

Katowice

23-10-2023

Prof. dr hab. Robert Musioł
Instytut Chemii
Uniwersytet Śląski

Recenzja pracy doktorskiej pana mgr inż. Mateusza Dawida Tomczyka pt. „Synteza i właściwości biologiczne modyfikowanych interkalatorów i makrocycli” wykonanej w Katedrze Chemii Organicznej Bioorganicznej i Biotechnologii Wydziału Chemicznego Politechniki Śląskiej pod kierunkiem prof. dr hab. inż. Krzysztofa Walczaka

Poznanie struktury chemicznej kwasów nukleinowych otworzyło nowe kierunki badań i położyło podwaliny pod przyszłe odkrycia w zakresie genetyki, mikrobiologii czy medycyny. Od tego czasu poszukiwanie nowych leków oraz strategii terapeutycznych wykorzystujących chemiczny nośnik informacji genetycznej to tematy cieszącą się niestabnącą popularnością. Należy bowiem zauważyć że mimo rozwoju wiedzy projektowanie leków opartych na tym mechanizmie pozostaje wyzwaniem. Jedną z najbardziej efektywnych strategii polega na wykorzystaniu zdolności niektórych substancji do wiązania z cząsteczkami DNA i RNA. Związki te nazywane interkalatorami mają zdolność do wbudowania się między nici DNA co w konsekwencji powoduje zaburzenia struktury lub uszkodzenia podwójnej helisy. To prowadzi do zakłócenia procesów replikacji i transkrypcji, ponieważ enzymy odpowiedzialne za te procesy napotykać trudności w odczytywaniu i kopiowaniu sekwencji DNA. W konsekwencji komórki nowotworowe, patogeny lub komórki zakażone tracą zdolność do prawidłowej reprodukcji. Warto zauważyć, że możliwe zastosowania interkalatorów nie ograniczają się do leczenia nowotworów lecz obejmują również infekcje czy choroby autoimmunologiczne. Mogą też zostać wykorzystane jako środki diagnostyczne czy w badaniach.

W związku z powyższymi badaniami realizowanymi przez Pana mgr inż. Mateusza Tomczyka należy uznać za aktualne i potrzebne. Podjął on się on syntezy i wybranych interkalatorów z grupy pochodnych 1,8-naftalimidów oraz makrocykli oraz zbadania ich wpływu na DNA pod kątem zastosowań w terapii przeciwnowotworowej. Badania te prowadził pod kierunkiem Pana prof. dr hab. Inż. Krzysztofa Walczaka w Katedrze Chemii Organicznej Bioorganicznej i Biotechnologii Wydziału Chemicznego Politechniki Śląskiej.

Przedstawiona mi do recenzji praca stanowi komentarz do monotematycznego cyklu sześciu publikacji obejmującego cztery prace eksperymentalne i dwie przeglądowe. Wszystkie prace zostały opublikowane w dobrych czasopiśmie z zakresu chemii medycznej, farmakologii oraz chemii organicznej. Na szczególną uwagę zasługuje z pewnością praca Cyclen based artificial nucleases: three decades of development (1989-2022). Part a – hydrolysis of phosphate esters opublikowana w prestiżowym czasopiśmie Coordination Chemistry Review. Cały komentarz rozpoczyna dobrze określony cel i zakres pracy. Autor szczegółowo wyłuszczył znaczenie i założenia jego pracy. Jednak, włączenie w zakres badań dwóch tak różnych grup związków jak pochodne naftalimidów oraz makrocykli warto było opatrzyć dodatkowym komentarzem, wychodzącym poza stwierdzenie, że było to wynikiem gruntownego przeglądu literatury.

W swoich badaniach Pan Tomczyk przeprowadził modyfikacje pierścienia 1,8-naftalimidu oraz pochodnych tioksantonu. Związki te były następnie wykorzystywane do otrzymania koniugatów z nukleotydami i makrocyklami. Jako zakładany efekt biologiczny zbadano wpływ otrzymanych związków na proliferację komórek nowotworowych oraz normalnych a także na aktywność topoizomeryazy. Uwzględniono także oddziaływania z DNA jako bezpośredni mechanizm działania. Projektowanie związków oraz ich otrzymywanie na drodze syntezy zostało dobrze opisane, zgodnie z wysokimi standardami czasopism w jakich wyniki te zostały przedstawione. Zdolność badanych układów do interkalacji była badana przy pomocy zmian temperatury topnienia, dichroizmu kołowego oraz zmian lepkości co pozwala na dokładną analizę sposobu oddziaływań związków z kwasami nukleinowymi. Co ciekawe o ile wyjściowe układy 1,8-naftalimidu oraz tioksantonu wykazywały zdolności interkalacyjne, zgodne zarówno z oczekiwaniami jak danymi literaturowymi to ich koniugaty z makrocyklami wydawały się pozbawione tych właściwości.

