

22. 03. 2020 r.

Dr hab. Anna Brzostek
Pracownia Genetyki i Fizjologii Mycobacterium
Instytut Biologii Medycznej PAN, Łódź

Ocena pracy doktorskiej mgr Joanny Sarnik pt. „Komórkowe i molekularne mechanizmy działania farmakoforów węglowodanowych zawierających siarkę”.

Przedstawiona do oceny praca doktorska została wykonana w Katedrze Genetyki Molekularnej Instytutu Biochemii na Wydziale Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Łódzkiego, pod kierunkiem dr hab. Tomasza Popławskiego, prof. UŁ. Realizacja pracy doktorskiej w znakomitym zespole prof. T. Popławskiego stawia przed Doktorantką wysokie oczekiwania, które zmierzają do rozwiązania nowych, merytorycznych problemów naukowych. Jednocześnie, Doktorantka przystępując do wykonania celów pracy doktorskiej miała do dyspozycji bardzo dobry warsztat badawczy, niezbędną aparaturę naukową i co zasługuje na podkreślenie, wiedzę i doświadczenie naukowe promotora.

Pracę doktorską Pani mgr Joanny Sarnik stanowi zbiór trzech prac eksperymentalnych, spójnych tematycznie, opublikowanych w *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* o sumarycznym współczynniku cytowalności IF ok. 7,356 oraz jednej pracy przeglądowej opublikowanej w języku polskim. W trzech załączonych pracach Doktorantka jest pierwszym, w jednej zaś drugim, autorem a dołączone oświadczenia współautorów nie pozostawiają żadnych wątpliwości co do Jej kluczowej roli w realizacji opisywanych badań.

Przedmiotem zainteresowania Doktorantki są pochodne węglowodanów, tiocukry, wykorzystywane w celach terapeutycznych min. w leczeniu cukrzycy, chorób infekcyjnych i nowotworowych. Z uwagi na wciąż bardzo poważny problem związany z brakiem skutecznych leków przeciwnowotworowych, jak również brak wiedzy na temat pochodnych węglowodanów funkcyjalizowanych siarką w terapii przeciwnowotworowej, wybrana tematyka badań jest interesująca i bardzo aktualna.



Załączone publikacje stanowiące podstawę recenzowanej pracy doktorskiej zostały poprzedzone skróconym opisem przeprowadzonych prac w języku polskim, w którym Pani mgr J. Sarnik zamieszcza krótki wstęp, opisuje cele naukowe, wykorzystane materiały i metody oraz najważniejsze osiągnięcia prezentowanych prac cytując odpowiednie pozycje literaturowe. Na szczególną uwagę zasługuje zamieszczona na st. 15. Rycina 2., będąca kompendium badań i metod wykorzystanych przez Doktorantkę w poszczególnych pracach stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej. Dodatkowo po omówieniu wyników Doktorantka podsumowuje swoje badania precyzyjnie sformułowanymi wnioskami, a na zakończenie pani mgr Sarnik zamieszcza streszczenia w języku polskim i angielskim.

W krótkim wstępie Doktorantka opisuje tiocukry, ich właściwości fizykochemiczne i biologiczne zwracając uwagę na możliwość ich wykorzystania w leczeniu wielu chorób układowych, nowotworowych i infekcyjnych człowieka ze szczególnym uwzględnieniem naturalnie występujących tiocukrów. **W tym miejscu chciałabym poprosić Panią mgr J. Sarnik o podzielenie się wiedzą z zakresu wykorzystania tiocukrów w leczeniu chorób infekcyjnych. Na jakie drobnoustroje działają te związki? Czy są znane komercyjnie dostępne leki na bazie tiocukrów?**

Następnie Doktorantka prezentuje główny cel naukowy pracy, który powinien zostać moim zdaniem ujęty w inny sposób ponieważ stanowi on powtórzenie tytułu pracy doktorskiej.

