



Łódź 2023.04.20

Ocena

Rozprawy doktorskiej pt. *Badania oddziaływań dendrymeru PPI G4 z wybranymi lekami i aminokwasami w środowisku wodnym*

złożonej przez mgr chem. **Małgorzatę Malinowską** Komisji Uniwersytetu Łódzkiego w celu uzyskania stopnia naukowego doktora nauk chemicznych.

Rozprawa doktorska została wykonana pod opieką:

Promotora: Prof. dr hab. Bartłomieja Pałeczka

i

Promotora pomocniczego: dr hab. Adama Buczkowskiego

Zgodnie z Uchwałą Komisji Uniwersytetu Łódzkiego do spraw stopni naukowych w dyscyplinie nauki chemiczne o powołaniu mnie do pełnienia funkcji Recenzenta mam zaszczyt przedstawić swoją opinię na jej temat.

Praca doktorska przygotowana jest w sposób klasyczny, co oznacza, że zawiera dane już opublikowane, ale również, te które dopiero mogą być przedmiotem publikacji. Praca zawiera typowe rozdziały tj.: **Wstęp** (str. 6-7), **Część teoretyczną** (str. 8-66), **Część eksperymentalną** (str. 67 – 149), **Podsumowanie** (str. 150 -160), **Streszczenie** (str. 161-163), Abstrakt w języku polskim i angielskim (str. 164- 166), **Bibliografię** i **Załączniki**. Łącznie praca napisana jest na 237 stronach. W pracy zamieszczonych jest 27 tabel oraz 130 rysunków. W załącznikach znajduje się dodatkowo 27 tabel stanowiących uzupełnienie zakresu wykonanych eksperymentów badawczych. Piśmiennictwo zawiera 219 aktualnych pozycji literaturowych w większości angielskojęzycznych.

Przedstawiona do oceny praca doktorska jest bardzo obszerna dlatego dokonałam oceny przedstawiając jej analizę pod względem: wartości poznawczej celu badawczego, poprawności

metodycznej, naukowego znaczenia wniosków, które wynikają z przeprowadzonych badań oraz ocenę redakcji przedłożonej dysertacji.

1. Wartość poznawcza celu badawczego

Rozprawa doktorska rozpoczyna się od krótkiego rozdziału o nazwie **Wstęp**, w którym Autorka zapoznaje nas, co skłoniło ją do zajęcia się taką tematyką. Na zakończenie tego krótkiego rozdziału znajduje się bardzo ważna informacja, a mianowicie Doktorantka w sposób spójny przedstawiła cel i założenia pracy, który dotyczył sposobu oddziaływania dendrymeru PPI G4 z lekami należącymi do leków onkologicznych. Choroby nowotworowe stanowią wyzwanie dla medycyny XXI wieku, gdyż mimo że co roku pojawiają się nowe leki, nowe schematy ich podania, ciągle problemem jest słaba rozpuszczalność leków w wodzie, a to ogranicza ich zastosowanie. W latach siedemdziesiątych XX wieku zsyntezowano grupę związków, które miały być odpowiedzią na poprawę rozpuszczalności leków. Grupą tą były dendrymery, związki o charakterystycznej symetrycznie rozgałęzionej strukturze, które okazały się dobrymi nośnikami leków. Od syntezy pierwszych dendrymerów upłynęło wiele lat, lecz ich unikatowe właściwości powodują, że cały czas stanowią intensywnie badaną grupę nośników leków.

Największym problemem w chemioterapii są skutki uboczne działania leków przeciwnowotworowych lub ich pojawiająca się lekooporność. Zamknięcie leku w nośniku może przyczynić się do zmniejszenia toksyczności związku onkologicznego lub łatwiejsze dotarcie do celu biologicznego. Do badań Doktorantka wybrała dobrze zdefiniowane leki przeciwnowotworowe: 5-fluorouracyl, 5-jodouracyl, tegafur, monofosforan fludarabiny, azydotymidynę oraz L- α -tryptofan i L- α -tyrozyna, jako związki uzupełniające lub wspomagające leczenie onkologiczne.

W części literaturowej znajduje się opis właściwości i zastosowanie wybranych leków onkologicznych, ale również długi rozdział dotyczący struktury ciekłej wody. Ważny

rozdział w tej części to opisanie syntezy i właściwości dendrymerów, a w szczególności PPI G4 oraz sposób oddziaływania dendrymerów z lekami. To wszystko wpływa na zrozumienie celu badawczego pracy.

Autorka podkreśliła, że w literaturze cały czas zbyt mało jest informacji dotyczących danych termodynamicznych tworzenia oraz trwałości kompleksów supramolekularnych dendrymerów z cząsteczkami leków. Dlatego wyjaśnienie tego problemu stanowiło ważny cel do rozwiązania przez Autorkę niniejszej pracy.

2. Poprawność metodyczna

Badania zostały zaplanowane przez Doktorantkę z dużą starannością i sumiennością. Wykonano badania z wykorzystaniem metod: spektroskopii UV-Vis, metody separacyjnej, kalorymetrii izotermicznej oraz metody spektroskopii 1H NMR pozwalające na wyznaczenie tych parametrów na których, zależało Autorce. Oceniam, że ten cel badawczy wymagał dobrego przygotowania merytorycznego oraz uwagi i analitycznego podejścia do interpretacji otrzymanych wyników. Za pomocą techniki dializy Autorka wyznaczyła stechiometrię i stałą wiązania ligand – receptor co stanowiło integralną część zaplanowanych badań.