Badane związki nie wykazywały też aktywności jako inhibitory topoizomerazy. Aktywność wobec badanych linii komórkowych do pewnego stopnia odzwierciedla wyniki uzyskane dla pomiarów interkalacji. Pochodne 1,8-naftalimidów wykazywały szerokie spektrum aktywności wobec komórek nowotworowych. Najbardziej obiecujące pochodne zawierające ugrupowania nitrowe osiągały aktywność na poziomie sub-mikromolowym. Niestety niewielkiej lub brak selektywności wobec komórek normalnych ogranicza ich wykorzystanie jako przyszłych struktur wiodących. Obserwowane wyniki są w pełni zgodne z typowymi zależnościami struktura-aktywność, gdyż obecność grup nitrowych zwykle podnosi cytotoksyczność związków. W przypadku koniugatów badanych interkalatorów z makrocyclami zaobserwowano spadek aktywności antyproliferacyjnej zarówno wobec linii komórek nowotworowych jak i normalnych. W pewnym stopniu za brak pożądanej aktywności może być odpowiedzialne utrudnione wnikanie do komórek, przynajmniej w przypadku części pochodnych. Tak rozbudowane związki zawierające układy o dużej labilności wobec zmiennego środowiska. Zostało to również potwierdzone wobec koniugatów 1,8-naftalimidu dzięki fluorescencji którą te związki wykazują. Dokładne badania wykazały że dołączenie cząsteczki 1-aza-12-korony prowadzi do utraty zdolności penetracji do jądra komórkowego oraz do interkalacji. W przypadku pochodnych tioksantenu udało się zaobserwować ciekawą właściwość zwiększenia cytotoksyczności po naświetleniu nawet niewielkimi dawkami światła. Układy tioksantenu mogą generować reaktywne formy tlenu w wyniku aktywacji światłem o odpowiedniej długości fali. W trakcie swoich badań autor zaobserwował wyraźny wzrost cytotoksyczności dla takich koniugatów, jednakże bez względu na długość zastosowanego łącznika, co może sugerować że efekt pochodził tylko od układu tioksantenu. Czy były przeprowadzone próby na substratach użytych do koniugacji? Publikacje P5 i P6 to prace przeglądowe poruszające tematykę zbieżną z ogólnym kierunkiem badań realizowanych przez Pana mgr Tomczyka. Najpewniej praca P5 jest efektem owego gruntownego przeglądu literaturowego w zakresie chemii i aktywności przeciwnowotworowej pochodnych 1,8-naftalimidu. Kolejna praca dotyczy pochodnych cyklenu jako czynników o aktywności nukleaz. Jednocześnie jest to praca o której autor wspomina najrzadziej w swoim przewodniku. Prace naukowe opublikowane w wyniku badań prowadzonych przez autora stanowią ważny wkład w zrozumienie aktywności pochodnych naftalimidu oraz tioksantenu a także otwierają nowe możliwości projektowania aktywnych interkalatorów DNA.

Kandydat jest w większości z nich pierwszym autorem, co potwierdza jego głębokie zaangażowanie w prace zespołu. W trakcie swoich badań przeprowadził szereg skomplikowanych syntez, poznał nowe techniki badawcze również spoza głównego nurtu chemii organicznej. Część badań realizowana była w większym międzynarodowym zespole. Należy też zauważyć, że całościowy dorobek kandydata jest znacznie bogatszy obejmując pięć prac nieujętych w ramach cyklu, doniesienia konferencyjne a także udział w projektach badawczych również jako kierownik, czy pobyt na zagranicznych stażach naukowych. Wszystko to potwierdza, że Pan mgr inż. Mateusz Tomczyk jest ukształtowanym młodym badaczem o bogatym warsztacie i właściwej postawie naukowej. Do podobnych wniosków prowadzi analiza przewodnika, który jest wyłącznie jego autorstwa. Został on napisany prostym lecz poprawnym językiem z odpowiednią dbałością o szczegóły oraz szatę graficzną.

Przedstawiona mi do recenzji praca **spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce** (t.j. Dz. U. z 2023 r. poz. 742 z późn. zm.). Dlatego wnoszę do Wysockiej Rady Dyscypliny Nauki Chemiczne Politechniki Śląskiej o dopuszczenie doktoranta do dalszych etapów przewodu.

Robert Dluski