



prof. dr hab. Zbigniew Czarnocki
Uniwersytet Warszawski
Wydział Chemii

Warszawa, 22 listopada 2018

Recenzja
pracy doktorskiej mgr Marcina Szybińskiego, zatytułowanej
„Synteza analogów 1 α ,25-dihydroksywitamin D₃ ze zmodyfikowanym
pierścieniem D”

Przedłożona do recenzji dysertacja mgr Marcina Szybińskiego zrealizowana została w Wydziale Chemii Uniwersytetu Warszawskiego pod kierunkiem naukowym Prof. dr hab. Rafała Sicińskiego.

Grupa badawcza, w której Doktorant realizował swoją pracę posiada wieloletnie, ugruntowane doświadczenie w studiach nad chemią i biochemią witamin D i ich analogów, co stanowiło doskonały prognostyk uzyskania wartościowych wyników. W rezultacie powstała rozprawa o wysokiej wartości merytorycznej, co potwierdzone zostało faktem ogłoszenia części wyników w postaci pięciu publikacji zamieszczonych w prestiżowych periodykach. Warto zauważyć, że współautorem czterech z nich jest światowego formatu specjalista w problematyce witamin D, Prof. Hector DeLuca.

Praca doktorska mgr Szybińskiego dotyczy bardzo interesujących i aktualnych zagadnień związanych z badaniem aktywności biologicznej syntetycznych analogów witamin z grupy witaminy D. Najważniejszy przedstawiciel tej grupy, kalcytriol wykazuje szeroki wachlarz oddziaływania metabolicznego i jego rola w prawidłowym funkcjonowaniu organizmu jest nie do przecenienia. Wciąż jednak wiele mechanizmów działania biologicznego kalcytriolu i jego analogów nie jest w pełni poznanych, co powoduje, że szereg grup badawczych prowadzi studia nad różnorodnymi pochodnymi syntetycznymi, upatrując w tym możliwość odkrycia terapeutyku o optymalnym profilu działania. W ten nurt działalności naukowej doskonale wpisuje się recenzowana rozprawa.

Pod względem formalnym, tej obszernej pracy nadany został klasyczny układ treści, przy czym Części Literaturowej poświęcono 39 stron, badaniom własnym 47 stron, a części eksperymentalnej 56 stron. W końcowej części pracy zamieszczono listę 105 pozycji literatury przedmiotu. Pracę rozpoczyna zwięzły wstęp zarysowujący założenia i cel badań, którym były modyfikacje syntetyczne, obejmujące też stereochemię podstawników w pierścieniu D układu hydrindanowego analogów kalcytriolu, co umożliwiło konstrukcję nowych klas witamin D.

Podejście takie nie ma w zasadzie precedensu w obszernej literaturze przedmiotu, albowiem dotychczasowe prace koncentrowały się głównie na modyfikacjach pierścienia A, a także elastycznego konformacyjnie podstawnika bocznego, uznawanych za kluczowe w oddziaływaniach z receptorem i w aktywności kalcemicznej hormonów witaminowych.

W części literaturowej rozprawy Doktorant dokonał systematycznego opisu znanych syntez analogów hormonalnej formy witaminy D₃, włączając do dyskusji także istotne z punktu widzenia aktywności biologicznej kwestie stereochemiczne. Umiejętnie zachowano w tekście optymalną proporcję pomiędzy szczegółami syntetycznymi a konsekwencjami biologicznymi, co pozwoliło na sformułowanie ważnych merytorycznie wniosków o zależnościach pomiędzy strukturą a mechanizmami metabolicznymi. Zapoznanie się z tekstem ułatwiają klarowne schematy, standardowo zawierające zestawy stosowanych reagentów.

Rozdział ten napisany został, w mojej opinii, spójnie i interesująco. Zawiera systematycznie zgrupowane istotne informacje o rodzajach stosowanych dotychczas transformacjach syntetycznych zmierzających do konstrukcji analogów witamin D w celu uzyskania oczekiwanego profilu farmaceutycznego. Wartość przeglądu podnosi też wnikliwa analiza korelacji pomiędzy strukturą a aktywnością, pozwalająca lepiej zrozumieć realizowane później przez Doktoranta zadania, a także docenić złożoność uprawianej tematyki.

