



Warszawa, 29 maja 2025

RECENZJA PRACY DOKTORSKIEJ

mgr Marty Jędrzejczyk

pt. „Synteza, analiza strukturalna i badanie aktywności biologicznej pochodnych salinomycyny”

Przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska mgr Marty Jędrzejczyk podsumowuje prace badawcze wykonane przez Doktorantkę na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu pod kierunkiem prof. dr hab. Adama Huczyńskiego. Podjęte w rozprawie problemy badawcze dotyczą określenia ścieżek rozkładu salinomycyny, związku pochodzenia naturalnego zaliczanego do grupy antybiotyków jonoforowych, oraz syntezę jego koniugatów opartych na kationie trifenylofosfoniowym i dobrze wpisują się w obszar zainteresowań Promotora. Dysertacja ma postać zbioru opublikowanych i powiązanych tematycznie artykułów naukowych (zgodnie z art. 187 ust. 3 ustawy), opatrzonego podsumowaniem w języku polskim i uzupełnionego o deklaracje współautorów.

Rozprawa rozpoczyna się od krótkiego streszczenia (w języku polskim i angielskim) oraz zwięzłego określenia celu pracy, które wprowadzają czytelnika w tematykę prowadzonych badań. Kolejna część obejmuje ankietę dorobku naukowego zawierającą spis publikacji współautorstwa Kandydatki, wykaz odbytych staży naukowych, udział w konferencjach oraz informacje o realizowanych projektach badawczych. Na szczególne podkreślenie zasługuje fakt, że Doktorantka nie tylko brała udział w projektach kierowanych przez Promotora, ale również samodzielnie aplikowała o środki w ramach programu IDUB i z powodzeniem nimi zarządzała. W tej części Rozprawy przydatny byłby również wykaz stosowanych skrótów – jego obecność ułatwiłaby mniej doświadczonemu czytelnikowi lekturę pracy.

Pierwszy rozdział, zatytułowany „Wprowadzenie”, zawiera szereg istotnych informacji niezbędnych dla zrozumienia specyfiki podjętej tematyki. Autorka zwraca uwagę na skalę występowania chorób nowotworowych oraz przedstawia dostępne metody ich leczenia, omawiając zarówno zalety, jak i ograniczenia każdej z nich. Uzasadnia w ten sposób potrzebę poszukiwania nowych strategii terapeutycznych. W dalszej części rozdziału tłumaczy wybór salinomycyny jako platformy do dalszych badań oraz zainteresowanie jej koniugatami z kationem trifenylofosfoniowym. W mojej ocenie, we wprowadzeniu zabrakło jednak klasycznego przeglądu literaturowego, w którym Autorka mogłaby szerzej omówić dotychczasowe podejścia do syntezy analogów i koniugatów salinomycyny. Taka analiza kontekstu badawczego byłaby cennym uzupełnieniem i lepiej osadziłaby prezentowane prace w aktualnym stanie wiedzy. Tym bardziej, że styl pisarski Doktorantki jest przystępny i klarowny, co sprzyjałoby lekturze takiego opracowania.

Mgr Jędrzejczyk rozpoczęła swoje badania od analizy warunków prowadzących do rozkładu salinomycyny oraz charakterystyki strukturalnej produktów jej dekompozycji (*J. Mol. Struct.*, **2022**, *1263*, 133129). Wiedza w tym zakresie miała istotne znaczenie z perspektywy ograniczenia