Oceniam, że cel pracy trudny, ale bardzo interesujący i dobrze skonstruowany został osiągnięty przez panią Magister. Doktorantka wykazała się wysokimi umiejętnościami wykorzystania dostępnych metod w pracy naukowej i zrealizowała zadania zgodnie z założeniami.

3. Naukowe znaczenie wniosków, które wynikają z przeprowadzonych badań.

Praca doktorska jest prawidłowo zaplanowana i udokumentowana. Wartość naukowa pracy polega na tym, że Doktorantka w pełni osiągnęła założenia i cel pracy oraz

sformułowała logiczne i prawidłowe wnioski z badań, choć nie w postaci typowych wniosków, ale w **Streszczeniu**.

Uważam, że dobór metod badawczych zastosowanych przez Doktorantkę jest właściwy i zgodny z dobrą praktyką badawczą. Ponadto Kandydatka wykazała się dużą umiejętnością, ale również sumiennością w rozwiązaniu postawionych przed sobą problemów.

Celem pracy było zbadanie oddziaływań wybranych leków onkologicznych z dendrymerem PPI czwartej generacji w środowisku wodnym. Na podstawie przeprowadzonych eksperymentów udowodniła, że w zależności od lipofilowości badanego związku makrocząsteczka może przyłączyć od 10 do 30 cząsteczek liganda. Autorka zaobserwowała, że ważną rolę w tych oddziaływaniach odgrywają właściwości kwasowo-zasadowe. Doktorantka stwierdziła ponadto, że proces wiązania przez cząsteczkę makromolekuły liganda jest procesem termodynamicznie samorzutnym w roztworze wodnym w temperaturze wykonywania eksperymentu. Wyniki miareczkowań 1H NMR makromolekuły dendrymerycznej wybranymi ligandami, wskazuje, że jeden z badanych związków, a mianowicie monofosforan fludarabiny silnie oddziałuje zarówno z grupami powierzchniowymi jak również położonymi w głębszych warstwach, co może świadczyć o lepszym dostarczeniu go do celu biologicznego. Oczywiście te badania wymagają jeszcze dalszych prac, ale stanowią ważną informację dla badaczy zainteresowanych tą tematyką.

4. Ocena redakcji przedłożonej dysertacji

Układ pracy jest spójny i przejrzysty. Opublikowane artykuły z dotychczas przeprowadzonych badań świadczą o wartości naukowej dysertacji. Indeks oddziaływań czasopisma w którym umieszczono wyniki to IF = 6.63 i 100 punktów ministerialnych co daje 200 punktów Ministerialnych i całkowity indeks oddziaływań **13.26**. Forma

redakcyjna nie budzi zastrzeżeń. Szczególną uwagę zwracają bardzo dobre i przejrzyste rysunki i tabele

5. Wnioski końcowe

Z racji pełnionej funkcji zebrałam najważniejsze osiągnięcia pani **mgr chem. Małgorzaty Malinowskiej**

Mocne strony dysertacji to:

1. Szeroko omówiona literatura dotycząca zarówno dendrymerów, związków onkologicznych wybranych do badań w większości obejmująca ostatnie lata
2. Dobrze zaplanowane i udokumentowane eksperymenty, które świadczą o przemyśleniu wszystkich zastosowanych eksperymentów.
3. Jasno i przejrzysto sformułowane wyniki badań w oparciu o odpowiednią literaturę oraz zaprezentowanie doktoratu z dużą dbałością o styl i język chemiczny pracy. Z racji pełnionej funkcji mam obowiązek wskazać niedociągnięcia zaprezentowanej dysertacji.

Słabe strony dysertacji to:

1. W mojej opinii Doktorantka powinna z rozdziału nazwanego **Wstępem** wydzielić rozdział **Cele i założenia pracy** i umieścić je po części literaturowej. Taki sposób umieszczenia tych rozdziałów jest bardziej logiczny i pozwala Czytelnikowi skonfrontować problem do rozwiązania na tle osiągnięć innych naukowców.
2. Brak mi jest zebranych w punktach wniosków. Co prawda w rozdziale zatytułowanym **Streszczenie** wnioski wynikające z przeprowadzonych eksperymentów są dobrze zdefiniowane, ale wydaje mi się, że gdyby je umieścić jako rozdział **Wnioski** byłoby łatwiej czytać niż wyszukiwać ich w Streszczeniu.



3. Szkoda, że w zaprezentowanych i dołączonych do Dysertacji pracach Doktorantka nie jest pierwszym autorem. Przy braku oświadczeń współautorów należy założyć, że nie jest ona pomysłodawcą tych prac.

Uwzględniając w ocenie merytoryczną i poznawczą wartość pracy w wymiarze naukowym oraz staranne przygotowanie jej pod względem redakcyjnym uważam, że całkowicie spełnia ona wymagania określone w art. 13 Ustawy z dnia 14.03.2003 r. (Dz.U. 2003 r. numer 65, poz. 595 z późniejszymi zmianami) o Tytułach Naukowym i Stopniach Naukowych. Na tej podstawie zwracam się do Komisji Uniwersytetu Łódzkiego w Łodzi z wnioskiem o dopuszczenie **mgr chem. Małgorzaty Malinowskiej** do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku

Prof. dr hab. n. farm. Elżbieta Budzisz

Wydział Farmaceutyczny w Łodzi
90-151 Łódź ul. Muszyńskiego 1
tel. (042) 272 55 95
e-mail: elzbieta.budzisz@umed.lodz.pl