnej aktywności antykoagulacyjnej”**

Cel, założenia i konstrukcja dysertacji

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska, opracowana zgodnie z nowymi wytycznymi wynikającymi ze znowelizowanej ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003 r. z późniejszymi zmianami, została zrealizowana w Zakładzie Chemii Surowców Kosmetycznych UM w Łodzi, pod opieką merytoryczną promotora prof. dr hab. Elżbiety Budzisz oraz promotora pomocniczego dr. hab. Michała Błażeja Ponczka. Tekst właściwy rozprawy podzielony został na osiem rozdziałów, spośród których rozdział czwarty stanowi cykl trzech artykułów z lat 2016-2018 o łącznym współczynniku oddziaływania IF 7.812, wraz z krótkimi komentarzami.

Cel rozprawy doktorskiej mgr Kingi Marii Kasperkiewicz jasno przebiega z tytułu i jest dedykowany poszukiwaniu nowych pochodnych kumaryn o potencjalnej aktywności antykoagulacyjnej. Tak sformułowany cel dysertacji odpowiada rangą pracy doktorskiej, a w praktyce sprowadza się do postawienia ośmiu (ujętych w rozdziale III.) zadań badawczych, których realizacji Doktorantka jednoznacznie dowiodła w dwóch interdyscyplinarnych artykułach, opublikowanych na łamach czasopism o wysokiej światowej renomie; *Crystal Growth & Design* (IF 4.055) oraz *Pharmacological Reports* (IF 2.587). Należy w tym miejscu podkreślić, iż mgr Kinga Maria Kasperkiewicz jest pierwszym autorem wyżej wspomnianych oryginalnych publikacji, podobnie jak i trzeciej, tym razem przeglądowej, opublikowanej na łamach czasopisma *Letters in Drug Design & Discovery* (IF 1.17). Jej wkład autorski w powstanie każdej z nich jest dominujący, co jednoznacznie dowodzi dojrzałości naukowej Autorki i Jej wysokich kompetencji warsztatowych. Ponieważ artykuły te były uprzednio poddane ocenie przez redakcje czasopism i niezależnych recenzentów, moja recenzja koncentruje się na ocenie pozostałych rozdziałów rozprawy.

Merytoryczna ocena rozprawy doktorskiej

Mój entuzjazm związany z lekturą oryginalnych artykułów stanowiących trzon rozprawy studzi, niestety, sposób redakcji części literaturowej. I nie chodzi mi tu jedynie o dość liczne usterki edytorskie i interpunkcyjne, co do których w zasadniczej części recenzji odnosić się nie będę, ale o brak staranności w precyzowaniu myśli i dość istotne uchybienia merytoryczne. I tak, o ile - za wyjątkiem niefortunnego tytułu zamieszczonego pod rysunkiem 2 - nie mam krytycznych uwag do podrozdziałów 1 i 2 części literaturowej, o tyle mój niedosyt, a nawet i rozczarowanie, budzi już lektura dwóch

kolejnych podrozdziałów. Zaczniemy od podrozdziału 2.1 pt. *Kumaryny i ich pochodne jako leki przeciwwazkrzepowe*. W moim przekonaniu, zagadnienie fizjologii hemostazy w nim ujęte zostało przedstawione w sposób bardzo powierzchowny i niewyczerpujący, a szkoda, bowiem to właśnie aktywność antykoagulacyjna stanowi istotę prezentowanej rozprawy doktorskiej. Inne niedociągnięcie podrozdziału 2.1 stanowi schemat 11, który bez odpowiedniego opisu jest po prostu nieczytelny, jak również brak zamieszczenia legendy pod schematem 10. W pracy wykonanej na uczelni medycznej muszą niestety potraktować jako istotne niedociągnięcie merytoryczne rozważania ujęte w podrozdziale 2.2 pt. *Lipofilowość jako ważny parametr fizykochemiczny służący do projektowania nowych leków*. Krytyczna analiza treści w nim zawartych w kontekście odwołania literaturowego opatrzonego numerem 43 dowodzi, że problem zasygnalizowany w tytule podrozdziału nie został ani właściwie postawiony, ani prawidłowo zinterpretowany. Wynika to głównie z niestarannego zgłębienia istoty lipofilowości, choć temu zagadnieniu poświęconych jest wiele artykułów - zarówno przeglądowych, jak i oryginalnych - jak również z niewłaściwej interpretacji zagadnień ujętych w cytowanej przez Autorkę pozycji literaturowej 43. I tak, dla przykładu na stronie 29 dysertacji czytamy, cyt. *Odpowiednia wartość parametru lipofilowości dla związków, będących potencjalnymi kandydatami na leki został określony przez Lipińskiego i współpracowników i wynosi maksymalnie $\log P=5^{43}$* . Niestety, reguły Lipińskiego nie definiują odpowiedniej wartości parametru lipofilowości potencjalnych kandydatów na lek, a jedynie określają zakres wartości parametru $\log P$ związków o zwiększonym prawdopodobieństwie zachowania aktywności biologicznej, i to w głównej mierze tych podawanych doustnie. W cytowanym przez Doktorantkę artykule przeglądowym nie doszukałam się również rysunku przedstawiającego zależność szybkości przenikania od lipofilowości, do którego to Autorka odwołuje się w swoich rozważaniach (patrz Rysunek 11: *Zależność szybkości przenikania ($\log J$) od lipofilowości ($\log P$)⁴³*). Również w interpretacji wspomnianego rysunku – cyt. *Związki najlepiej penetrujące przez błony biologiczne wykazują wartość $\log P$ w granicach od -2 do 4, natomiast związki o charakterze hydrofilowym mają wartość, niższą niż -2* – trudno doszukać się logiki wyводу, nie wspominając już o tym, że symbol $\log J$ jest raz definiowany jako parametr przenikania, zaś innym razem jako szybkość przenikania. Istotnej korekty wymaga również myśl dotycząca dystrybucji leku, cyt. *Biorąc pod uwagę farmakodynamikę (...) siłą napędową wiązania leków do ich receptora jest efekt hydrofobowy. Jednakże wskazane jest, aby lek był jak najbardziej lipofilowy i wykazywał powinowactwo do docelowego białka*. Poza oczywistym błędem logicznym w wyżej wspomnianej wypowiedzi, sugeruje ona, że zwiększenie lipofilowości prowadzi do nieograniczonego wzrostu aktywności biologicznej. Wniosek taki oczywiście jest błędny, a przyczyn jest co najmniej kilka; dość wspomnieć chociażby o podatności leków hydrofobowych na procesy metaboliczne i eliminację z ustroju, o nieodwracalności procesu wiązania zbyt hydrofobowego leku z docelowym białkiem, czy też o lekach, m.in. przeciwmalarycznych, których działanie jedynie w niewielkim stopniu zależy od hydrofobowości. Jako istotne uchybienie merytoryczne – w szczególności w kontekście lektury ostatniej z publikacji włączonej w skład cyklu – traktuję również akapit odnoszący się do wyznaczania lipofilowości metodą RP-TLC. Właściwie nie bardzo rozumiem, jaką rolę ostatecznie miał on pełnić i po co został zamieszczony w rozprawie? To, co Doktorantka „przemycza” na temat wyznaczania lipofilowości metodą RP-TLC jest daleko niewystarczające i niekompletne.