dr hab. inż. Anna Kajetanowicz, prof. UW

Laboratorium Syntezy Metaloorganicznej

Centrum Nauk Biologiczno-Chemicznych

Wydział Chemii Uniwersytet Warszawski

niekontrolowanego rozpadu podczas syntez. Co więcej, ponieważ jedną z potencjalnych form podania leków zawierających salinomycynę lub jej koniugaty jest podanie doustne, należało przeanalizować wpływ kwaśnego środowiska żołądka na ich trwałość, a także zbadać, czy produkty rozkładu mogą wykazywać działanie terapeutyczne. Aby to sprawdzić, Kandydatka przeanalizowała wpływ kwasów o różnej wartości pK_a na stabilność salinomycyny wykazując, że szybkość rozkładu koreluje z siłą zastosowanego kwasu; im mocniejszy kwas, tym szybszy rozpad. Optymalnym wyborem do głębszego zbadania tego procesu okazał się kwas mrówkowy, który pozwolił na kontrolowanie przebiegu reakcji i wydzielenie dwóch produktów rozpadu. Główny produkt **I-2** został następnie poddany szczegółowej analizie w celu ustalenia jego struktury. Dodatkowo sprawdzono, czy zachował on właściwości jonoforetyczne i jest zdolny do kompleksowania kationów metali. W tym celu zastosowano szereg technik analitycznych (XRD, FT-IR, ESI-MS oraz różne techniki NMR) oraz obliczeniowych (mapy molekularnego potencjału elektrostatycznego – MESP). Uzyskane wyniki jednoznacznie potwierdziły zarówno strukturę produktu **I-2** i jego soli, jak i zachowanie przez niego właściwości kompleksujących.

Kolejne dwie prace (*Bioelectrochemistry*, **2022**, 145, 108089 oraz *Eur. J. Med. Chem.* **2025**, 282, 117055) opisują syntezę koniugatów salinomycyny z różnymi kationami tryfenylofosfoniowymi (TPP⁺) oraz właściwości biochemiczne tak uzyskanych pochodnych. Modyfikacje dotyczyły przede wszystkim pozycji C1 oraz w znacznie mniejszym stopniu pozycji C20. Pierwsza z publikacji dotyczy syntez oraz właściwości jonoforetycznych trzech nowych koniugatów salinomycyny. W wyniku przeprowadzonych modyfikacji Kandydatka otrzymała dwie pochodne estrowe **II-6** oraz **II-8**, powstające w wyniku dwuetapowej syntezy wykorzystującej w pierwszym etapie 1,6-dibromoheksan w obecności silnej zasady, a następnie reakcję substytucji S_N2 z wykorzystaniem bromku 4-(karboksybutylo)tryfenylofosfoniowego. Triazolowy analog **II-5** został otrzymany w kilkuetapowej syntezie z kluczowym etapem dipolarnej 1,3-cykloaddycji Huisgena. Kolejnym etapem prac było sprawdzenie właściwości tak uzyskanych związków. Wszystkie eksperymenty wykazały wyjątkowe właściwości jonoforetyczne triazolowej pochodnej **II-5**, która nie tylko zachowywała aktywność niemodyfikowanego związku, ale działała szybciej i skuteczniej, zwłaszcza w mitochondriach. Mniej skuteczne okazały się pochodne salinomycyny funkcjonalizowane w pozycji C1. Trochę dziwi więc fakt, że w kolejnej publikacji Kandydatka nie skoncentrowała się na dalszych modyfikacjach w pozycji C20. Zamiast tego, w wyniku modyfikacji grupy karboksylowej w pozycji C1 otrzymała serię 11 nowych związków różniących się długością łańcucha węglowego i rodzajem kationu tryfenylofosfoniowego. Również tutaj mgr Jędrzejczyk zastosowała dwuetapową procedurę wykorzystującą reakcję odpowiedniego dibromku oraz następnie podstawienie różnymi pochodnymi fosfin. Aby zweryfikować hipotezę o kluczowej roli kationu TPP⁺ do porównania została dodana odpowiednia pochodna benzylowa. Uzyskane związki zostały przebadane pod kątem aktywności biologicznej oraz ich wpływu na oddychanie komórkowe. Dla większości linii ludzkich komórek nowotworowych koniugaty salinomycyny z kationem TPP⁺ wykazywały wysoką aktywność cytotoksyczną z wartościami stężenia IC_{50} poniżej 1 μM ; zdecydowana większość działała lepiej niż niemodyfikowana salinomycyna. Trzy z badanych związków, **III-3a**, **III-3b** oraz **III-3e**, charakteryzowały się również wysokim współczynnikiem selektywności SI, czyli selektywnie atakowały komórki nowotworowe bez wpływu na komórki zdrowe. Kolejne testy dotyczyły wpływu wybranych związków na mitochondria komórek nowotworu płuc A549 i nowotworu piersi MDA-MB-231 oraz ich oddziaływania na cykl komórkowy oraz indukcję apoptozy w komórkach nowotworowych. Badania potwierdziły wyższą skuteczność pochodnych SAL-TPP⁺ w porównaniu



