

Kraków, 11.05.2023

Recenzja pracy doktorskiej Pana mgra Wojciecha Snocha

pt. „*Nowe estry cukrów i kwasów (R)-3-hydroksyalkanowych –synteza, charakterystyka fizykochemiczna oraz ocena ich potencjału biologicznego*” wykonanej pod opieką naukową
dr hab. Macieja Guzika, prof. IKiFP PAN, prof. dr hab. Andrzeja Bojarskiego oraz dr Jakuba Staronia

Jednym z głównych problemów współczesnej medycyny jest obserwowany wzrost oporności wielolekowej (MDR) zarówno na cytostatyki i leki antyproliferacyjne, jak również leki przeciwbakteryjne i przeciwgrzybicze. Obecny stan wiedzy na temat chorób nowotworowych oraz infekcji bakteryjnych pozwala wnioskować, że do osiągnięcia całkowitego sukcesu terapeutycznego konieczne jest zastosowanie strategii medycznych działających wielokierunkowo, poprzez zróżnicowane mechanizmy działania, ukierunkowane na zniszczenie guzów nowotworów i patogenów. Trwają zatem intensywne poszukiwania nowych chemioterapeutyków o korzystniejszym indeksie terapeutycznym zarówno w monoterapii jak i w schematach skojarzonych.

Praca doktorska mgra Wojciecha Snocha wpisuje się w ten nurt poszukiwań i dotyczy ważnego i interdyscyplinarnego kierunku badań. Doktorant wykazał się znajomością podstawowych zagadnień z zakresu syntezy chemicznej i enzymatycznej, charakterystyki fizykochemicznej oraz badań aktywności biologicznej nowo otrzymanych estrów cukrowych kwasów tłuszczowych (ECKT). Przedstawiony do oceny materiał doświadczalny jest obszerny, a jego powstanie nie byłoby możliwe bez wieloletniej współpracy naukowej zainicjowanej przez promotora pracy dr hab. Macieja Guzika, prof. IKiFP PAN z różnymi zespołami badawczymi dysponującymi zaawansowaną, specjalistyczną aparaturą naukową. Promotorami pracy obok Prof. Macieja Guzika są również Prof. Andrzej Bojarski i Dr Jakub Staroń z Instytutu Farmakologii PAN. Należy podkreślić, że najważniejsze wyniki, jakie we współpracy z innymi badaczami uzyskał mgr Wojciech Snoch, zostały opublikowane w renomowanych międzynarodowych czasopismach naukowych i posiadają niekwestionowaną wartość naukową. Praca doktorska łączy badania z pogranicza chemii fizycznej, farmakologii oraz biologii molekularnej/mikrobiologii i koncentruje się na otrzymaniu, określeniu właściwości fizykochemicznych oraz aktywności biologicznej ECKT wobec komórek wybranych nowotworów, bakterii i grzybów.

Przedstawiona do oceny dysertacja, zgodnie z wytycznymi zawartymi w art. 187. ust. 3. Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce*, została przygotowana w formie spójnego tematycznie zbioru 4 artykułów opublikowanych w czasopismach z listy filadelfijskiej w latach 2019-2023:

1. **Wojciech Snoch**, Mateusz Tataruch, Olga Zastawny, Ewelina Cichoń, Mathilde Gosselin, Hubert Cabana, Maciej Guzik “Hollow silica microspheres as robust immobilization carriers” 2019, *Bioorganic Chemistry* 93,102813.
2. **Wojciech Snoch**, Karolina Stępień, Justyna Prajsnar, Jakub Staroń, Maciej Szaleniec, Maciej Guzik “Influence of Chemical Modifications of Polyhydroxyalkanoate-Derived Fatty Acids on Their Antimicrobial Properties” 2019, *Catalysts*, 9(6),510.
3. **Wojciech Snoch**, Dawid Wnuk, Tomasz Witko, Jakub Staroń, Andrzej J. Bojarski, Ewelina Jarek, Francisco J. Plou, Maciej Guzik “In Search of Effective Anticancer Agents–Novel Sugar Esters Based on Polyhydroxyalkanoate Monomers” 2021, *International Journal of Molecular Sciences*, 22(13), 7238.
4. **Wojciech Snoch**, Ewelina Jarek, Dusan Milivojevic, Jasmina Nikodinowic-Runic, Maciej Guzik “Physicochemical studies of novel sugar fatty acid esters based on (R)-3-hydroxylated acids derived from bacterial polyhydroxyalkanoates and their potential environmental impact” 2023, *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* 9 (11), 1112053.