Ogólnie, opis literatury przedmiotu oceniam bardzo pozytywnie. Jest on obszerny i wielowątkowy, a ponadto logicznie skonstruowany i interesująco napisany, dowodząc dobrej orientacji Autora w uprawianej tematyce.

Następujący kolejno rozdział Badań Własnych rozpoczyna krótkie przypomnienie głównych celów poszukiwań, przy czym za punkt wyjścia potraktowano rezultaty otrzymane przez grupę badawczą Prof. Antonio Mourifo, wskazujące na pozytywny wpływ usztywnienia konformacyjnego pierścienia D na profil farmakologiczny analogu. Przed rozpoczęciem prac eksperymentalnych przeprowadzono komputerową symulację dokowania się molekuly do kieszeni wiążącej receptora VDR, co wskazywało na słuszność założeń wstępnych. Mając zatem na celu konstrukcję pochodnych kalcytriolu z tetralinowym układem pierścieni C/D, Doktorant przeprowadził złożoną serię transformacji syntetycznych, starannie optymalizując warunki ich realizacji, a także stosując bogaty zestaw zaawansowanych narzędzi syntezy organicznej. Kluczowym etapem przemian była reakcja Sonogashiry, dzięki której otrzymany został oczekiwany związek docelowy. Wykazywał on, co prawda, umiarkowaną aktywność biologiczną, ale sam fakt zrealizowania z powodzeniem tak złożonej syntezy uznać należy za spore osiągnięcie, dobitnie świadczące o dużej biegłości eksperymentalnej Doktoranta.

Kolejnym, dużym wyzwaniem badawczym była przeprowadzona następnie synteza analogów *D-seko* kalcytriolu, których struktury zaproponowane zostały po pozytywnych

wynikach symulacji komputerowej wiązalności z receptorem VDR. Podobnie jak uprzednio, drogą szeregu żmudnych przemian otrzymano założone pochodne, przy starannie kontrolowanej stereochemii zarówno względnej, jak i absolutnej. Doktorant znacząco uprościł także procedurę syntetyczną opracowując efektywną metodologię konstrukcji kluczowego dekalinowego bloku budulcowego przy wykorzystaniu reakcji metatezy olefin, co stanowiło eleganckie dopełnienie dotychczasowych osiągnięć.

Merytoryczną część rozprawy kończy opis procedur syntetycznych i zestawienie danych analitycznych wszystkich otrzymanych związków, przy czym substancje nowe scharakteryzowane zostały w sposób szczególnie skrupulatny, co warte jest pozytywnego odnotowania. Można jedynie zauważyć, iż opis z niezrozumiałych względów prowadzony jest w formie bezosobowej. Ponadto, pewnym przeoczeniem jest podawanie wartości skręcalności właściwej w stopniach.

Podsumowując ocenę rezultatów eksperymentalnych zaprezentowanych w rozprawie, można z przekonaniem stwierdzić, że są one bardzo wartościowe, w istotny sposób wnoszące wkład do metodologii syntetycznych, chemii i biochemii analogów witaminy D. Na bardzo pozytywne podkreślenie zasługuje, wspomniany już uprzednio, fakt włączenia niektórych wyników do pięciu publikacji zamieszczonych w prestiżowych czasopismach, co dobitnie wskazuje na ich wysoką wartość merytoryczną.

Tekst rozprawy przygotowany został rzetelnie i starannie. Jej część literaturowa jest obszerna, spójna i zredagowana kompetentnie na wysokim poziomie merytorycznym. Badania własne stanowią doskonały przykład efektywnej realizacji ambitnego projektu naukowego. Praca napisana jest profesjonalnie, posiada nienaganną szatę graficzną i wolna jest, w mojej opinii, od uchybień merytorycznych. W pracy odnotować można nieliczne przeoczenia literowe i stylistyczne, które w niczym nie umniejszają mojej wysoce pozytywnej oceny ogólnej pracy.

W podsumowaniu stwierdzam, że w mojej opinii recenzowana dysertacja całkowicie spełnia wszelkie kryteria ustawowe, ilościowe i jakościowe, stawiane rozprawom doktorskim i z pełnym przekonaniem składam do Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego wniosek o dopuszczenie rozprawy mgr Marcina Szybińskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Zbigniew Czarnocki