



211-BF 4100.6.2021
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
BIURO RPN/6199/2024
RADY DISCYPLINY NAUKI FARMACEUTYCZNE
Podpis
12.04.2024

UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Wydział Farmaceutyczny

Recenzja

**rozprawy doktorskiej Pani mgr Małgorzaty Anny Strzeleckiej
pt. „Synteza i ocena potencjału przeciwnowotworowego nowych 1,3,4-
okszadiazolowych oraz 1,2,4-triazolowych pochodnych 4,6-dimetylo-
2-sulfanylopirydyno-3-karboksyamidu” przedłożonej Radzie Dyscypliny Nauki
Farmaceutyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
celem uzyskania stopnia naukowego doktora nauk farmaceutycznych**

Według danych opublikowanych przez WHO choroby nowotworowe są jednymi z najczęstszych przyczyn zgonów na świecie. Jednak pomimo poznania genetycznych podstaw rozwoju procesu nowotworowego oraz dużego postępu w zakresie metod walki z rakiem, opartych o terapie celowane wykorzystujące przeciwciała monoklonalne lub związki małowcząsteczkowe, wciąż niejasna heterogenność choroby i lekooporność, nadal stanowią istotny problem w optymalizacji skutecznych form walki z rakiem.

W ten nurt poszukiwań nowych leków przeciwnowotworowych doskonale wpisują się badania przedstawione w rozprawie przez Panią mgr Małgorzatę Annę Strzelecką, a przygotowane w zespole badawczym dr. hab. Piotra Świątka, prof. uczelni.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska ma formę spójnego tematycznie zbioru trzech artykułów, opublikowanych w recenzowanych czasopismach. Do publikacji, stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej, dołączony jest przewodnik liczący czterdzieści dwie strony, charakterystyka całkowitego dorobku Kandydatki oraz oświadczenia współautorów, określające wkład w powstanie artykułów. W publikacji P-1 mgr M. Strzelecka jest autorem seniorem. W dwóch kolejnych artykułach Doktorantka jest pierwszym autorem, a w pracy P-3 pełni równocześnie rolę autora korespondującego. Analiza oświadczeń Doktorantki oraz współautorów, w sposób jednoznaczny potwierdza wiodącą rolę mgr M. Strzeleckiej w powstanie publikacji będących podstawą dysertacji. Doktorantka zsyntezowała tytułowe związki, potwierdziła ich czystość i tożsamość, współtworzyła koncepcję i sposób realizacji prac badawczych, uczestniczyła w opracowaniu manuskryptów prac na wszystkich etapach związanych z upublicznieniem wyników prac w formie publikacji.

Cel swoich badań Doktorantka sformułowała jako zaprojektowanie i syntezę nowych 1,3,4-oksadiazolowych i 1,2,4-triazolowych pochodnych w grupie macierzystej struktury 4,5-dimetylo-2-sulfanylopirydyno-3-karboksyamidu. Dodatkowe zróżnicowanie strukturalne zaplanowanych pochodnych, uzyskano przez wprowadzenie fragmentów o strukturze N-acetylohydrazonów (seria I), zasad Mannicha (seria II) oraz zasad Schiffa (seria III). Czystość i tożsamość serii trzydziestu pięciu związków, otrzymanych na drodze kilkuetapowej syntezy, zostały potwierdzone przez Doktorantkę z zastosowaniem aktualnych metod eksperymentalnych. Wszystkie związki poddano ocenie aktywności przeciwnowotworowej *in vitro* wobec wybranych linii komórkowych raka żołądka, raka jelita grubego oraz czerniaka. Selektowność związków oceniono porównując aktywność wobec ludzkich komórek prawidłowych. Dla wybranych związków oszacowano aktywność wobec cyklooksygenazy typu 1 (COX-1) i typu 2 (COX-2) (seria I), glikoproteiny P oraz markerów apoptozy (seria III). Badania biologiczne prowadzono w ramach współpracy z zespołami z Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu i Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Próby ustalenia zależności między budową i aktywnością związków zostały uzupełnione o badania modelowania molekularnego. Badania te zrealizowano w ramach współpracy z zespołem dr hab. Anety Jezierskiej z Uniwersytetu Wrocławskiego oraz dr hab. Żanety Czyżnikowskiej z Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

