

Prof. dr hab. inż. Jacek Rynkowski

Łódź, 2020.06.18

Instytut Chemii Ogólnej i Ekologicznej PŁ

90-924 Łódź, ul. Żeromskiego 116

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr **Kingi Pióreckiej** p.t.:

„Otrzymywanie i badania kompleksów i koniugatów silseskwioksanów z antracyklinami”

wykonanej w Dziale Polimerów Centrum Badań Molekularnych i
Makromolekularnych PAN w Łodzi

promotor rozprawy: **prof. dr hab. inż. Włodzimierz A. Stańczyk**

*Recenzja przygotowana na zlecenie dyrektora CBMM PAN w Łodzi, Pana prof. dr hab.
Marka Potrzebowskiego*

W ostatnich latach coraz więcej uwagi poświęca się badaniom, zmierzającym do polepszenia skuteczności leków przeciwnowotworowych poprzez bardziej selektywne ich oddziaływanie na komórki rakowe, z jednoczesnym ograniczeniem skutków ubocznych. Do grupy wysoce skutecznych leków, szeroko stosowanych w leczeniu wielu nowotworów, powodujących jednakże szczególnie niebezpieczne działania uboczne, przede wszystkim kardiotoxycznosc, należą antybiotyki antracyklinowe.

Obiecującym sposobem zwiększenia selektywności cytostatyków, w tym leków z grupy antracyklin, może być zastosowanie różnego typu, zarówno organicznych, jak i nieorganicznych nośników o wymiarach nanometrowych, których zadaniem jest kontrolowane dostarczanie i stopniowe uwalnianie leków w odpowiednim

stężeniu do komórek nowotworowych, przy jednoczesnym ograniczeniu ich ogólnoustrojowej toksyczności.

Głównym celem rozprawy doktorskiej mgr Kingi Pióreckiej było otrzymanie i zbadanie wybranych właściwości kompleksów i koniugatów hybrydowych materiałów krzemoorganicznych - poliedrycznych silseskwioksanów T_8 (POSS) z najczęściej stosowanymi w chemioterapii antracyklinami – doksorubicyną i daunorubicyną. Z badań, wykonanych w ramach współpracy z zespołem Pani prof. B. Klajnert-Maculewicz z Katedry Biofizyki Ogólnej Uniwersytetu Łódzkiego, wynika, że cytotoksyczność samego POSS jest nieznaczną, wobec czego jego wykorzystanie jako nanonośnika cytostatyków jest całkowicie uzasadnione. Temat rozprawy jest więc nie tylko aktualny ale także posiada duży potencjał wykorzystania wyników w syntezie proleków, zawierających antracykliny. Przedstawiona do recenzji rozprawa stanowi, liczące 100 stron opracowanie i składa się z następujących głównych elementów:

- motywacji i celu badań (4 str.)
- wyników badań (10 str.)
- streszczenia w języku polskim (2 str.)
- streszczenia w języku angielskim (2 str.)
- wykazu literatury cytowanej w pracy (3 str.)
- wykazu dorobku naukowego doktorantki (5 str.)
- odbitek publikacji, wraz z opublikowanymi danymi uzupełniającymi (56 str.)
- oświadczeń współautorów (11 str.)

Przesłanki, które skłoniły doktorantkę do podjęcia badań, założone cele badawcze oraz zakres pracy zostały przedstawione w rozdziale otwierającym rozprawę w sposób jasny i przekonujący.

Podstawą rozprawy jest cykl ściśle powiązanych tematycznie jednego przeglądowego (3) oraz trzech oryginalnych (1, 2, 4) artykułów naukowych, opublikowanych w renomowanych czasopismach zagranicznych:

1. Piorecka K., Radzikowska E., Kurjata J., Rozga-Wijas K., Stanczyk W.A., Wielgus E., *Synthesis of the first POSS cage – antracycline conjugates via amide bonds*, New J. Chem., 2016,40, 5997-6000;
[IF₂₀₁₆ = 3,269; lista MNiSW – 70]

2. Piórecka K., Stanczyk W., Florczak M., *NMR analysis of antitumor drugs: Doxorubicin, daunorubicin and their functionalized derivatives*, Tetrahedron Letters, 2017, 58, 152-155

[IF₂₀₁₇ = 2,18; lista MNiSW – 70]

3. Piorecka K., Kurjata J., Roza-Wijas K., Stanczyk M., Stanczyk W.A., *Synthetic routes to nanomaterials containing anthracyclines: noncovalent systems*, Biomaterials Science, 2018, 6(10), 2552-2565

[IF₂₀₁₈ = 5,251; lista MNiSW – 140]

