



Zakład Chemii Bioorganicznej, Wydział Chemiczny

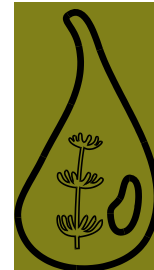
Politechnika Wrocławska
Wybrzeże Wyspiańskiego 27

50-370 Wrocław

Prof. Paweł Kafarski

e-mail: pawel.kafarski@pwr.edu.pl

web: <http://bioorganic.ch.pwr.wroc.pl>



Wrocław 5.06.2018

**Recenzja pracy doktorskiej Pani mgr Karoliny ŚWIDERSKIEJ
„Koniugat zasadowego fibroblastycznego czynnika wzrostu (FGF2) zawierający
dwa związki cytotoksyczne o różnym mechanizmie działania”**

Praca doktorska Pani mgr Karoliny Świdorskiej została wykonana pod opieką Pana prof. dr hab. Jacka Otlewskiego. Jak wszystkie prace wykonane pod opieką tego promotora, które przyszło mi recenzować jest ona udatną realizacją bardzo oryginalnego pomysłu badawczego.

Poszukiwanie nowych środków przeciwnowotworowych otrzymanych przez kombinację odpowiedniego nośnika z substancjami cytotoksycznymi jest obiektem zainteresowań nauk z pogranicza chemii medycznej, biotechnologii i farmacji. Liczba prac poświęconych zastosowaniom różnorodnych systemów transportujących te leki do komórek nowotworowych rośnie lawinowo. Koniugacja środków przeciwnowotworowych z białkami, której celem jest selektywne dostarczanie leków do komórek docelowych jest badana rzadziej i ograniczona niemal wyłącznie do koniugatów z przeciwciałami. W tym kontekście kowalencyjne związanie dwóch substancji cytotoksycznych, o różnych mechanizmach działania, z białkiem FGF2, które wiąże się do nadprodukowanego na powierzchni wielu typów komórek nowotworowych receptora FGFR1, jest wysoce kreatywne i innowacyjne. Jest tak tym bardziej, że wstępne badania opisane w recenzowanej pracy silnie sugerują efektywność takiego rozwiązania. W tym kontekście przyjdzie mi się nie zgodzić ze stwierdzeniem Doktorantki wyrażonym w opisie celu pracy, że „*ważnym celem była ocena potencjału cytotoksycznego otrzymanego koniugatu*” – w moim odczuciu był cel główny, a złożone i trudne badania nad otrzymaniem tego koniugatu stanowiły drogę do jego osiągnięcia.

Jako system modelowy wybrano aktywny fragment zasadowego czynnika wzrostu fibroblastów i dwa ciekawe związki cytotoksyczne: monometyloaurostatynę E (MMAE) i α -amanitynę. Substancje te związane kowalencyjnie z białkiem za pomocą odpowiednio zaplanowanego linkera, który w komórkach nowotworowych odszczepia obie substancje cytotoksyczne. Wykorzystano tu fakt, że białko to zawiera dwie reszty cysteiny eksponowane na powierzchni. W pierwszym etapie wymieniano jedną z cystein na analog lizyny zawierający fragment propargilowy i za pomocą tzw. „reakcji klik” funkcjonalizowano pochodną MMAE. Drugą resztę cysteiny funkcjonalizowano kowalencyjnie odpowiednią pochodną amanityny. Ten prosty schemat postępowania wymagał jednak znacznego nakładu pracy i sporej pomysłowości. W efekcie, w pracy doktorskiej Pani mgr Karoliny Świdorskiej pojawia się wiele wątków i wszystkie z nich przyniosły interesujące wyniki.

Praca doktorska ma układ klasyczny i zaczyna się od wprowadzenia czytelnika w tematykę prowadzonych badań. Ten wstęp literaturowy jest napisany ciekawie i kompetentnie. Po omówieniu literatury Autorka prezentuje cel badań – chyba wolalbym aby ten fragment pracy poprzedzał wstęp literaturowy, ale się nie upieram, że tak jest lepiej.

