

Dr hab. Katarzyna Kulig
Zakład Fizykochemicznej Analizy Leku
Katedra Chemii Farmaceutycznej
Wydział Farmaceutyczny
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Ocena rozprawy doktorskiej mgr Wiolety Cieřlik zatytułowanej „Badanie spektrum aktywności biologicznej wybranych pochodnych chinoliny”.

Rozprawa doktorska Pani mgr Wiolety Cieřlik została zrealizowana w Zakładzie Chemii Organicznej na Wydziale Matematyki, Fizyki i Chemii, Uniwersytetu Śląskiego pod kierunkiem Pana dr hab. Roberta Musioła. Osiągnięcia tej grupy badawczej w dziedzinie syntezy pochodnych chinoliny, w pełni upoważniają mnie do stwierdzenia, że Pani mgr Cieřlik realizowała swoją rozprawę doktorską w bardzo dobrym laboratorium dysponującym odpowiednią aparaturą niezbędną do realizacji tego typu projektów.

Obserwowany w ostatnich kilkudziesięciu lat rozwój nauk medycznych pozwolił opanować, leczyć lub kontrolować wiele chorób. Jednak nadal istnieje szereg schorzeń, w terapii, których obecnie stosowane leki są lub stają się nieskuteczne. Coraz częściej, lekarze są bezsilni wobec infekcji bakteryjnych, grzybiczych czy też chorób nowotworowych. Jedną z przyczyn tego zjawiska jest występowanie lekooporności, czyli oporności komórek bakteryjnych, grzybiczych bądź nowotworowych na działanie jednego lub większej liczby chemioterapeutyków. Dlatego też coraz bardziej istotne są badania, których celem jest opracowanie nowych i skutecznych związków o działaniu przeciwbakteryjnym, przeciwgrzybiczym lub przeciwnowotworowym bez szkodliwego wpływu na organizm człowieka.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska bardzo dobrze wpisuje się w przedstawioną tematykę problematykę. Autorka podjęła się opracowania syntezy nowych pochodnych chinoliny jako związków o spodziewanej aktywności przeciwbakteryjnej, przeciwgrzybiczej i/ lub przeciwnowotworowej.

Niniejsza rozprawa doktorska ma układ charakterystyczny dla tego typu opracowań. Składa się z sześciu głównych rozdziałów oraz dwóch rozdziałów „Dorobek naukowy” oraz „Curriculum vitae”.

W części wstępnej rozprawy Autorka w oparciu o dane literaturowe przedstawiła zagrożenia powstałe w wyniku rosnącej lekooporności. Następnie Autorka szczegółowo scharakteryzowała opartą na strukturach uprzywilejowanych metodę poszukiwania nowych leków aby płynnie przejść do opisu możliwości terapeutycznych pochodnych chinoliny. Ta

część rozprawy napisana jest bardzo przystępnie i zrozumiale. Ponadto jest ona zilustrowana wzorami strukturalnymi omawianych związków. Przedstawiony przez Doktorantkę przegląd literaturowy w pełni uzasadnia podjęcie prac mających na celu poszukiwanie nowych związków przeciwbakteryjnych, przeciwgrzybiczych i/lub przeciwnowotworowych w grupie pochodnych chinoliny. Niestety, w tej części pracy zabrakło mi informacji dotyczących mechanizmu działania przeciwbakteryjnego pochodnych chinoliny. Ponadto, charakteryzując fluorochinolony należące do poszczególnych generacji Autorka nie określiła zależności pomiędzy ich strukturą a spektrum działania przeciwbakteryjnego.

Przedstawiony bardzo skrótowo cel badań obejmował dwa zasadnicze etapy:

- Syntezę wybranych pochodnych chinoliny,
- Ocenę aktywności przeciwgrzybiczej, przeciwbakteryjnej i przeciwnowotworowej otrzymanych związków.

W trakcie realizacji części doświadczalnej pracy Doktorantka zsyntezowała 49 pochodnych chinoliny, które w dalszych etapach realizacji pracy zostały poddane testom oceniającym ich właściwości farmakologiczne oraz możliwość hamowania procesu fotosyntezy.

Zsyntezowane związki to:

- 38 pochodnych styrylochinoliny uzyskanych w wyniku reakcji kondensacji chinaldyny i jej pochodnych z różnie podstawionymi aldehydami aromatycznymi
- 2 pochodne terbinafiny otrzymane w reakcji Sonogashiry
- Oraz 8 pochodnych chinoliny, zawierających dodatkowo pierścień triazolu, powstałych w reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji katalizowanej jonami miedzi(II).

Struktura wszystkich otrzymanych związków została potwierdzona metodami spektralnymi i nie budzi wątpliwości. Dla wszystkich związków wykonano i zanalizowano widma protonowego i węglowego magnetycznego rezonansu jądrowego. Ponadto w celu dokładniejszego przypisania sygnałów dla wybranych związków wykonano odpowiednie widma korelacyjne.