4. Piorecka K., Kurjata J., Bak-Sypien I., Cypryk M., Steinke U., Stanczyk W.A., *Reasons for enhanced activity of dexorubicin on co-delivery with octa(3-aminopropyl)silsesquioxane*, RSC Advances, 2020, 10, 15579-15585

[IF₂₀₂₀ = 3,070; lista MNiSW – 100]

Sumaryczny IF wszystkich prac wynosi 13,77, zaś liczba punktów ministerialnych 380. Poziom naukowy wymienionych publikacji jest bardzo wysoki. Na szczególne podkreślenie i uznanie zasługuje fakt dołączenia do wszystkich prac doświadczalnych wyczerpujących danych dodatkowych (*supplementary data*), zawierających szczegółowy opis wykonanych syntez oraz wyniki charakteryzujące otrzymane materiały.

Publikacje liczą odpowiednio 6, 3, 4 i 6 współautorów. Ich wieloautorski charakter jest zrozumiały. Udział w badaniach współpracowników (także z innych Działów CBMM, np. Chemii Strukturalnej lub Chemii Bionieorganicznej) umożliwił poszerzenie spektrum badań, ich konsultację biomedyczną, bardziej wnikliwą interpretację wyników, przeprowadzenie symulacji komputerowych i.t.p. Jednakże, analiza oświadczeń współautorów nie pozostawia żadnych wątpliwości, że udział doktorantki w tworzeniu koncepcji oraz opracowaniu manuskryptów wszystkich prac był bardzo duży, zaś w opracowaniu, przygotowaniu i optymalizacji większości syntez oraz interpretacji części badań (przede wszystkim złożonych i wszechstronnych analiz widm otrzymanych za pomocą zaawansowanych technik dwuwymiarowej spektroskopii NMR, takich jak COSY, NOESY oraz HSQC) wyłączny lub dominujący. Wart podkreślenia jest również fakt, że mgr Kinga Piórecka jest pierwszą autorką we wszystkich pracach, a w pracy 4 jest autorem korespondencyjnym. Ponadto kierowała projektem NCN PRELUDIUM oraz brała aktywny udział w projekcie NCN OPUS, związanych bezpośrednio z tematyką rozprawy,

Do najistotniejszych dokonań i osiągnięć mgr Kingi Pióreckiej, przedstawionych w recenzowanej pracy należy zaliczyć:

- przeprowadzenie syntezy dwóch nośników silseskwioksanowych: POSS z ośmioma podstawnikami, zawierającymi terminalne ugrupowania karboksylowe $\{T_8[(CH_2)_2S(CH_2)_{10}COOH]_8\}$ oraz chlorowodoru okta(3-aminopropyl)silseskwioksanu $\{T_8[(CH_2)_3NH_2 \cdot HCl]_8\}$,
- przeprowadzenie syntez modyfikowanych antracyklin: doksorubicyny i daunorubicyny z funkcją karboksylową oraz doksorubicyny z wiązaniem podwójnym i potrójnym,
- przeprowadzenie syntez koniugatów antracyklin z POSS w wyniku sprzężenia otrzymanych wcześniej zmodyfikowanych antracyklin z odpowiednimi nośnikami POSS z utworzeniem wiązań kowalencyjnych.

Wszystkie syntezy zostały zaplanowane i przeprowadzone bardzo starannie a produkty reakcji, po oczyszczeniu, poddane szczegółowej analizie, z wykorzystaniem magnetycznego rezonansu jądrowego, TOF MALDI oraz analizy elementarnej.

Za największe osiągnięcie pracy należy uznać otrzymanie kompleksów POSS $\{T_8[(CH_2)_3NH_2 \cdot HCl]_8\}$ z doksorubicyną oraz przeprowadzenie wnikliwych i szczegółowych badań z wykorzystaniem metod spektroskopowych (NMR, FTIR, fluorescencja), spektrometrii mas (MALDI-TOF, ESI MS), potencjału Z, analizy elementarnej. Wyniki tych badań, wsparte obliczeniami kwantowo-mechanicznymi, wykonanymi przez prof. Marka Cypryka, pozwoliły na wyjaśnienie, zaobserwowanej wcześniej w zespole prof. Barbary Klajnert-Maculewicz, wyższej skuteczności doksorubicyny podawanej w formie kompleksu z POSS, niż samej doksorubicyny, w obniżeniu żywotności komórek nowotworowych m.in. ludzkiego śródbłona raka szyjki macicy. Wnioski, wynikające z tej pracy mogą mieć bardzo istotne znaczenie praktyczne, wskazują bowiem na możliwość osiągnięcia lepszej skuteczności chemoterapii z zastosowaniem układów kompleksowych, których synteza jest znacznie prostsza niż koniugatów leków z nośnikami, wymagających utworzenia wiązania kowalencyjnego.

