

Kielce, 4.03.2020

Dr hab. Michał Arabski
Zakład Biologii Medycznej
Wydział Nauk Ścisłych i Przyrodniczych
Uniwersytet Jan Kochanowskiego w Kielcach

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

mgr Joanny Sarnik

*Komórkowe i molekularne mechanizmy działania farmakoforów
węglowodanowych zawierających siarkę*

Rozprawa doktorska Pani mgr Joanny Sarnik stanowiąca podstawę do nadania stopnia doktora została wykonana w Katedrze Genetyki Molekularnej UŁ pod kierunkiem dr hab. Tomasza Popławskiego we współpracy z Katedrą Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Wilkes w USA. Badania zostały sfinansowane w ramach dwóch grantów Narodowego Centrum Nauki tj. PRELUDIUM 8 oraz OPUS 1, jak również w ramach środków własnych UŁ. Celem badań była ocena komórkowych oraz molekularnych mechanizmów działania czterech analogów siarkowych węglowodanów wobec ośmiu linii komórkowych z zastosowaniem szerokiego panelu technik tj. spektrofluorymetrycznych, kolorymetrycznych, cytometrycznych oraz stosowanych w biologii molekularnej oraz cytotoksykologii. Uzyskane wyniki opublikowano w trzech pracach doświadczalnych z dominującym wkładem mgr Joanny Sarnik tj. 75, 72 oraz 63 %:

- Witczak ZJ, Sarnik J, Czubatka A, Forma E, Popławski T. Thio-sugar motif of functional CARB-pharmacophore for antineoplastic activity. Part 2. Bioorg Med Chem Lett. 2014 Dec 15;24(24):5606-5611. doi: 10.1016/j.bmcl.2014.10.095.
- Sarnik J, Czubatka-Bieńkowska, Dziadek J, Witczak ZJ, Popławski T. The induction of oxidative stress in cervix carcinoma cells by levoglucosenone derived 4-S-salicyl derivative and (1-4)-S-thio-disaccharides. Part 4. Bioorg Med Chem Lett. 2017 Mar 1;27(5):1215-1219. doi: 10.1016/j.bmcl.2017.01.064.
- Sarnik J, Gajek A, Toma M, Pawełczyk J, Rykowski S, Olejniczak A, Śliwiński T, Bielski R, Witczak ZJ, Popławski T. (1-4)-Thiodisaccharides as anticancer agents. Part 5. Evaluation of

anticancer activity and investigation of mechanism of action. *Bioorg Med Chem Lett*. 2020 Feb 15;30(4):126904. doi: 10.1016/j.bmcl.2019.126904.

Ponadto, czwarta z prac składająca się na rozprawę doktorską ma charakter przeglądowy i przedstawia charakterystykę tiocukrów jako leków przeciwnowotworowych, przeciwzakrzepowych, stosowanych w terapii cukrzycy typu 2 oraz leczeniu infekcji bakteryjnych oraz wirusowych:

- Sarnik J, Czubatka-Bieńkowska A, Dziadek J, Witczak ZJ, Popławski T. Tiocukry jako leki.

Postepy Biochem. 2016;62(4):526-534.