Oprócz pełnych tekstów publikacji, w skład rozprawy doktorskiej wchodzi:

- I. Streszczenie w języku polskim i angielskim
- II. Wstęp do tematyki badawczej
- III. Cele pracy
- IV. Krótkie omówienie prac wchodzących w skład cyklu publikacji
- V. Podsumowanie całego cyklu i wnioski końcowe
- VI. Bibliografia
- VII. Pełne teksty publikacji

Wymienione powyżej części opisowe pracy stanowią cenne uzupełnienie załączonych manuskryptów. Znalazły się tam informacje dotyczące istotności problematyki podjętych badań, a także krótkie omówienie najważniejszych osiągnięć związanych z przeprowadzonymi badaniami. Na pochwałę zasługuje graficzne przedstawienie zakresu prac badawczych ułatwiające czytelnikowi analizę

otrzymanych wyników. Z oczywistych względów pierwszy punkt wstępu teoretycznego przedstawia podsumowanie stanu wiedzy na temat chorób nowotworowych. Brakuje natomiast analogicznego akapitu opisującego problematykę infekcji bakteryjnych i grzybiczych. Pojawianie się nowych, trudnych do leczenia szczepów bakteryjnych opornych na większość stosowanych leków prowadzi nas do schyłku ery antybiotyków. W związku z tym, że artykuł nr 2 (wg. powyższego zestawienia) skupia się na badaniu właściwości przeciwbakteryjnych pochodnych polihydroksyalkanatów (PHA), wypadałoby już na samym wstępie dysertacji skonfrontować się również z tymi zagadnieniami.

W rozprawach doktorskich, których podstawą są załączone prace wieloautorskie zazwyczaj problemem jest wyodrębnienie wkładu własnego doktoranta. Analiza przesłanych oświadczeń wszystkich współautorów pozwala na stwierdzenie o znaczącym i dominującym udziale Doktoranta w realizację przeprowadzonych badań oraz czynności związanych z opracowaniem i przygotowaniem wyników do publikacji. Każdy ze współautorów rzetelnie określił swój udział w powstanie prac. Tym samym należy uznać, że wszyscy współautorzy wyrazili zgodę na włączenie publikacji 1-4 do postępowania o nadanie stopnia doktora nauk chemicznych Panu mgr Wojciechowi Snochowi.

Uważam, że w ramach przeprowadzonych badań otrzymano bardzo interesującą grupę związków o pożądanych właściwościach fizykochemicznych i dużym potencjale aplikacyjnym. Mając świadomość, że publikacje przeszły rygorystyczny proces recenzji, pozwolę sobie na kilka pytań i uwag, które być może zainspirują Doktoranta do rozszerzenia prowadzonych badań.

1. Czy skonstruowany na potrzeby publikacji nr 1 reaktor przepływowy jest optymalny, czy też Doktorant widzi możliwości jego dalszego udoskonalenia i zastosowania do syntezy ECKT?
2. Zabrakło mi informacji na temat parametrów farmakokinetycznych badanych związków. Podczas obrony chciałbym usłyszeć jakie Doktorant ma pomysły na badania dystrybucji, metabolizmu, czy też degradacji otrzymanych ECKT na poziomie komórkowym *in vitro* oraz tkankowym (np. z zastosowaniem opisanego w pracy organizmu modelowego *Caenorhabditis elegans*).
3. We wspomnianej już publikacji nr 2 porównywano właściwości przeciwbakteryjne ECKT z powszechnie stosowanymi antybiotykami (cyprofloksacyna, flukonazol). Czy Doktorant brał pod uwagę sprawdzenie działania addytywnego/synergicznego ECKT z antybiotykami? Ciekawe byłoby również zbadanie wpływu ECKT na mikroorganizmy nie tylko w formie planktonicznej, ale również w postaci biofilmu.

