

**Recenzja rozprawy doktorskiej magister inżynier Moniki Domińskiej pt.  
„Glikokoniugacja *N*-heterocyklicznych związków biologicznie aktywnych oraz  
ocena ich aktywności przeciwnowotworowej”**

Przedstawione w recenzowanej pracy wyniki nawiązują do tematyki badań promotora rozprawy dr hab. inż. Gabriela Pastuch-Gawołek, która od lat zajmuje się chemią cukrów. Warto podkreślić, że tradycje badawcze w tym kierunku sięgają także wcześniejszego okresu. To istotne ponieważ chemia cukrów jest specyficznym obszarem chemii organicznej wymagającej specjalistycznej wiedzy i przede wszystkim doświadczenia. Najogólniej tematem pracy Doktorantki są problemy modyfikacji wybranych potencjalnych chemoterapeutyków przeciwnowotworowych poprzez glikokoniugację.

Chemioterapia nowotworów stanowi wciąż nierozwiązany problem współczesnej medycyny i farmacji. Jednym z istotnych zagadnień obecnych badań w tym zakresie jest niska biodostępność leku w obszarze objętym zmianami komórkowymi. Poza szeregiem ważnych właściwości farmakologicznych kluczowy dla uzyskania efektu terapeutycznego jest transport leku (drug delivery) do takiego obszaru. Komórki nowotworowe wykazują szereg cech charakterystycznych. Jednym z pomysłów poprawiających biodostępność leków jest glikokoniugacja, która może poprawiać zarówno transport leków do komórek nowotworowych jak i modyfikować zachowania leku w takim obszarze. Najogólniej tematem pracy Doktorantki jest opracowanie nowych strategii skutecznych terapii przeciwnowotworowych opartych na modyfikacjach znanych niekoniecznie komercyjnych leków poprzez ich funkcjonalizację cząsteczkami cukrów.

Praca skonstruowana jest w formie komentarza do cyklu 10 publikacji. Manuskrypt, który liczy 66 strony, uzupełnia spis osiągnięć Doktorantki (warsztaty, szkolenia, konferencje, publikacje, itp.) oraz oświadczenia współautorów publikacji, wchodzących w cykl doktorski.

W części zasadniczej komentarz zawiera (i) cel pracy, (ii) wprowadzenie, które wprowadza czytelnika w problematykę glikokoniugacji i stanowi zgrabny przegląd literatury, (iii) dyskusję wyników badań własnych, części doświadczałnej. (Iv) podsumowania i wniosków końcowych oraz (v) spisu literatury. Autorka cytuje 132 pozycję literaturowe.

Na stronie 7 Doktorantka formułuje cel pracy, którym jest synteza glikokoniugatów związków biologicznie aktywnych zawierających w swojej strukturze fragment *N*-heterocykliczny oraz ocena ich aktywności przeciwnowotworowej otrzymanych połączeń w zakresie ich potencjału przeciwnowotworowego. Przy czym w zakres wchodziła (i) synteza bloków budulcowych pochodnych cukrowych oraz pochodnych 8-hydroksychinoliny i metotreksatu; (ii) synteza glikokoniugatów z wykorzystaniem katalizowanej miedzi(I) reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji azydo-alkinowej (iii) ocena aktywności przeciwnowotworowych w teście MTT. Ogólnie rzecz biorąc, wszystkie te cele Doktorantka zrealizowała swoimi badaniami. Część literaturowa stanowi dobre wprowadzenie w problemy

glikokoniugacji. Aby zdać sobie sprawę w istotność problemu warto tu zacytować najnowszy przegląd, który ukazał się w Chem. Rev. 2022, 122, 15603–15671. W szczególności w części literaturowej Pani Domińska omawia (i) glikokoniugację jako strategię poprawy aktywności i selektywności potencjalnych leków, (ii) problemy aplikacji wybranych przez siebie leków w farmacji (iia) hydroksychinoliny oraz (iib) metotreksatu oraz (iii) koncepcję click chemistry, którą to chemię stosowała w przeprowadzanych reakcjach glikokoniugacji.

