

Łódź, 27 maja 2018 r..

**Ocena pracy doktorskiej mgr inż. Małgorzaty Walczak zatytułowanej „Projektowanie, synteza i zastosowanie macierzy receptorów molekularnych w badaniach profilu wiązania leków działających na receptory histaminowe H1-H4”.**

Olbrzymi postęp nauk farmaceutycznych w poszukiwaniu nowych leków wynika z ogromnego postępu nauk biologicznych (w tym biologii molekularnej), nauk chemicznych oraz coraz szybszych technik obliczeniowych. Wprowadzenie nowego leku to koszt miliardów dolarów, ale jego wprowadzenie na rynek nie kończy badania leku (IV faza badań klinicznych – monitorowanie działań niepożądanych). Znane są przypadki wycofania produktu leczniczego z terapii, na skutek zaobserwowanych działań niepożądanych, których nie wykryto w III fazie badań klinicznych. Do takich związków należą m. innymi fenfluramina czy rofekoksyb, leki których stosowanie doprowadziło do zgonów. Wynika to pewnie z faktu, że opracowanie nowego leku o określonym kierunku działania nie zawsze przewiduje aktywność tego związku w innych kierunkach. Idealnym byłby lek o powinowactwie do jednego receptora, enzymu, czy komórki nowotworowej. Jednak takich leków nie ma, a ich działania niepożądane to efekt braku selektywności.

Przedstawiona do oceny praca wpisuje się w tematykę nowoczesnych metod poszukiwania leków i polega na unikalnej syntezie macierzy molekularnych wskazujących minimalne różnice wiązanych ligandów. Stworzone receptory posiadały peptydowy fragment miejsca wiążącego receptora jako główny fragment rozpoznający ligand i naśladowały naturalne receptory.

Przedmiotem badań była grupa leków o powinowactwie do receptorów histaminowych H1-H4, które są receptorami metabotropowymi.

W syntezie macierzy receptorów zastosowano automatyzację procesu oraz użyto triazynowe odczynniki kondensujące dla uzyskania jednolitych i optymalnych wyników. Pragnę podkreślić rolę promotora pracy Pana profesora Zbigniewa Kamińskiego, który opracował unikalną metodę kondensacji z zastosowaniem triazynowych odczynników dających produkty o wysokiej wydajności.

Doktorantka zastosowała automatyczną technikę SPOT z wykorzystaniem syntetyzatora macierzy peptydowych co doprowadziło do uzyskania powtarzalności wyników, zwiększenia

gęstości upakowania receptorów, zwiększenia różnorodności struktur receptorowych, oraz zmniejszenie liczby związków aktywnych biologicznie użytych do testów.

Doktorantka uzyskała 5 macierzy receptorów molekularnych naśladujących miejsca wiążące receptorów histaminowych. W badaniach procesu dokowania zastosowała histaminę oraz związki o znanej aktywności agonistycznej czy antagonistycznej wobec receptorów histaminowych.

Dokowanie ligandów do receptorów Doktorantka obserwowała metodą kolorymetryczną z użyciem odpowiednich barwników.

Uzyskane wyniki pozwoliły na zaprojektowanie wirtualnych macierzy VI i VII, umożliwiających potwierdzenie ich przydatności do różnicowania leków o powinowactwie do receptorów histaminowych.

Pragnę tutaj podkreślić fakt stworzenia nowej platformy badawczej obniżającej koszty poszukiwania nowych leków oraz co ma ogromne znaczenie etyczne mianowicie ograniczenie badań na zwierzętach.

Bardzo jest istotna sformułowana przez Doktorantkę konkluzja, że choć badania dotyczyły leków przeciwhistaminowych, to można oczekiwać, że zaproponowane rozwiązanie dotyczące receptorów metabotropowych może być wykorzystaniem badania innych ligandów tych receptorów.

Przedstawioną do oceny pracę oceniam bardzo wysoko. Pomijam charakterystykę przedstawionej dysertacji, która jest napisana wzorowo. Liczba opisanych eksperymentów oraz ich interpretacja świadczą nie tylko o pracowitości, ale i o „byстрыm umyśle” Autorki.

Poszukiwanie nowych leków jest ciągle niezwykłym wyzwaniem, a model zaproponowany przez Doktorantkę, w oparciu o perfekcyjny warsztat naukowy Promotora jest nowatorskim podejściem w metodyce poszukiwania nowych leków.

Liczba publikacji, doniesień, patentów i innych osiągnięć stawia przedstawioną dysertację jako szczególnie dorobek naukowy i z tego powodu uważam, że praca ta zasługuje na szczególne wyróżnienie.

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

*Prof. dr hab. n. farm. Elżbieta Mikiciuk-Olasik*