



WYDZIAŁ CHEMII
UNIwersytet Gdański

prof. dr hab. Adam Lesner
Kierownik Pracowni Analityki Biochemicznej

ul. Wita Stwosza 63, 80-308 Gdańsk
tel. +48-58-523 5095
fax +48-58-523 5012
e-mail: adam.lesner@ug.edu.pl

Ocena pracy doktorskiej mgr inż. Marcina Skoreńskiego zatytułowanej „Synteza estrów kwasów 1-aminoalilikofosfonowych jako inhibitorów wirusowych proteaz serynowych”

Poszukiwanie aktywnych substancji, które skutecznie zwalczałyby zakażenia wirusowe wciąż stanowi wyzwanie dla nauki światowej. Doświadczenia ostatnich kilkunastu lat stanowią dowód, że zakażenia wirusowe to wciąż istotne zagrożenie dla współczesnego świata. Ich przebieg choć lokalnie ograniczony, jest szybki i gwałtowny. Warto wspomnieć tu epidemię gorączki krwotocznej, wirusa grypy AH1N1 czy wirusa ZIKA. Z drugiej strony mimo sukcesu w zwalczaniu wybranych śmiertelnych mikroorganizmów wciąż nie opracowano skutecznych terapii w stosunku do dobrze już znanych wirusów takich jak: HIV, HCV czy zwykłej grypy.

Nauka, w tym medycyna dysponuje szerokim spektrum środków terapeutycznych i zapobiegawczych takich jak szczepienia ochronne, oraz środki blokujące rozwój wirusa w organizmie gospodarza praktycznie na każdym etapie jego rozwoju, począwszy od wniknięcia do komórki, jego integrację i rozwój aż po tworzenie wirusów potomnych. Mimo wszystko opracowane i stosowane metody są w dalszym stopniu niedoskonałe, głównie z powodu niskiej selektywności, a z drugiej strony nadmierności niektórych przedstawicieli wirusów.

Co więcej, stosowanie istniejących środków terapeutycznych niesie w dłuższej, zazwyczaj dożywotniej perspektywie czasowej, istotne negatywne efekty uboczne na skutek długotrwałej ekspozycji na czynnik lek przeciwwirusowy stosowany w terapii HIV prowadzi do zahamowania określonych szlaków metabolicznych organizmu poddawanego terapii prowadząc do istotnego obniżenia jakości życia.

Jedną z dostępnych strategii antywirusowych jest wybór celu molekularnego jakim jest zazwyczaj enzym proteolityczny niezbędny do rozwoju i propagacji cząsteczki wirusa. Proces dojrzewania cząsteczek wirusa wymaga udziału co najmniej jednego enzymu proteolitycznego zaangażowanego w modyfikacje postranslacyjne białek wirusowych.

W ten obszar wpisują się badania mgr inż. Marcina Skoreńskiego - autora recenzowanej przeze mnie rozprawy. Tematyka jaką obrał Doktorant, czyli synteza estrów kwasów fosfonowych jako nieodwracalnych inhibitorów proteinaz to naturalna konsekwencja zainteresowań naukowych promotora rozprawy i jednego z współtwórców metod syntezy tego typu związków prof. dr hab. inż. Józefa Oleksyszyna z Zakładu Chemii Medycznej i Mikrobiologii Wydziału Chemicznego Politechniki Wrocławskiej przy współpracy z dr hab. inż. Marcinem Sieńczykiem.

Ocena formalna pracy

Przedstawiona mi do recenzji praca liczy 196 stron, z czego 94 przypada na wprowadzenie, cel pracy, prezentacje i dyskusje wyników oraz wnioski, zaś pozostała część stanowi opis procedur eksperymentalnych, które Doktorant stosował podczas prowadzenia prac uzupełnionych o wykaz dorobku i osiągnięć naukowych oraz spis cytowanej literatury naukowej.

Praca ma dwa oblicza z jednej strony stanowi niezwykle ciekawą, lecz trudną lekturę, a to ze względu na dużą ilość danych eksperymentalnych i niezwykle obszerną charakterystykę fizykochemiczną każdego z otrzymanych 218 związków (!!!). Ogrom pracy syntetycznej, który zamieszczono w rozprawie zasługuje na podkreślenie i wyróżnienie. Tym bardziej że prócz opracowania nowych metod syntetycznych oraz nowej klasy inhibitorów prace Doktoranta mają istotny i udokumentowany wymiar aplikacyjny. Poziom badań prowadzonych przez mgr inż. Skoreńskiego był niezwykle wysoki. Pragnąłbym zwrócić uwagę na interdyscyplinarność pracy stanowiącej doskonałą ilustrację zastosowania metod chemicznych do rozwiązywania zagadnień istotnych dla każdego człowieka. Zawartość pracy wskazuje, że autor jest niezwykle samodzielnym badaczem o niezwykłym kunszcie syntetycznym. Z mojego doświadczenia wynika, że tego typu osobowości w świecie nauki jest coraz mniej.

