

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr Adama Tillo

pt.: „Podstawione fotosensybilizatory pirazynoporfirazynowe i ftalocyjaninowe oraz substraty do ich syntezy - charakterystyka strukturalna i spektroskopowa”

Recenzowana praca doktorska Pana magistra Tillo została wykonana w Katedrze i Zakładzie Technologii Chemicznej Środków Leczniczych Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Promotorem pracy jest dr hab. n. farm. Ewa Tykalska, a promotorem pomocniczym dr n. farm. Michał Kryjewski.

Dysertacja przedstawia zagadnienia związane z syntezą nowych makrocykli ftalocyjanowych oraz związków o charakterze tetrapirazynoporfirazyn o potencjalnym zastosowaniu w terapii fotodynamicznej.

Zagadnienia związane z terapią i diagnostyką fotodynamiczną badane są już od ponad 100 lat. Natomiast samo działanie energii jaką niesie ze sobą światło znane jest od stuleci. Na przestrzeni ostatnich dziesięcioleci prowadzi się szerokie badania w tym kierunku. Niestety do tej pory jedynie kilka z substancji znalazło zastosowanie kliniczne i pojawiło się na rynku jako preparaty. Ponadto większość badań prowadzona jest w kierunku działania przeciwnowotworowego. Ponieważ fotosensybilizatory pod względem chemicznym są w znacznej mierze układami makrocyklicznymi oraz posiadają wolne pary elektronowe, mają zdolność kompleksowania jonów metali takich jak: Mn, Fe, Gd czy Tc. Te dwa ostatnie w pełni wykorzystywane są do diagnostyki obrazowej takiej jak MRI czy SPECT (należący do metod scyntygraficznych). W tym zakresie fotosensybilizatory, podobnie jak radiofarmaceutyki mogą służyć zarówno do diagnostyki, jak i terapii, a zatem stanowią doskonały przykład preparatów do teranostyki. Można powiedzieć, że badania diagnostyki obrazowej w zakresie radiofarmacji i fotosensybilizatorów łączą się, a ich rozwój podąża w jednym kierunku. Przykładem jest opracowany model ^{64}Cu porfiryn z lipoproteinami umieszczonymi na nanonośniku do diagnostyki nowotworów głowy i szyji (^{64}Cu -PLP). Badania rozwojowe dotyczące terapii

fotodynamicznej należą do dziedzin multidyscyplinarnych, które wymagają bardzo często umiejętności między innymi z zakresu chemii, biologii, nanotechnologii oraz medycyny.

Recenzowana praca doktorska ma układ spójnego tematycznie zbioru trzech publikacji naukowych z załączonymi oświadczeniami współautorów o łącznym współczynniku oddziaływania IF wynoszącym 9,858 oraz posiadającymi łącznie 100 punktów MNiSW. Należy przy tym stwierdzić, że w każdej z tych publikacji Doktorant jest pierwszym autorem, a oświadczenia współautorów jednoznacznie wskazują na wiodący udział Doktoranta w pracach badawczych i przygotowaniu manuskryptów. Dodatkowo bezpośrednio po załączeniu publikacji, Doktorant przedstawił krótkie komentarze do manuskryptów, które wzbogacają tę część pracy. Załączone publikacje stanowią część dysertacji, którą zazwyczaj zajmują rezultaty badań i dyskusja.

Sama dysertacja jako całość składa się ze 104 stron maszynopisu (zawierające wspomniane publikacje) oraz 74 stron suplementów do przedstawionych publikacji. Na pierwszych stronach Doktorant przedstawia swoją sylwetkę oraz „Część literaturową”. Jest ona przedstawiona na 35 stronach. Doktorant w sposób nadzwyczaj przystępny i precyzyjny wyjaśnia zagadnienia związane z terapią fotodynamiczną. Należy zwrócić uwagę, że tą część pracy poprzedził wstępem natury historycznej, co potwierdza dogłębne poznanie tematu i pełne zrozumienie zagadnień związanych z rozwojem i zastosowaniem fotouczulaczy. Na kolejnych stronach pracy mgr Adam Tillo opisuje porfinoidy oraz układy ftalocyjaninowe i tetrapirazynoporfirazynowe. Jako recenzent chciałbym podkreślić, że ta część została przygotowana z nadzwyczajną starannością. Bardzo dokładnie opisuje każdy z układów pod względem otrzymywania, właściwości fizykochemicznych i ich analizy. Niezwykle cenną częścią tego fragmentu pracy jest również opisane zastosowanie kliniczne obecnych na rynku fotouczulaczy oraz tych, które są zaledwie na etapie badań klinicznych i laboratoryjnych.

