



Politechnika
Wrocławska

Politechnika Wrocławska
Wydział Chemiczny

Wybrzeże Wyspiańskiego 27
50-370 Wrocław
tel. (071) 3202463 fax (071) 3202427

Wrocław, 22.07.2022

Prof. dr hab. Rafał Latajka
Katedra Chemii Bioorganicznej
Wydział Chemiczny
Politechnika Wrocławska
Wybrzeże Wyspiańskiego 27
50-370 Wrocław
rafal.latajka@pwr.edu.pl
<http://bioorganic.ch.pwr.wroc.pl>
ORCID: 0000-0003-2943-2838

RECENZJA

**rozprawy doktorskiej mgr inż. Julii Krzywik pt.
„Synteza, analiza spektroskopowa oraz ocena właściwości
przeciwnowotworowych nowych pochodnych kolchicyny”**

Projektowanie, synteza, a także badanie korelacji pomiędzy strukturą a aktywnością (structure activity relationship, SAR) nowych cząsteczek chemicznych jest nadal jednym z głównych nurtów badawczych ulokowanych na pograniczu chemii medycznej i bioorganicznej. Właśnie w ten nurt badań wpisuje się recenzowana rozprawa doktorska, poświęcona syntezie, określeniu struktury i właściwości przeciwnowotworowych nowych pochodnych kolchicyny. Praca doktorska została wykonana w ramach programu MNiSW „Doktorat wdrożeniowy”, a zatem jej realizacja była umiejscowiona w Zakładzie Chemii Medycznej Wydziału Chemii Uniwersytetu im Adama Mickiewicza oraz w firmie TriMen Chemicals w Łodzi. W związku z tym praca

została wykonana pod kierunkiem profesora Adama Huczyńskiego oraz mgr inż. Witolda Mozga, który pełnił funkcje opiekuna pomocniczego.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska ma charakter tzw. „spinki” czyli jej podstawą są publikacje opatrzone wprowadzeniem i wstępem – ten typ pracy jest z pewnością atrakcyjny dla Recenzenta ale tylko pozornie łatwiejszy do napisania dla Doktoranta, który musi w tym momencie wykazać się dużo większą dojrzałością naukową. Z tym większym zatem zainteresowaniem przystąpiłem do lektury rozprawy. Praca napisana została w języku polskim, liczy 65 stron i została podzielona na siedem głównych rozdziałów – Streszczenie (w języku polskim i angielskim), Cel pracy, Dorobek naukowy, Wprowadzenie, Omówienie wyników badań, Podsumowanie oraz Spis cytowanej literatury, który liczy 110 pozycji obejmujących literaturę głównie z ostatnich 20 lat. Dopełnieniem całości rozprawy są kopie publikacji oraz opisów patentowych, stanowiące podstawę doktoratu, a także oświadczenia współautorów.

Pierwszym rozdziałem pracy jest **Streszczenie** w którym Autorka w sposób bardzo zwięzły i logiczny relacjonuje podjęte w ramach pracy doktorskiej badania oraz otrzymane rezultaty.

Kolejna część rozprawy opisana jako rozdział I to **Cel pracy**. Na wstępie Doktorantka krótko uzasadnia podjęcie współpracy pomiędzy zespołem badawczym kierowanym przez profesora Adama Huczyńskiego i firmą TriMen Chemicals. Cel pracy, którym była synteza, określenie właściwości przeciwnowotworowych nowych pochodnych kolchicyny, a także stworzenie modelu korelacji struktura - aktywność (SAR) został jasno i logicznie skonstruowany. Jedyne co wzbudziło moje wątpliwości to postawienie badań strukturalnych (spektroskopia i analiza rentgenostrukturalna) jako jednego z elementów celu pracy – w moim odczuciu jest to raczej środek prowadzący do osiągnięcia tego celu. Co warto podkreślić, w tym rozdziale Doktorantka bardzo skrupulatnie opisała zakres realizowanych badań i wskazała ich wykonawców co w kontekście pracy doktorskiej jest rzeczą ważną i godną pochwały.

Drugim rozdziałem recenzowanej rozprawy jest bardzo skrupulatnie opisany **Dorobek naukowy**. Doktorantka jest współautorką ośmiu publikacji i dwóch patentów, a także 11 prezentacji konferencyjnych, brała również udział w realizacji czterech projektów. Pięć spośród publikacji będących w dorobku pani mgr inż. Julii Krzywik stanowi podstawę recenzowanej rozprawy doktorskiej – są to publikacje w dobrych i bardzo dobrych czasopismach: *Molecules* (2), *Eur. J. Med. Chem.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* oraz *ACS Omega*. Dla wszystkich z tych publikacji Doktorantka opisuje swój wkład w ich powstanie, a udział szacuje w zakresie od 40 do 65 %. Ponadto podstawą doktoratu pani Krzywik są dwa patenty. Co warto podkreślić, spośród pięciu związanych z tematyką rozprawy doktorskiej prezentacji konferencyjnych, aż cztery to komunikaty ustne.

