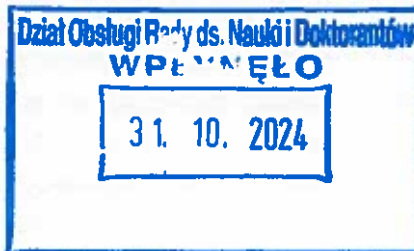




UNIwersytet Jagielloński
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Wydział Farmaceutyczny



Recenzja

**rozprawy doktorskiej Pana mgr. farm. Przemysława Taciaka
pt. „Otrzymywanie pochodnych 8-fenylosulfanylokwapazyny jako selektywnych
ligandów receptora 5-HT₆” przedłożonej Radzie Dyscypliny Nauk
Farmaceutycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego celem uzyskania
stopnia naukowego doktora nauk farmaceutycznych**

Mimo wielu lat badań, choroby neurodegeneracyjne, w tym choroba Alzheimera, wciąż stanowią istotny problem społeczny i ekonomiczny. Niezadowalająca skuteczność preparatów działających objawowo, z klasy inhibitorów acetylocholinoesterazy oraz antagonistów receptorów NMDA, a także leków biologicznych o działaniu przyczynowym, uzasadnia pilną potrzebą poszukiwania nowych, bardziej efektywnych metod farmakoterapii. Ze względu na wybiórczą lokalizację w obrębie ośrodkowego układu nerwowego oraz możliwość modulowania transmisji cholinergiczej, glutaminianu i amin katecholowych, od kilku lat szczególna uwaga skupia się na receptorze serotoninowym typu 6 (5-HT₆), jako obiecującym celu dla rozwoju preparatów poprawiających funkcje poznawcze.

W ten nurt poszukiwań nowych ligandów receptora 5-HT₆ dobrze wpisują się badania przedstawione w rozprawie przez Pana mgr. Przemysława Taciaka, które zostały zainicjowane pod opieką prof. Aleksandra Mazurka i kontynuowane pod nadzorem dr hab. Anny Leśniak.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska ma postać dysertacji, która obejmuje typowe dla tego rodzaju pracy części. Całość uzupełnia szczegółowa charakterystyka dorobku naukowego Kandydata. Warto podkreślić, że wyniki badań zaprezentowane w rozprawie uzyskano dzięki dofinansowaniu z Narodowego Centrum Nauki, w ramach konkursu Preludium. Mgr Taciak pełnił funkcję kierownika projektu.

Cel swoich badań Doktorant sformułował jako otrzymanie na drodze syntezy organicznej serii nowych, odpowiednio podstawionych pochodnych 8-fenylosulfanylokwapazyny, które mają wykazywać cechy ligandów receptora 5-HT₆. Zróżnicowane strukturalnie zaplanowanych pochodnych, uzyskano przez podstawienie rdzenia chinolinowego atomami fluorowców w położeniu 6 (seria 1–4). Dodatkowym elementem różnicującym były podstawniki o właściwościach elektrono-akceptorowych i elektrono-donorowych we fragmencie sulfidowym.

Zaplanowane cztery serie związków – łącznie 60 nowych cząsteczek, zostały otrzymane w sześćoetapowym procesie syntezy. Na uwagę zasługuje dobór klasycznych metod syntezy i izolacji, które pozwoliły na uzyskanie związków z wysokimi wydajnościami. Związki finalne Autor izolował w postaci soli z kwasem chlorowodorowym. Tożsamość związków została potwierdzona przez Doktoranta za pomocą aktualnych metod eksperymentalnych, takich jak spektroskopia ^1H i ^{13}C NMR oraz spektrometrii mas. Wszystkie związki serii 1 oraz związki wyselekcjonowane z serii 2–4 zostały kolejno poddane ocenie aktywności biologicznej z zastosowaniem metod *in vitro*. Powinowactwo związków szacowano wobec ludzkiego receptora 5-HT₆, a selektywność wyznaczono wobec ludzkiego receptora 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT₇ oraz dopaminowego D₂. Badania te zrealizowano w ramach współpracy z zespołem profesora A. Bojarskiego z Instytutu Farmakologii im. J. Maja PAN w Krakowie.

Doktorant z sukcesem zrealizował założony cel swoich badań. W otrzymanej serii pochodnych 8-fenylosulfanylokwapazyny, zidentyfikował nowe ligandy receptora 5-HT₆ o budowie niesulfonamidowej. Zaprezentowane wyniki badań stanowią wkład Doktoranta w poszerzenie wiedzy nt sulfidowych pochodnych kwipazyny oraz ligandów receptora 5-HT₆ o potencjalnej aktywności ośrodkowej. Jednak w świetle informacji zaprezentowanych we wstępie rozprawy, szczególnie dotyczących właściwości farmakologicznych związków o cechach agonistów i antagonistów receptora 5-HT₆, oczekiwałbym bardziej szczegółowej analizy efektów będących wynikiem rekrutacji zależnego od receptora 5-HT₆ szlaku Gs. Pewien niedosyt pozostawia również lektura rozdziału „4.1. Synteza”, w którym Autor przedstawił jedynie dwa schematy. Spodziewałem się dokładniejszego opisu metod syntezy, zastosowanych w procesie otrzymywania zaplanowanych związków.