Praca jest napisana bardzo dobrze i czytelnie, ładną polszczyzną, a także zawiera niewiele elementów tzw. żargonu naukowego. Zarówno część eksperymentalna jak i opis wyników są bardzo szczegółowe i dobrze pokazują zarówno sposób realizacji badań, jak i ogrom pracy włożony w ich realizację. Bardzo podoba mi się rozdział poświęcony dyskusji wyników i w nim znalazłem czasami to czego mi brak w recenzowanej pracy, a mianowicie bardziej ogólne wnioski. Słowem, praca Pani mgr Karoliny Świdorskiej mi się po prostu podoba.

Przywilejem, a nawet obowiązkiem recenzenta jest wskazanie tych fragmentów pracy, które budzą jego wątpliwości. I nie chodzi tu bynajmniej o usterki edytorskie, jakich nie sposób uniknąć przy pisaniu takiego dzieła (zresztą jest ich bardzo niewiele). Dla porządku podam, że usterki edytorskie znalazłem na stronach: 34, 54, 56, 60, 61, 64 (tu być może się czepiam), 75 i 80 (chyba się mówi prążka) i ich odszukanie pozostawiam Autorce. Ciekaw jestem czy się to uda.

Nie zamierzam też uchylać się od podania kilku uwag krytycznych. I tak:

- niefortunnym jest sformułowanie „komórki pro-B limfoidalne, które stanowiły kontrolę komórek zdrowych” (str. 3)
- w mojej kopii pracy Tabela 4 jest czarno-biała, choć w jej opisie występują kolory niebieski i brązowy;

- we wzorze amantyny węgiel przy bocznej grupie hydroksylowej jest chiralny (na rysunku 6 tego nie zaznaczono)
- chyba powinno się pisać test Bradforda bo to męczyzna (str. 56);
- jon Cu(I) nie jest słabo rozpuszczalny – taką właściwość mają sole miedzi(I) (str. 57).

Te błędy są marginalne i nie mają żadnego wpływu na moją wysoką ocenę wartości rozprawy Pani mgr Karoliny Świdorskiej, a raczej mają pokazać, że pracę starałem się przeczytać starannie.

Reasumując, przyszło mi recenzować solidną, dobrze napisaną i ciekawą pracę opisującą realizację innowacyjnego i świeżego pomysłu badawczego. Praca ta w pełni spełnia warunki zarówno ustawowe jak i zwyczajowe jakie stawia się pracom doktorskim w dziedzinie nauk biologicznych, w dyscyplinie biotechnologia. Zatem, wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Biotechnologii Uniwersytetu Wrocławskiego o dopuszczenie Pani mgr Karoliny Świdorskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Biorąc pod uwagę zakres wykonanych badań, ich stopień trudności i uzyskane wyniki proponuję wyróżnienie tej rozprawy doktorskiej odpowiednią nagrodą. Nie bez znaczenia jest też fakt, że (jak znalazłem w internecie) wyniki tych badań zostały opublikowane w dwóch porządnych czasopismach i Doktorantka jest też współautorem bardzo porządnej pracy przeglądowej. Co najważniejsze, wyniki te są obiektem międzynarodowego zgłoszenia patentowego – co jako przedstawiciel nauk stosowanych muszę szczególnie podkreślić.





Zakład Chemii Bioorganicznej, Wydział Chemiczny

Politechnika Wrocławska

Wybrzeże Wyspiańskiego 27

50-370 Wrocław

Prof. Paweł Kafarski

e-mail: pawel.kafarski@pwr.edu.pl

web: <http://bioorganic.ch.pwr.wroc.pl>



Wrocław 05.06.2018

Pani
Dr hab. Dorota Nowak
Dziekan Wydziału Biotechnologii
Uniwersytetu Wrocławskiego
ul. Fryderyka Joliot-Curie 14a
50-383 Wrocław

Szanowna Pani Dziekan,

Przesyłam trzy kopie recenzji pracy doktorskiej Pani mgr Karoliny Świdorskiej „*Koniugat zasadowego fibroblastycznego czynnika wzrostu (FGF2) zawierający dwa związki cytotoksyczne o różnym mechanizmie działania*”.

Serdecznie pozdrawiam