Pozytywnie oceniam przedłożoną do oceny dysertację. Doktorantka z sukcesem zrealizowała założony cel. Zakres zastosowanych metod jest prawidłowy i nie budzi zastrzeżeń. Zaprezentowane wyniki badań stanowią wkład Doktorantki w poszerzenie wiedzy nt pochodnych 4,5-dimetylo-2-sulfanylopirydyno-3-karboksyamidu modyfikowanych fragmentami 1,3,4-oksadiazolu i 1,2,4-triazolu, jako związków o potencjalnej aktywności przeciwnowotworowej oraz właściwościach chemoprewencyjnych.

Pomimo dużej staranności z jaką opracowano rozprawę, uważam, że ułatwieniem w analizie wyników byłoby zaprezentowanie warunków prowadzenia reakcji oraz wydajności z jaką izolowano finalne produkty na Schemacie 1. Ułatwieniem byłoby ponadto wprowadzenie odwołania we fragmentach dotyczących oceny aktywności biologicznej i bezpieczeństwa wytypowanych związków w sekcji „Wyniki”, do konkretnych rycin w publikacjach stanowiących integralną część rozprawy.

Lektura przedłożonej do oceny rozprawy skłoniła mnie do zdefiniowania poniższych problemów, mogących być punktem wyjścia do dyskusji z Doktorantką:

- 1) jednym z głównych ograniczeń w rozwoju kandydatów na lek, w tym leków przeciwnowotworowych jest ich rozpuszczalność i biodostępność; czy dostrzega Pani możliwość modyfikacji struktury macierzystej oraz pięcioczłonowych pierścieni heteroaromatycznych, tak aby nowe związki spełniały kryteria lekopodobieństwa?
- 2) metody spektroskopowe NMR i IR są szeroko wykorzystywane w analizie tożsamości związków; jakie parametry fizykochemiczne związków serii I, zaprezentowanych w publikacji I, wyznaczano z zastosowaniem metod NMR i IR?
- 3) proszę o przybliżenie kryteriów doboru podstawników w obrębie serii I (związki 5–13) i serii III (związki 4 a–l) oraz jakiego typu oddziaływań można się spodziewać wprowadzając poszczególne podstawniki i ugrupowania?

W mojej ocenie uzyskane wyniki można traktować jako kolejny krok w badaniach nad optymalizacją nowych struktur o pożądanej aktywności przeciwnowotworowej. Warsztat badawczy może stanowić dobry punkt do realizacji dalszych prac badawczych. Jednocześnie chcę zwrócić uwagę, że prace będące podstawą rozprawy zostały opublikowane w dobrych czasopiśmie i zostały zacytowane już 15 razy.

Stwierdzam, że zaprezentowany w rozprawie problem i warsztat badawczy oraz umiejętność analizy uzyskanych wyników stanowią o wartości poznawczej opracowania przedłożonego przez Doktorantkę i są oryginalnym rozwiązaniem problemu naukowego. Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska, autorstwa mgr Małgorzaty Anny Strzeleckiej, spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1 i 2 ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r., poz. 1668 ze zm.). Wnoszę do Rady Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie mgr Małgorzaty Anny Strzeleckiej do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia naukowego doktora.

Kraków, 12.04.2024 r.



Signed by /
Podpisano przez:

Paweł Maria
Zajdel

Date / Data: 2024-
04-12 09:57

Prof. dr hab. n. farm. Paweł Zajdel
Kierownik Katedry i Zakładu Chemii Organicznej
Wydział Farmaceutyczny
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków
✉ pawel.zajdel@uj.edu.pl