Kluczowym rozdziałem komentarza jest omówienie wyników badań. Formalnie można tu wyróżnić prace związane z (i) glikokoniugacją pochodnych 8-hydroksychinoliny opisaną w publikacjach [P.1, P.2, P.3, P.4], (ii) synteza pochodnych cukrowych D-glukozy oraz D-galaktozy (iii) synteza pochodnych 8-hydroksychinoliny (iv) syntezy glikokoniugatów pochodnych 8-hydroksychinoliny (v) badania aktywności biologicznej glikokoniugatów pochodnych 8-hydroksychinoliny (vi) potencjalne metabolity glikokoniugatów pochodnych 8-hydroksychinoliny [P.5], (vii) nanotransport glikokoniugatów [P.5, P.6, P.7], (viii) Glikokoniugacja pochodnej metotreksatu [P.8, P.9, P.10], (viii) badania aktywności biologicznej glikokoniugatu pochodnej metotreksatu. Nieprzypadkowo cytuję tutaj w całości omawiane rozdziały, pracy, ponieważ pozwalają one zrozumieć rozległość projektów syntetycznych podjętych przez Autorkę pracy. W sumie w pracy syntezuje 120 tytułowych pochodnych 8-hydroksychinoliny oraz metotreksatu. Już sama synteza takiej liczby związków stanowi istotne zadanie badawcze. Funkcjonalizację 8-hydroksychinoliny opiera Doktorantka o grupę 8-OH, natomiast synteza pochodnych metotreksatu prowadzona jest poprzez funkcjonalizację grup aminowych. Prace syntetyczne obejmowały funkcjonalizację badanych leków, umożliwiające przeprowadzenie reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji azydo-alkinowej katalizowanej miedzią(I), tzw. *click chemistry*. Przeprowadzone badania potwierdzają przydatność tej metody. Autorka uzyskuje tytułowe połączenia z wysoką wydajnością, a przeprowadzone analizy potwierdzają ich założoną budowę.

W części poświęconej badaniom aktywności biologicznej Autorka przedstawia wyniki badań wpływu zarówno związków chemicznych definiowanych wyjściowymi fragmentami budulcowymi (8-OH-chinoliną oraz cukrami) na aktywność tytułowych koniugatów. W skrócie w testach na liniach linii komórkowych 8-OH-chinoliną okazała się silnie toksyczna, cukry - nietoksyczne, podczas gdy aktywność koniugatów niestety generalnie jest zbyt niska by mogły one być potencjalnymi lekami. To niestety częsty wynik prac w zakresie poszukiwania nowych leków. Na osłode, koniugaty metotreksatu okazały się skuteczniejsze. Lepiej wnikały do komórek, były mniej toksyczne od samego metotreksatu, a w komórkach uwalniały lek i ten nic nie tracił ze swojej aktywności.

Powyżej w skrócie opisałem prace wykonane przez Doktorantkę. Praca stanowi typowe studium klasycznej chemii farmaceutycznej, polegające na syntezie połączeń oraz ocenie ich aktywności. Mimo olbrzymich wysiłków wciąż nie udało się znaleźć odpowiednio wydajnego ogólnego procesu projektowania leków. Największym osiągnięciem pracy jest, więc jak pisze Autorka rozszerzenie biblioteki struktur glikokoniugatów rejestrowanych w literaturze wraz z bazą danych dotyczących ich aktywności. Dużym osiągnięciem są też opisane metody ich syntezy z wykorzystaniem metod *click chemistry*. Brak pochodnych o wysokiej aktywności to trochę zawód, ale daleki jestem od niedoceniaenia pracy. Dowodem jak istotne są badania Autorki, jest liczba cytowań publikacji P1: Synthesis of 8-Hydroxyquinoline Glycoconjugates and Preliminary Assay of Their  $\beta$ 1,4-GalT Inhibitory and Anti-Cancer Properties, M. Krawczyk, G. Pastuch-Gawołek, A. Mrozek-Wilczkiewicz, M. Kuczak, M. Skonieczna, R. Musioł *Bioorganic Chemistry* (2019), 84, 326-338 (IF<sub>2019</sub> = 4,831; 100 pkt MEiN), która wynosi 42 (Google Scholar).