4. Jakie modyfikacje strukturalne badanych ECKT należałoby w przyszłości przeprowadzić w celu otrzymania związków o korzystniejszych właściwościach przeciwbakteryjnych/przeciwgrzybiczych, a jakie zmiany w budowie chemicznej powinny zaowocować ich lepszą aktywnością przeciwnowotworową (zwiększonym indeksem terapeutycznym)?
5. W związku z tym, że praca powstała w jednostce, w której prowadzi się badania z zakresu fizykochemii powierzchni na najwyższym poziomie, pewien niedosyt pozostawia ostatnia praca cyklu. Chciałbym dowiedzieć się o pomysłach Doktoranta na rozszerzenie tej ścieżki badawczej oraz na wybór odpowiedniej metodologii charakterystyki otrzymanych emulsji.

Przedstawione przeze mnie uwagi krytyczne należy traktować jako zaproszenie do dyskusji podczas obrony, nie zaś jako wytknięcie błędów merytorycznych wpływających na końcową bardzo dobrą ocenę pracy. Ponadto część z postawionych przeze mnie pytań można potraktować jako sugestię do podjęcia dalszych badań w celu głębszego zrozumienia opisanych procesów i wyjaśnienia mechanizmów chemicznych i biologicznych.

Na wyróżnienie zasługuje całkowity dorobek naukowy Doktoranta, czyli 6 publikacji naukowych o sumarycznym współczynniku oddziaływania $IF=38,674$ oraz wniosków patentowych. Biorąc pod uwagę wiek Doktoranta oraz etap rozwoju kariery naukowej przytaczane dane uważam za wyróżniające. Ze swojej strony pragnę pogratulować Autorowi i życzyć, aby kontynuował prowadzenie badań na wysokim poziomie, a z pewnością znajdzie się w przyszłości w gronie wybitnych młodych naukowców.

Podsumowując, uważam, że recenzowana praca doktorska spełnia wszystkie wymogi formalne, a dodatkowo warte podkreślenia są wartości naukowe i poznawcze, do których zaliczam:

1. Nowatorski i aktualny temat pracy w aspekcie chorób cywilizacyjnych
2. Trafność podjętej problematyki badawczej oraz oryginalne rozwiązanie problemu naukowego
3. Umiejętność poprawnego formułowania celów pracy, hipotez i wniosków
4. Duże znaczenie praktyczne uzyskanych wyników (zgłoszenie patentowe nr: P.437233)
5. Umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy, rzetelność naukowa oraz opanowanie warsztatu metodycznego
6. Trafność doboru metod i narzędzi badawczych oraz umiejętność zastosowania nowoczesnych technik eksperymentalnych

7. Właściwy dobór literatury i umiejętność wykorzystania źródeł bibliograficznych w dojrzałej dyskusji naukowej
8. Rozwojowy charakter pracy, w tym możliwość translacji zaprezentowanej ogólnej wiedzy teoretycznej kandydata z zakresu chemii do badań biologicznych.

Mając na uwadze powyższe stwierdzam, że recenzowana praca spełnia wszystkie kryteria stawiane kandydatom do stopnia doktora w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych, w dyscyplinie nauki chemiczne oraz ustawowe wymogi Ustawy *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* z dnia 14 marca 2003 r. Art.13.1.5 (tj. Dz.U. 2017 poz. 1789). Zwracam się zatem do Rady Naukowej Instytutu Katalizy i Fizykochemii Powierzchni im. Jerzego Habera Polskiej Akademii Nauk z wnioskiem o kontynuowanie postępowania i dopuszczenie Pana mgr Wojciecha Snocha do publicznej obrony.

Ponadto, biorąc pod uwagę **nowatorski charakter pracy, jej interdyscyplinarność, niekwestionowalną wartość naukową oraz oryginalność potwierdzoną publikacjami w bardzo dobrych czasopiśmie naukowych oraz wnioskiem patentowym z pełnym przekonaniem wnioskuję o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.**

Dr hab. Janusz M. Dąbrowski, prof. UJ