Na kolejnym etapie realizacji części doświadczalnej uzyskane pochodne poddano testom mającym na celu określenie ich właściwości przeciwgrzybiczych, przeciwbakteryjnych, przeciwnowotworowych oraz możliwości hamowania procesu fotosyntezy. Dla związków najbardziej aktywnych oznaczono również toksyczność względem normalnych komórek ludzkich.

Tak zaplanowane badania pozwoliły na sformułowanie jakościowych i ilościowych zależności pomiędzy strukturą a aktywnością otrzymanych związków. Uzyskane w ten sposób informacje z pewnością będą pomocne w dalszym projektowaniu związków o tym mechanizmie działania.

Spośród otrzymanych pochodnych na szczególną uwagę zasługuje związek **34**. Jest to (E)-[2-(2-etoksyfenylo)winilo]-5,7-dichloro-8-hydroksychinolina, która charakteryzuje się wysoką aktywnością przeciwgrzybiczą i przeciwbakteryjną porównywalną lub wyższą od obecnie stosowanych leków. Należy również podkreślić, iż związek ten nie wykazuje aktywności toksycznej wobec prawidłowych komórek ludzkich.

Na zakończenie tej recenzji chciałabym zwrócić uwagę na kilka błędów dotyczących stosowanej terminologii oraz stylistyki.

W kilku miejscach pracy pojawiają się sformułowania zarezerwowane raczej dla języka potocznego niż stylu naukowego takie jak np. mikrob lub medykament. Niezbyt zręczne jest również używanie w części eksperymentalnej określenia „dipol magnetyczny” to przecież nic innego jak mieszało lub mieszalnik.

Błędnym jest zakwalifikowanie pochodnych chinoliny i fluorochinolonów do antybiotyków syntetycznych lub chinolonowych. Zgodnie z definicją, antybiotyki są związkami pochodzenia naturalnego wytwarzane przede wszystkim przez drobnoustroje lub związki uzyskane w wyniku stosowania modyfikacji chemicznej lub mikrobiologicznej połączeń naturalnych. Natomiast nie mające swoich odpowiedników w przyrodzie chinolony i fluorochinolony zaliczane są do chemioterapeutyków.

Na stronie 42, Autorka mając na myśli profil aktywności przeciwbakteryjnej badanych związków używa nie jasnego dla mnie sformułowania „rozkład aktywności”.

Opisując w części eksperymentalnej poszczególne związki Autorka nie podała informacji dotyczących danych chromatograficznych takich jak wartości współczynnika R_f w przypadku TLC lub czasu retencji dla oznaczeń HPLC.

Ponadto biorąc pod uwagę polską tradycję typograficzną i edytorską w zapisie ułamków dziesiętnych powinien być stosowany jako separator dziesiętny przecinek.

Z obowiązku recenzenta pragnę również zadać pytanie:

Jakie było kryterium doboru związków do dodatkowych badań aktywności przeciwbakteryjnej wobec szczepów z rodzaju *Mycobacterium*?

Podsumowując rozprawa doktorska Pani mgr Wiolety Cieślik stanowi wartościowe opracowanie w dziedzinie badań w grupie pochodnych chinoliny o potencjalnej aktywności przeciwgrzybiczej, przeciwbakteryjnej i przeciwnowotworowej. Moje uwagi krytyczne mają jedynie charakter informacyjny, a ich rolą jest zwrócenie uwagi na fakty, które wymagają uwzględnienia przy przygotowaniu publikacji.

Realizując niniejszą pracę Autorka wykazała się bardzo dobrym przygotowaniem teoretycznym z zakresu tematyki rozprawy i umiejętności interpretacji wyników. Przygotowanie do pracy naukowej Doktorantki zostało również potwierdzone poprzez

opublikowanie sześciu prac, dwóch patentów i trzech zgłoszeń patentowych z jej udziałem. Ponadto uzyskane wyniki były prezentowane na szeregu konferencjach krajowych i zagranicznych. Niniejsza rozprawa stanowi także bardzo dobry przykład współpracy pomiędzy jednostkami naukowymi, a wiadomym jest że osoba prowadząca badania w dziedzinie chemii medycznej bez takiego współdziałania nie ma możliwości dalszego rozwoju.

Rozprawa doktorska Pani mgr Wiolety Cieślik niewątpliwie stanowi oryginalne i samodzielne dzieło naukowe o dużej wartości i spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. z 2003 r. Nr 65, poz. 595 wraz z późniejszymi zmianami). **Biorąc powyższe pod uwagę wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Matematyki, Fizyki i Chemii, Uniwersytetu Śląskiego wniosek o dopuszczenie Pani mgr Wiolety Cieślik do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

Katedra Chemii Farmaceutycznej UJ CM
Zakład Fizykochemicznej Analizy Leku

Katarzyna Kulig
dr hab. Katarzyna Kulig, Prof. UJ

Kraków, 01.06.2015