W załączonych pracach eksperymentalnych wchodzących w skład rozprawy doktorskiej opublikowanych w *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* kolejno w latach: 2014, 2017 i 2019, Doktorantka wraz ze współautorami dokonała analizy właściwości przeciwnowotworowych czterech wybranych tiocukrów oznaczonych jako FCP 6-9. Wykorzystano do tego celu testy do oceny cytotoksyczności badanych związków, ich właściwości genotoksycznych, a także przeprowadzono szereg logicznie zaplanowanych badań wskazujących na mechanizm ich działania, przy czym zaobserwowano, iż FCP6 jest najskuteczniejszym związkiem przeciwnowotworowym, działającym w zakresie stężeń mikromolarnych. Autorzy prac stwierdzili na podstawie przeprowadzonych badań, że związki FCP mają zdolność do indukcji stresu oksydacyjnego, manifestującego się nagromadzeniem reaktywnych form tlenu w komórce poprzez zaburzenie homeostazy redoks wymagającej glutationu i układu tioredoksyna-reduktaza tioredoksyny. W ostatniej pracy eksperymentalnej Autorzy skupili się na jeszcze bardziej dogłębnym poznaniu mechanizmu działania FCP6



wykorzystując do tego celu linie komórkowe glejaków. W tej pracy zaobserwowano, że FCP6 zaburza system redoks w komórce, a także wpływa na obniżenie ogólnego poziomu tioli co powoduje nieprawidłowości w fałdowaniu białek, a tym samym uniemożliwia prawidłową ich syntezę na etapie składania w reticulum endoplazmatycznym (RE). Powyższe zaburzenia prowadzą do indukcji szlaku odpowiedzi adaptacyjnej na stres (UPR-unfolded protein response). W poprzedniej pracy dotyczącej również mechanizmu działania FCP wykorzystywano linię komórkową Hela. **Jaki był powód zmiany linii komórkowej?**

Czwarta załączona praca to praca przeglądowa w języku polskim opublikowana w Postęпах Biochemii (2016). Stanowi ona ciekawie napisany zbiór informacji dotyczących wykorzystania i mechanizmów działania naturalnie występujących tiocukrów, jak również tych syntetycznych w leczeniu wielu chorób metabolicznych, głównie cukrzycy typu 2, bakteryjnych, wirusowych, pasożytniczych czy nowotworowych. Praca ta została dobrze napisana i z pewnością będzie pomocnym materiałem dla studentów i młodych pracowników naukowych rozpoczynających swoje poszukiwania naukowe w tym kierunku.

W tym miejscu chciałbym podkreślić, że w każdej z opublikowanych prac wchodzących w skład pracy doktorskiej Pani mgr Joanny Sarnik na uwagę zasługuje nie tylko profesjonalne omówienie wyników, ale graficzne przedstawienie tematyki opisanej w rozprawie doktorskiej. Na podkreślenie zasługuje także świetny warsztat badawczy Doktorantki, i możliwość współpracy z prof. Z Witzakiem z Katedry Nauk Farmaceutycznych z Uniwersytetu Wilkes, USA, co zaowocowało zgromadzeniem ciekawych wyników i publikacjami naukowymi.

Prosiłbym Doktorantkę o podzielenie się podczas publicznej obrony swoimi przemyśleniami na poniższe kwestie:

- Czy mogłaby Pani zaproponować przypuszczalny mechanizm umożliwiający aktywny transport FCP6 do wnętrza komórki nowotworowej? Jakie metody zaproponowałaby Pani do wykazania tego procesu?
- Czy uważa Pani, że mechanizm działania tiocukrów na komórki nowotworowe i komórki bakteryjne jest taki sam? Czy znane są miejsca docelowe działania FCP w komórkach bakterii?

**Podsumowanie:**

Po wnikliwym zapoznaniu się z pracą doktorską Pani Joanny Sarnik uważam, że przedstawiona do oceny praca zawiera oryginalne i bardzo wartościowe wyniki. Wnoszę do Komisji Uniwersytetu Łódzkiego do spraw stopni naukowych w dyscyplinie nauki biologiczne o dopuszczenie mgr Joanny Sarnik do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z uwagi na uzyskane niezwykle cenne wyniki poznawcze i być może aplikacyjne oraz jakość naukową ocenianej pracy proszę Szanowną Komisję o nagrodzenie pracy doktorskiej Pani mgr Joanny Sarnik przewidzianą w regulaminie nagrodą.

dr hab. Anna Brzostek