dr hab. inż. Anna Kajetanowicz, prof. UW

Laboratorium Syntezy Metaloorganicznej
Centrum Nauk Biologiczno-Chemicznych
Wydział Chemii Uniwersytet Warszawski

do niemodyfikowanej salinomycyny oraz jej benzyłowego analogu. Wysoka aktywność pochodnych SAL-TPP⁺ w stosunku do komórek nowotworowych nie przełożyła się jednak na poprawę właściwości przeciwbakteryjnych; żaden ze związków nie okazał się lepszy niż niemodyfikowana salinomycyna, choć większość skutecznie hamowała rozwój bakterii Gram-dodatnich.

Powyższe publikacje stanowią istotny wkład w rozwój badań nad właściwościami przeciwnowotworowymi i przeciwbakteryjnymi koniugatów salinomycyny z kationem trifenylofosfoniowym (TPP⁺). We wszystkich wymienionych pracach Kandydatka figuruje jako pierwsza lub druga autorka, a zgodnie z oświadczeniami współautorów (których, ze względu na interdyscyplinarny charakter badań jest kilku), jej wkład w powstanie każdej z nich był znaczący. Obejmował on przede wszystkim pozyskiwanie materiału wyjściowego, prowadzenie wieloetapowych syntez oraz analizę i interpretację wyników badań spektroskopowych. Doktorantka aktywnie uczestniczyła również w opracowywaniu manuskryptów i prowadzeniu korespondencji z recenzentami. Zaprezentowane wyniki nie tylko wnoszą interesujący i wartościowy wkład do obecnego stanu wiedzy, ale także wskazują na wysoki potencjał terapeutyczny otrzymanych związków, które w przyszłości mogą stać się podstawą do opracowania nowych leków przeciwnowotworowych. W związku z tym rodzi się pytanie, czy rezultaty tych badań zostały objęte ochroną patentową, czy też ograniczono się jedynie do ich publikacji.

Rozprawa została przygotowana starannie zarówno pod względem merytorycznym, jak i edytorskim. Tekst cechuje się wysoką estetyką oraz dbałością o język, a nieliczne zauważone niezręczności stylistyczne nie wpływają na moją pozytywną ocenę całości pracy.

Podsumowując, Kandydatka z powodzeniem zrealizowała postawione cele badawcze, ustalając warunki rozpadu salinomycyny oraz identyfikując główne produkty tego procesu. Zauważyła również, że główny produkt rozpadu zachowuje zdolność kompleksowania kationów metali oraz właściwości jonoforetyczne. Ponadto otrzymała serię koniugatów salinomycyny z kationem trifenylofosfoniowym, z których kilka wykazało wysoki potencjał terapeutyczny jako leki przeciwnowotworowe. Bogaty materiał badawczy zawarty w załączonych publikacjach świadczy o wysokich kompetencjach eksperymentalnych Doktorantki. Szczególnie godne podkreślenia jest jej doświadczenie w oczyszczaniu związków o wysokiej polarności – zadaniu trudnym dla większości chemików organicznych (jestem pod wrażeniem, że Kandydatce udało się uzyskać poprawny wynik analizy elementarnej dla związku zawierającego 174 atomy węgla!). Całość potwierdza zdolność mgr Jędrzejczyk do samodzielnego prowadzenia kompleksowych badań naukowych.

Uważam, że praca doktorska mgr Marty Jędrzejczyk bez wątpienia spełnia wszystkie wymagania stawiane przez Ustawę o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j.: Dz.U. 2023 r. poz. 742 z późn. zm.), dlatego wnoszę do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Chemiczne Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu o dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.