Kolejne trzy rozdziały poświęcone są prezentacji celu i założeń dysertacji, osiągnięć naukowych oraz wniosków z nich płynących. Całość zamyka streszczenie w języku polskim i angielskim oraz część literaturowa. Nie zamierzam w tym miejscu streszczać dokonań Doktorantki; uczyniła to w sposób rzetelny i klarowny w rozdziałach III-V. Pragnę jedynie jasno podkreślić, że w toku podjętych badań założony cel rozprawy doktorskiej został osiągnięty. W trakcie czytania tej części rozprawy nie mogłam jednak oprzeć się wrażeniu, że jeden z artykułów stanowiących w istocie trzon dysertacji, to jest artykuł przeglądowy dedykowany aktywności fotouczulającej i fotoprotekcyjnej kumaryn i ich pochodnych, został niejako na siłę włączony do cyklu. Należy pamiętać, że właśnie ta część „znowelizowanej” rozprawy doktorskiej, a w szczególności jej cel i założenia, zmuszają czytelnika – nie wspominając już o recenzencie – do krytycznego konfrontowania informacji tam zawartych z tymi ujętymi w cyklu publikacji. I tu, niestety, trudno mi było doszukać się logicznego związku pomiędzy problemem badawczym zasygnalizowanym już samym tytułem rozprawy, poszczególnymi celami i założeniami pracy, a myślą przewodnią wspomnianej pracy przeglądowej. Być może wystarczyłoby jedynie opatrzyć rozprawę dokorską nieco roztropniejszym tytułem? Ostrożniejsza również byłabym w przekładzie tytułu rozprawy na język angielski; użyty termin *novel* definiuje raczej rzeczywistość aniżeli potencjalną (jak w oryginalnym tytule rozprawy) aktywność antykoagulacyjną pochodnych kumaryn.

Wnioski końcowe

Podsumowując, pragnę podkreślić, że przyszło mi recenzować bardzo dobrą rozprawę dokorską opracowaną według znowelizowanej ustawy, opatrzoną nieco mylącym tytułem i z niezbyt dopracowaną częścią literaturową, zaś krytyczne uwagi, jakie zawarłam w recenzji zostały sformułowane jedynie z myślą o doskonaleniu warsztatu naukowego Autorki. Opiniowana rozprawa jednoznacznie świadczy o przygotowaniu merytorycznym i biegłości warsztatowej Doktorantki. Utwierdza mnie w tym przekonaniu zarówno fakt opublikowania wyników prac własnych w czasopiśmie o wysokiej światowej renomie, jak i dominujący udział autorski mgr Kingii Marii Kasperkiewicz w ich powstaniu. Stąd też, z całą mocą pragnę podkreślić, iż opiniowana rozprawa doktorska zasługuje na szczególne uznanie i stwierdzam, że spełnia ona wszelkie wymagania ustawowe, które są stawiane kandydatom ubiegającym się o stopień naukowy doktora. Tym samym wnoszę do Rady Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie mgr Kingi Marii Kasperkiewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

panesh agote