



UNIWERSYTET
MEDYCZNY
W ŁODZI

Prof. zw. dr hab. Justyn Ochocki
Kierownik Katedry Chemii Medycznej
Wydział Farmaceutyczny
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Muszyńskiego 1
90-151 Łódź
e-mail: justyn.ochocki@umed.lodz.pl

15 sierpnia 2019

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Anny Matys pt.

„The search for compounds active against efflux pumps of bacteria and tumor cells”

„Poszukiwanie związków wykazujących działanie wobec pomp wyrzutu leków szczepów bakteryjnych i komórek nowotworowych”

Tematyka rozprawy doktorskiej obejmuje ocenę aktywności przeciwbakteryjnej i przeciwnowotworowej nowych pochodnych hydantoiny zsyntetyzowanych w Katedrze Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych Collegium Medicum UJ. Autorka rozprawy przeprowadziła ocenę zdolności do hamowania pompy wyrzutu leków, glikoproteiny P, w mysich komórkach chłoniaka transfekowanych ludzkim genem dla *P-pg* czterech grup pochodnych hydantoiny oraz ocenę zdolności czterech innych grup pochodnych hydantoiny do przywracania/zwiększania skuteczności wybranych antybiotyków.

Wstęp pracy jest napisany w sposób precyzyjny i logiczny, a cel podjętych badań bardzo dobrze uzasadniony. Dyskusja wyników dowodzi dużej dojrzałości naukowej Autorki. Dysertację kończą rozdziały poświęcone jasno sformułowanym wnioskom i streszczeniu rozprawy, która jest przygotowana bardzo starannie pod względem edytorskim. Zawarty w niej został szeroki i aktualny przegląd aktualnej literatury naukowej.

Doktorantka załączyła 4 prace z listy JCR w których zostały opublikowane wyniki wchodzące w zakres pracy doktorskiej. Na podkreślenie zasługuje fakt, że w dwóch pracach opublikowanych w *European Journal of Medicinal Chemistry* i *in Vivo* jest pierwszym autorem. Jest to bardzo dobry dorobek naukowy. Pani mgr Anna Matys prezentowała wyniki swoich badań w trakcie 6 konferencji w kraju i za granicą. Na jednej Autorka przedstawiała wyniki w formie prezentacji ustnej, a na 5 konferencjach jako pierwszy autor w formie plakatów.

Celem badań Pani mgr Anny Matys było:

1. Określenie aktywności przeciwbakteryjnej czterech grup pochodnych hydantoiny wobec szczepów *S. aureus* i *E. coli* z zastosowaniem metody minimalnych stężeń hamujących.
2. Określenie zdolności powyższych związków do zwiększania/przywracania skuteczności wybranych antybiotyków.
3. Określenie mechanizmu działania aktywnych związków za pomocą modelowania molekularnego.
4. Określenie toksyczności związków za pomocą programu Molecular Property Explorer.
5. Określenie toksyczności aktywnych związków *in vitro* na komórkach HEK-293.
6. Sprawdzenie zdolności czterech grup pochodnych hydantoiny do hamowania pompy wyrzutu leków, glikoproteiny P, w mysich komórkach chłoniaka transfekowanych ludzkim genem dla Pgp.

Na podstawie otrzymanych wyników Doktorantka mgr Anna Matys sformułowała następujące wnioski:

1. Najbardziej aktywnym związkiem jest chlorowodorek (Z)-5-(naftaleno-2-ylmetyleno)-2-(piperazyno-1-ylo)-3H-imidazolo-4(5H)-onu (BM36).
2. BM36 zmniejsza minimalne stężenie hamujące oksacyliny 128 krotnie wobec szczepu *S. aureus* MRSA HEMSA 5.
3. Związek BM36 zmniejsza minimalne stężenie hamujące kloksacyliny wobec szczepu *S. aureus* MRSA HEMSA 5 256 –krotnie.
4. W przypadku komórek nowotworowych, najbardziej aktywnymi związkami okazały się aryliденоhydantoiny, w szczególności pochodne fenylopiperazyny. Wśród dimetylohydantoin największą aktywność wykazują pochodne, które zawierają grupę metoksyłową w pozycji orto pierścienia benzenowego (PI2A) i 3 atomy fluoru w pierścieniu benzenowym oraz podstawnik benzyłowy (PI7A).

Pani mgr Anna Matys Autorka rozprawy sformułowała hipotezę, że związek BM36 zapobiega wiązaniu antybiotyków do miejsca aktywnego białka MecR1 i w konsekwencji zapobiega ekspresji zmodyfikowanego białka wiążącego penicylinę PBP2a. Obecność tego białka powoduje oporność szczepu *Staphylococcus aureus* na antybiotyki β -laktamowe.

Pani mgr Anna Matys wykonała badania toksyczności dla aktywnych związków zwiększających skuteczność antybiotyków w przypadku bakterii. Wydaje się że powinna być także przeprowadzona ocena toksyczności pochodnych aryliденоhydantoiny które wykazały dużą aktywność przeciwnowotworową. W pracy zabrakło informacji o badań toksyczności dla tych związków.

Do najważniejszych wyników uzyskanych w pracy zaliczam postawienie przez Autorkę wniosku, że związek BM36 (chlorowodorek (Z)-5-(naftaleno-2-ylometyleno)-2-(piperazyno-1-ylo)-3H-imidazolo-4(5H)-onu) zapobiega wiązaniu antybiotyków oksacyliny i kloksacyliny do miejsca aktywnego białka MecR1, a zatem zapobiega ekspresji

zmodyfikowanego białka wiążącego penicylinę (PBP2a), którego obecność powoduje, że *S. aureus* jest odporny na antybiotyki β -laktamowe.

Wniosek końcowy.

Stwierdzam, że rozprawa doktorska pt. „The search for compounds active against efflux pumps of bacteria and tumor cells”, „Poszukiwanie związków wykazujących działanie wobec pomp wyrzutu leków szczepów bakteryjnych i komórek nowotworowych” w pełni spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim i przedkładam wniosek do Rady Wydziału Farmaceutycznego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie o dopuszczenie Pani mgr Anny Matys do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie wnoszę o wyróżnienie pracy.

A handwritten signature in blue ink, consisting of a large, stylized initial 'M' followed by the name 'Matys' in a cursive script.