Jego dojrzałość w pracy doświadczalnej nie współgra ze sposobem przygotowania rozprawy. Tak naprawdę edycja rozprawy jest jednym z głównych jej mankamentów. Autor wykazuje ogromną innowacyjność stosując notację Schechtera Bergera, w którym liczba arabska wędruje z indeksu górnego (strona 28, wiersz trzeci od dołu) do indeksu dolnego

(strona 71 wiersz drugi od góry) tak aby na stronie 29, wiersz 5 od góry zaistnieć w postaci nieindeksowanej. Podobna sytuacja występuje w przypadku znaku mnożenia na stronie 95 i innych występuje on jako litera x (iks) by na stronie 61 przyjąć formę „*” zastąpioną na tej samej stronie przez symbol mnożenia. Podobna sytuacja występuje w wypadku stosowania znaku oznaczającego część dziesiętną (separator dziesiętny) raz jest to niepoprawna kropka, raz używany powszechnie w Polsce przecinek....

W pracy występują również liczne błędy stylistyczne. Recenzent nie zna polskiego słowa „ekspresjonowana”, a jedynie domyśla się że Autor miał na myśli enzym ulegający ekspresji (biosyntetyzowany) w określonym organizmie. Kolejne wyrażenie z którym oceniający ma istotny problem jest „zwinięcie” używany jako tłumaczenie angielskiego wyrazu fold, którego tłumaczenie to struktura lub budowa przestrzenna.

Na rycinach brakuje wartości błędów statystycznych bo jak rozumiem przedstawione eksperymenty są uśrednieniem co najmniej z trzech powtórzeń (rys 43 i 45). Nie znajduję wyjaśnienia dla którego iloraz wartość K_i obarczony błędem statystycznym i stałej k_2 dał wartość dla którego błędu nie przedstawiono.

Jako chemikowi wywodzącemu się ze szkoły syntezy peptydów trudno zgodzić się z zapisem, w którym pochodną fosfonową 4-guanidyno-feniloalaniny Doktorant zapisuje tą pochodną jako 4-GuPhe. Zdaniem recenzenta powinien przyjąć formę Phe(4-Gu) (strona 75 wiersz ostatni), gdyż grupa guanidynowa jest podstawiona w pozycji 4 pierścienia feniloalaniny stanowiąc tym samym pochodną Phe. Tym bardziej że na stronie 79 wiersz 5 od dołu konwencja ta jest prawidłowo stosowana.

Prosiłbym Doktoranta o ustosunkowanie się do następujących zagadnień.

Czy rola wirusów w życiu człowieka jest jednoznacznie negatywna? Ten wniosek nasuwa mi się po lekturze wstępu.

Na stronie 8 fragment zdania wymaga wyjaśnienia cytuje” Wysoka zdolność wirusa HCV do mutowania własnego materiału genetycznego.....”. W związku z tym mam pytanie czy mutacja to proces samorzutnie zachodzący czy może być wymuszany przez organizm ulegający temu zjawisku? Czy organizm może wpływać na częstość jego występowania?

Prosiłbym także o przedyskutowanie metod oczyszczania mieszanin izomerów optycznych (diastereoizomerów).

Mimo powyższych zarzutów natury językowej wynikającej jak mi się wydaje z niedostatecznej ilości czasu poświęconej na edycję niniejszej rozprawy, pracę uważam za niezwykle interesującą i wartościową. Do najważniejszych osiągnięć mgr inż. Marcina Skoreńskiego, zdaniem recenzenta należą:

- Opracowanie metody syntezy fluoroalkilowych estrów kwasów 1-aminoalkilofosfonowych oraz ich późniejsze wykorzystanie jako inhibitorów wybranych enzymów proteolitycznych.
- Otrzymanie związków silnie hamujących proteinazę wirusa Zachodniego Nilu w sposób nieodwracalny. Opracowanie modelu oddziaływania otrzymanego związku z proteazą NS2B/NS3
- Synteza i badania enzymatyczne wydajnych inhibitorów proteinazy wirusa zapalenia wątroby typu C. Opracowanie modelu oddziaływania otrzymanego związku z proteazą NS3/4A.

Nie sposób skomentować imponującego dorobku naukowego Doktoranta, które stanowi sześć publikacji z listy JCR (sumaryczny IF ponad 15, indeks H 3) uzyskujące już 13 cytacji. Dodając do powyższych pozycji dziewięć zgłoszeń patentowych i jeden patent to dorobek ponadprzeciętny wskazujący na dynamiczny rozwój naukowy mgr inż. Skoreńskiego.

Podsumowując, pomimo powyższych uwag wyraźnie chciałbym podkreślić wysoką wartość naukową przeprowadzonych badań oraz ich potencjał aplikacyjny. Bezsprzecznie pogłębiły one wiedzę dotyczącą metodologii syntezy estrów diarylowych i alkilowych oraz funkcji powstałych związków. Równocześnie badania mgr Skoreńskiego mogą przyczynić się do opracowania nowych skutecznych metod terapeutycznych. Pragnę również podkreślić ogromny wkład pracy Doktoranta w realizację zagadnień badawczych, co uważam za tym cenniejsze, że praca ma charakter interdyscyplinarny. W mojej opinii przedstawiona rozprawa doktorska spełnia wszelkie wymogi stawiane rozprawom doktorskim i wnoszę do Rady Wydziału Chemicznego Politechniki Wrocławskiej o dopuszczenie mgr inż. Marcina Skoreńskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Adam Jędrzejewski

Gdańsk, 14 lipca 2016