W przeciwieństwie do większości prac doktorskich, składających się z cyklu publikacji, wyniki badań rozprawy mgr Kingi Pióreckiej przedstawione w krótkim, 10 stronicowym rozdziale, nie stanowią bezpośredniego komentarza do opublikowanych prac. Doktorantka koncentruje się na opisie działań, które wykonała osobiście, przede wszystkim przeprowadzonych syntezach i analizach otrzymanych produktów, kilkakrotnie akcentując ten fakt zdaniem, cyt.: „*moim zadaniem była synteza.....*”. Zaprezentowane opisy, schematy syntez oraz wyniki analiz przedstawione są w sposób zwięzły ale bardzo jasny i przekonujący. Mimo to, lektura tego ważnego rozdziału pracy pozostawia pewien niedosyt. Odczuwa się niedostatek dyskusji, w której doktorantka w pełni wykazałaby się dojrzałością naukową i umiejętnością pogłębionej interpretacji uzyskanych przez siebie wyników na tle literatury światowej. Przecież jedną z publikacji (nr 3), wchodzących w skład cyklu, jest bardzo dobra praca przeglądowa, poświęcona niekowalencyjnym układom antracyklin z nanonośnikami. Pracy tej w swym opracowaniu doktorantka poświęciła 4 linijki (str. 18). Mgr Kinga Piórecka jest także pierwszą autorką w podobnej pracy przeglądowej, poświęconej nanokoniugatom antracyklin (Piorecka K., Smith D., Kurjata J., Stanczyk M., Stanczyk W.A., *Synthetic routes to nanoconjugates of anthracyclines*, *Bioorg. Chem.*, 2020, 96, 103617). Doprawdy szkoda, że doktorantka nie zdecydowała się na wykorzystanie swojego doświadczenia i wiedzy zdobytych w czasie przygotowywania tych publikacji dla ukazania swoich wyników i osiągnięć w szerszym kontekście światowego piśmiennictwa.

Zwięzłe streszczenia, zarówno w języku polskim, jak i angielskim trafnie uwypuklają najistotniejsze elementy rozprawy.

Pod względem redakcyjnym i edytorskim praca nie wzbudza żadnych istotnych zastrzeżeń. Zdarzają się drobne błędy, głównie literowe, są jednak na tyle nieliczne, że nie warto szerszej wzmianki.

Oprócz artykułów, wchodzących w skład rozprawy doktorskiej, mgr Kinga Piórecka jest współautorką czterech innych publikacji w bardzo dobrych ($\Sigma IF = 10,5$) czasopismach z listy Journal Citation Reports, posiada także poważny dorobek konferencyjny: wygłosiła 8 komunikatów ustnych oraz przestawiła, jako pierwszy autor, 13 posterów na polskich i międzynarodowych konferencjach, sympozjach i seminariach naukowych. Należy podkreślić, że większość z tych wystąpień dotyczyła bezpośrednio tematyki rozprawy lub była z nią blisko związana. Tak znaczący dorobek, który powstał z dużym udziałem doktorantki, w

oparciu o dokonania przedstawione w jej rozprawie doktorskiej, jest wymownym potwierdzeniem wysokiego poziomu, znaczenia i uznania wyników przez środowisko naukowe.

W podsumowaniu wyrażam opinię, że mgr Kinga Piórecka:

- przedstawiła rozprawę doktorską, o dużym znaczeniu naukowym i potencjalnych możliwościach wykorzystania w syntezie proleków antynowotworowych,
- wykazała biegłość w planowaniu i przeprowadzeniu trudnych syntez silseskwioxanowych nośników POSS, modyfikowanych antracyklin, koniugatów i kompleksów antracyklin z POSS oraz umiejętność ich wszechstronnej analizy z wykorzystaniem zaawansowanych technik instrumentalnych, w szczególności dwuwymiarowej spektroskopii NMR,
- wykazała umiejętność przygotowania wchodzących w skład rozprawy publikacji, charakteryzujących się wysokim poziomem naukowym i dbałością o kompletne przedstawienie uzyskanych wyników.

Stwierdzam z pełnym przekonaniem, że rozprawa doktorska mgr Kingi Pióreckiej spełnia bez zastrzeżeń wszystkie wymagania, stawiane kandydatom do stopnia naukowego doktora przez Art. 13 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. 2003 nr 65 poz. 595 wraz z późniejszymi zmianami; Dz.U. 2017 poz. 1789).

Wnoszę więc o przyjęcie rozprawy i dopuszczenie mgr Kingi Pióreckiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Biorąc pod uwagę walory rozprawy przedstawione w recenzji, przede wszystkim wysoki poziom oraz potencjał praktycznego wykorzystania wyników badań uważam, że zasługuje ona na wyróżnienie.