Uważam, że jakkolwiek zestaw zastosowanych metod służących potwierdzeniu struktury otrzymanych związków jest prawidłowy, to moje wątpliwości budzi liczba reszt kwasu chlorowodorowego, tworzących sole addycyjne z otrzymanymi pochodnymi 2-piperazynylocholinoliny. Zaprezentowane wyniki nie pozwalają na sformułowanie uogólnionego wniosku, że związki izolowano w postaci dichlorowodorków (jak zdefiniowano w celu pracy oraz w schematach reakcji). Co zaskakujące, w części eksperymentalnej nazwy chemiczne związków wskazują, że izolowano je w postaci monochlorowodorków. Skoro dokładność przesunięć zarejestrowanych w widmach ^1H NMR wynosi 0,01 ppm, to dla metody ^{13}C NMR uzasadniona jest dokładność pomiaru wynosząca 0,1 ppm. Ponadto, wyniki odczytu jonu pseudomolekularnego powinny być zaprezentowane z dokładnością do 0,1 Da. Reasumując, analiza strukturalna wymaga dalszych badań. Zgodnie z przyjętym standardem czystość związków winna być wyznaczona z zastosowaniem metod chromatografii cieczowej HPLC i wynosić powyżej 95%.

Muszę też zauważyć brak staranności i dokładności przy opracowywaniu rozprawy. Dostrzegam błędy w strukturach związków zaprezentowanych na rycinach. Przykładowo, w strukturach związków, zaprezentowanych w celu pracy, brakuje kluczowego atomu siarki. Autor w niewłaściwy sposób określa ryciny mianem schematów (Schemat 1 i Schemat 2). Ponadto, schematy powinny być konsekwentnie ponumerowane w całym opracowaniu (np. strona 50, 73, 100, 106). Zaskakuje mnie również stosowanie przez Autora błędnych określeń, takich jak „pierścień fenyłowy”, „wartość wiązania”, „osuszanie roztworów”. Prawidłowym jest określenie „receptory serotoninowe”, a nie „receptory serotonergiczne”, ponieważ to drugie oznaczałoby jedynie receptory pobudzające, podczas gdy w grupie

receptorów serotoninowych wyróżniamy również receptory hamujące. Autor wymiennie posługuje się określeniami „antagonista receptora 5-HT₆” oraz nieprawidłowym terminem „inhibitor receptora 5-HT₆”.

Lektura przedłożonej do oceny rozprawy skłoniła mnie do zdefiniowania poniższych problemów, mogących być punktem wyjścia do dyskusji z Doktorantem:

- 1) w kontekście rozważań nt roli receptora 5-HT₆ oraz zależnych od receptora 5-HT₆ ścieżek przekazywania sygnału, proszę o przybliżenie pojęcia „paradoksu agonista/antagonista” (strona 41)
- 2) interesuje mnie, czy przy projektowaniu związków korzystano z metod symulacji komputerowych, które uzasadniałyby wprowadzenie fluorowców w położeniu 6 układu chinoliny?
- 3) jakie przesłanki strukturalne sugerowały, już na etapie definiowania celu pracy, uzyskanie związków w postaci dichlorowodorków?
- 4) zaprezentowane w rozprawie widma NMR wskazują na obecność pozostałości rozpuszczalników wynikających z syntezy tytułowych związków; jakimi metodami możemy oznaczyć pozostałość rozpuszczalników w próbkach związków?

W mojej ocenie uzyskane wyniki mają wysoką wartość poznawczą i można je traktować jako kolejny krok w badaniach nad optymalizacją nowych struktur o pożądanej aktywności biologicznej. Stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska autorstwa mgr. farm. Przemysława Taciaka, spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017 r., poz. 1789). Wnoszę do Rady Dyscypliny Nauk Farmaceutycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie mgr. farm. Przemysława Taciaka do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia naukowego doktora.

Kraków, 30.10.2024 r.



Signed by /
Podpisano przez:

Paweł Maria
Zajdel

Date / Data: 2024-
10-30 15:54

Prof. dr hab. n. farm. Paweł Zajdel
Kierownik Katedry i Zakładu Chemii Organicznej
Wydział Farmaceutyczny
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków
✉ pawel.zajdel@uj.edu.pl