Prace typu klasycznej farmacji są ryzykowne. Miliony opisanych w literaturze związków chemicznych powodują *inflację* znaczenia pojedynczego związku. Dzisiaj żadne czasopismo chemiczne nie publikuje prac, których jedyną nowością jest *nowy związek*. To nie nowe związki są interesujące, lecz z punktu widzenia syntezy, kluczowe znaczenie ma doskonalenie metod syntezy a z punktu widzenia farmacji odkrycia aktywnych struktur. Hammond twierdzi wręcz, że *najbardziej fundamentalnym celem syntezy organicznej nie jest tworzenie nowych związków chemicznych, lecz „generowanie właściwości”*. Rozczarowanie towarzyszy nam zatem, kiedy syntezowane struktury nie okazują się wystarczająco aktywne. Rzeczywistym problemem projektowania leków jest zbyt mało danych reprezentujących mierzone właściwości. Powielając liczbę mierzonych właściwości, można w istotny sposób lepiej wykorzystać biblioteki badanych związków. Przykładem takich metod są PASS (prediction of activity spectra for substances) lub lipidomika. Szczególnie ciekawa jest ta ostatnia metoda. Jasne, że Autorka nie ma możliwości ich zastosowania, natomiast ciekaw jestem, czy widziałaby zalety wykorzystania np. lipidomiki dla zaprojektowania kolejnej serii glikokoniugatów w oparciu o posiadaną bibliotekę.

Istotnym atutem pracy pani Moniki Domińskiej jest jej dorobek publikacyjny. Praca jest cyklem 10 publikacji o łącznej sumie IF = 50. To dorobek imponujący jak na doktorat. Szczególnie istotna jest publikacja P1 w Bioorganic Chemistry, w której Doktorantka jest pierwszym autorem, która ma już ponad 40 cytowań (GS). Wg ORCID jest autorką w sumie 16 publikacji, a Scopus podaje jej indeks H=7. To bardzo wysokie parametry naukometryczne.

Większość publikacji Doktorantki publikowana jest w czasopismach MDPI. W ostatnim czasie wiele miejsca poświęca się dyskusji na temat znaczenia wydawnictw MDPI, którego praktyka wydawnicza jest krytykowana. Osobiście sądzę, że przesadnie krytykowana. Chciałbym, żeby w czasie obrony Doktorantka podjęła się obrony MDPI, w którym dużo publikuje. Dyskusję prześledzić można ubiegłorocznych numerach Forum Akademickiego. Dzisiejsza nauka to fabryka publikacji, które musimy tworzyć, kierując się specyficzną inżynierią IF i punktów. Nauka staje się sportem pełnym rankingów. Kochamy takie rankingi, bo są one proste. Nie wymagają naszego wysiłku. Oceniamy publikację w zależności od czasopisma, gdzie się pojawia.

Jest dla mnie oczywiste, że **przedstawiona do recenzji praca zasługuje na wyróżnienie**. Warto podkreślić, że praca skonstruowana jest bardzo zgrabnie i napisana jest świetnym językiem. Autorka opanowała metody pracy laboratoryjnej w chemii organicznej, a szczególnie chemii cukrów. Dobrze posługuje się warsztatem syntezy organicznej. Z biegłością analizuje strukturę otrzymywanych związków. Praca, która stanowi klasyczne studium chemii farmaceutycznej, w istotny sposób wzbogaca chemię glikokoniugatów o nowe metody ich wydajne metody ich syntezy oraz wprowadza do literatury nową bibliotekę takich połączeń. Istotnym argumentem jest fakt, że kluczowa praca [P1] opublikowana w Bioorganic Chemistry, czasopiśmie, które nie jest wiodącym czasopismem w zakresie chemii medycznej, jest szeroko cytowana (ponad 40 cytowań wg GS). Oznacza to, że okazuje się interesująca dla szerokiej publiczności chemików. Na wyróżnienie zasługuje też ogólnie bogaty dorobek Autorki, która jest współautorem 16 publikacji oraz kilku patentów, zgłoszeń patentowych. Brała udział w 20 konferencjach międzynarodowych oraz 15 krajowych. Była wykonawcą projektów badawczych. Jest laureatką wielu nagród, w tym rektorskich grantów projakościowych. Otrzymała także złoty medal na Międzynarodowej Wystawie Wynalazków w Warszawie (IWIS 2018) oraz Norymberdze (iENA 2018), za projekt *Glikokoniugatu pochodna metotretksatu i glukozy* (P.426731). Opisana biblioteka glikokoniatów istotnie

wzbogaca wiedzę w zakresie ich potencjalnych aplikacji przeciwnowotworowych. To dorobek imponujący.

Podsumowując, uważam, że przedstawiona mi do recenzji praca doktorska spełnia z dużym naddatkiem wymogi stawiane rozprawom doktorskim przez ustawę Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 20 lipca 2018 r. (Dz. U. z 2018 poz. 1668 z późn. zm.), w związku z czym wnoszę o dopuszczenie pani mgr. inż. Moniki Domińskiej do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora.

Jarosław Polański