W sumie, cykl spójnych tematycznie 4 prac będących podstawą rozprawy doktorskiej ma sumarycznym IF wynoszącym 7,356 i liczbę punktów MNiSW równą 135. Ponadto, Pani mgr Joanna Sarnik jest współautorką 8 prac o sumarycznym IF wynoszącym 24,145 i 315 pkt. MNiSW, pełniła funkcję kierownika projektu PRELUDIUM 8 *Ocena właściwości przeciwnowotworowych tiocukrów* przyznany w ramach źródła finansowania Narodowego Centrum Nauki. Wynik badań mgr Joanna Sarnik prezentowała na 21 konferencjach krajowych oraz zagranicznych.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska to spójne koncepcyjnie działanie badawcze z jasno sformułowanym celem. Istotnym elementem pracy jest wybór reprezentatywnych i zróżnicowanych pod kątem chemicznym tiocukrów pozwalającym na weryfikację właściwości biologicznych tej grupy farmakoforów. Trzy spośród czterech analizowanych związków chemicznych to (1-4)tiodisacharydy w których cukry proste połączone są atomem siarki, różnicuje je obecność grup acetylowych oraz obecność różnych monosacharydów tj. zamiana cząsteczki glukozy na galaktozę. Czwarty z analizowanych tiocukrów to monosacharyd podstawiony kwasem salicylowym w pozycji C4 za pośrednictwem siarki tworzącej wiązanie glikozydowe. Badania zrealizowane w ramach rozprawy w pełni wpisują się w światowy nurt poszukiwania nowych związków chemicznych w terapiach przeciwnowotworowych z oceną nie tylko ich aktywności biologicznej, ale również charakterystyką potencjalnego mechanizmu działania. Ten ostatni aspekt badań zrealizowano poprzez zastosowanie zróżnicowanej palety technik doświadczalnych pozwalających na weryfikację właściwości związków chemicznych, jak cyto- i genotoksyczność, właściwości proapoptotyczne, proliferacja komórek, indukcja stresu oksydacyjnego, synteza i składnie białek oraz transport do komórki. Na uwagę zasługuje fakt wykorzystania w badaniach nie tylko komercyjnej linii komórkowej glejaka U-87 MG, lecz również linii pierwotnych, co podkreśla aspekt kliniczny rozprawy i wzmacnia wnioskowanie w ocenie badanych tiocukrów jako potencjalnych leków. Konsekwencją przemyślanej chronologii przeprowadzonych badań i interpretacji uzyskanych wyników jest wykazanie jednego z badanych analogów siarkowych węglowodanów tj. FCP6 jako wysoce aktywnego wobec komórek nowotworowych. Związek ten scharakteryzowano dodatkowo

pod kątem mechanizmu działania związanym m in. z indukcją stresu oksydacyjnego w wyniku oddziaływania z glutationem oraz tioredoksyną, jak również zaburzeniem procesu składania białek. Badania przeprowadzone w ramach rozprawy doktorskiej wnoszą nową wiedzę w zakresie wykorzystania tiocukrów jako potencjalnych leków przeciwnowotworowych nie tylko pod kątem ich aktywności biologicznej, ale również jej korelacji ze strukturą chemiczną związku. Informacje te wzbogacają wiedzę z zakresu przewidywania na podstawie parametrów strukturalnych związku chemicznego jego właściwości biologiczne np. w analizach QSAR. Badania mają więc charakter interdyscyplinarny, co znacząco wpływa na oryginalność rozwiązania problemu naukowego.

Z obowiązku recenzenta mam jedno pytanie tzn. proszę o bardziej szczegółowe wyjaśnienie kryteriów wyboru linii komórkowych, w tym HeLa mającej na celu charakterystykę mechanizmu działania analizowanych tiocukrów, z uwzględnieniem zakresu zastosowanych stężeń.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska Pani mgr Joanny Sarnik pt. „Komórkowe i molekularne mechanizmy działania farmakoforów węglowodanowych zawierających siarkę” spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz 595 z późn.zm). Kompetencje Pani mgr Joanny Sarnik w zakresie opracowania koncepcji badań, jej realizacji z zastosowaniem bogatego wachlarza metod oraz interpretacji i opisu wyników analiz oceniam bardzo wysoko i wnoszę do Komisji Uniwersytetu Łódzkiego ds. stopni naukowych w dyscyplinie nauki biologiczne o przyjęcie rozprawy i dopuszczenie Pani mgr Joanny Sarnik do dalszych etapów przewodu doktorskiego.


dr hab. Michał Arabski
Uniwersytet Jana Kochanowskiego
w Kielcach