Tak dokładne przygotowanie wprowadzenia literaturowego do dysertacji nie budziło wątpliwości co do zarysowanego celu pracy. Został on określony precyzyjnie i dotyczy syntezy nowych związków makrocyklicznych i zastosowania ich w terapii fotodynamicznej. Doktorant dodatkowo doprecyzował cel poprzez podzielenie go na etapy, początkowo na dwa: synteza i analiza, a następnie na cztery szczegółowe. Potwierdza to, że działania Doktoranta w zakresie prowadzenia badań naukowych są uporządkowane i przemyślane.

W ramach pracy doktorskiej mgr Adam Tillo przeprowadził szereg syntez wykazując się ponad przeciętnymi umiejętnościami na stole laboratoryjnym. Świadczą o tym nie tyle prace syntetyczne układów makrocyklicznych o charakterze ftalocyjanin i tetrapirazyнопorfirazyń, ale przede wszystkim rozbudowa tych ostatnich o układy nanocząsteczek. Sama praca Doktoranta z nanocząsteczkami o charakterze dendrymerów wymagała od niego cierpliwości i precyzji podczas prowadzenia syntez ze względu na trudny charakter tych układów. Poza tym Doktorant otrzymał również makrocykle rozbudowane poprzez połączenia siarkowe o grupy adamantylowe oraz serię 3 nowych tetrapirazyнопorfirazyń z grupami podobnymi to wcześniej otrzymanych ftalocyjanin.

W części dotyczącej analizy otrzymanych związków, poza ustaleniem struktury chemicznej otrzymanych układów Doktorant zbadał ich właściwości fizykochemiczne absorpcyjno/emisyjne, tendencję do agregacji oraz zdolności do generowania tlenu singletowego co było podstawą wysuwania wniosków pod kątem potencjalnego zastosowania w terapii fotodynamicznej. Z wszystkich analiz jakie wykonał mgr Adam Tillo jedną z ważniejszych jest wpływ na agregację. Powszechnie wiadomo, że makrocykle zwłaszcza rozgałęzione mają tendencję do agregacji, jak to jest w przypadku np. dendrymerów 4-5 generacji typu PAMAM. Z tego powodu określenie zdolności do niej może mieć bardzo duże znaczenie przy dalszych pracach związanych np. z badaniami biologicznymi i potencjalną możliwością agregacji płytek krwi.

Ciekawym wydaje się wybór metali do tworzenia kompleksów. Doktorant umiejscowił kation cynku w centralnej przestrzeni kompleksu, a otrzymane wyniki wskazują na zasadność prowadzenia dalszych badań pod kątem potencjalnego zastosowania w terapii fotodynamicznej. W związku z tym kwestią zastanowienia się jest czy nie sprawdzić innych metali lub ich izotopów, a tym samym poprawić niektóre parametry otrzymanych układów.

Podsumowując, rozprawa doktorska jest przygotowana bardzo starannie. Zagadnienia jakimi zajmuje się mgr Adam Tillo mimo, że znane są od wielu lat to rozwiązania jakie zaproponował Doktorant są nowatorskie. Potrafił połączyć w swojej pracy między innymi klasyczne układy chemiczne, bardziej skomplikowane porfiryny oraz nanostruktury w postaci dendrymerów. Ponadto wykazał się umiejętnościami z zakresu technik służących do

identyfikacji związków chemicznych takich jak magnetyczny rezonans jądrowy (zarówno ^1H jak i ^{13}C), jak i krystalografia rentgenostrukturalna. Przeprowadzone syntezy doprowadziły do uzyskania czystych związków, które Doktorant zidentyfikował i określił ich parametry fizykochemiczne. Interpretacja uzyskanych wyników przez Pana mgr Adama Tillo, a także sposób formułowania wniosków zarówno w publikacjach, jak i w polskim komentarzu do publikacji oraz we wstępie obejmującym rys historyczny i obecny stan wiedzy i nauki na temat terapii fotodynamicznej i świadczą o dużej dojrzałości badawczej i multidyscyplinarnym podejściu do badań.

Na podstawie uzyskanych wyników Doktorant wyciągnął prawidłowe wnioski i zasugerował ich potencjalną przydatność w medycynie i farmacji jako substancje o możliwym zastosowaniu w terapii fotodynamicznej, między innymi chorób nowotworowych. Można zatem stwierdzić, że badania te mają znaczące wartości poznawcze i mogą posłużyć jako podstawa do poszukiwania skutecznej terapii przeciwnowotworowej.

Przygotowana przez Pana magistra Adama Tillo dysertacja w pełni spełnia warunki określone w Ustawie Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z 2018 roku (Dz. U. nr 2018 poz. 1669). W związku z powyższym wnioskuję do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie mgr Adama Tillo do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz o wyróżnienie przygotowanej przez Pana magistra rozprawy doktorskiej.

KIEROWNIK
Pracowni Radiofarmacji
Zakładu Chemii Farmaceutycznej, Analizy Leków i Radiofarmacji
Katedry Chemii Farmaceutycznej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi



Prof. dr hab. n. farm. Paweł Szymański