W kolejnym trzecim już rozdziale, zatytułowanym **Wprowadzenie** Autorka w bardzo zwięzły sposób przedstawia czytelnikowi dotychczasowy stan wiedzy na temat kolchicyny i jej pochodnych, ze szczególnym uwzględnieniem mechanizmu aktywności przeciwmiotycznej kolchicyny. W osobnym podrozdziale opisuje również zależność pomiędzy strukturą, a aktywnością przeciwproliferacyjną znanych pochodnych kolchicyny.

Następny, zasadniczo najważniejszy rozdział rozprawy, stanowi omówienie otrzymanych wyników. W tym wypadku Autorka nie przedstawiała kolejno wyników opisanych w poszczególnych publikacjach, stanowiących podstawę doktoratu ale zastosowała podejście metodologiczne. Po wprowadzeniu, gdzie w sposób klarowny i logiczny, wyjaśnione zostały zasady jakimi kierowano się przy zaprojektowaniu nowych pochodnych kolchicyny, pojawiają się odpowiednio podrozdziały dotyczące przeprowadzonych syntez, badania aktywności przeciwproliferacyjnej, a także modelowania molekularnego. Lektura tej części rozprawy jest bardzo interesująca i zarazem przyjemna, ponieważ wszystko zostało starannie opisane. Nasuwa się jednak pytanie dlaczego w dwóch ostatnich z cyklu publikacjach zrezygnowano z przeprowadzenia dokowania molekularnego? Z lektury rozprawy i publikacji odniosłem

wrażenie, że dokowanie molekularne zostało tutaj potraktowane jako narzędzie pomocnicze do wyjaśnienia otrzymanych eksperymentalnie wyników, podczas gdy można było również wspomóc w ten sposób projektowanie związków zaplanowanych do syntezy? Chciałbym omówić tę kwestię z Doktorantką w czasie obrony. Ponadto, to czego zabrakło mi przy opisie otrzymanych wyników to nawiązania do badań strukturalnych – oczywiście w przypadku spektroskopii NMR sprawa jest jasna – trudno spodziewać się w tego typu układach ciekawostek konformacyjnych, niemniej jednak brak nawiązania do otrzymanych struktur krystalicznych pozostawia u mnie pewien niedosyt. Po omówieniu przeprowadzonych badań, Autorka w podrozdziale **Typowanie lidera aktywności** w syntetyczny sposób zestawia uzyskane wyniki aby w płynny sposób przejść do rozdziału przedstawiającego wnioski i omówienie korelacji pomiędzy strukturą, a aktywnością. Niewątpliwym osiągnięciem recenzowanej rozprawy doktorskiej jest udane wprowadzenie szeregu modyfikacji ścieżek syntezy, co pozwoliło na wyeliminowanie niekorzystnych efektów, takich jak produkty uboczne, przy zachowaniu zadowalającej wydajności. W moim odczuciu największym jednak osiągnięciem jest stworzenie biblioteki podwójnie modyfikowanych pochodnych kolchicyny, która jest świetnym materiałem wyjściowym do projektowania układów o jeszcze lepszych właściwościach przeciwnowotworowych. Autorka bardzo skrupulatnie opisała wszelkie zależności pomiędzy strukturą, aktywnością i selektywnością dla badanych układów – być może dla większej przejrzystości można byłoby pokusić się o przedstawienie tych zależności w sposób graficzny?

Kolejną część recenzowanej rozprawy stanowi rozdział zatytułowany **Podsumowanie** gdzie zgodnie ze standardem, Doktorantka w punktach podsumowuje badania przeprowadzone w ramach pracy. Całość przedstawionej rozprawy dopełnia **Spis cytowanej literatury**, kopie publikacji i patentów stanowiących podstawę doktoratu oraz oświadczenia współautorów, pozostające w zgodności z oświadczeniami Doktorantki.

Podsumowując swoją opinię o pracy chciałbym wyraźnie stwierdzić, że mimo kilku pytań, które wyartykułowałem w recenzji, jest ona bardzo pozytywna, wręcz entuzjastyczna. Doktorantka świetnie poradziła sobie z niełatwym zadaniem zredagowania rozprawy doktorskiej w skróconej formie opisu publikacji. Rozprawa zawiera dużo oryginalnych wyników, stanowi zamkniętą całość, a sama praca została napisana bardzo starannie pod względem językowym. Doktorantka nie ustrzegła się drobnych niedociągnięć językowych i typograficznych. Oczywistym jest jednak, że takie mankamenty są nieuniknione i nie mają one żadnego wpływu na stronę merytoryczną pracy.

Przechodząc do końcowej oceny recenzowanej rozprawy doktorskiej stwierdzam, że stanowi ona istotny wkład do studiów nad pochodnymi kolchicyny. Uzyskane wyniki są interesujące, obiecujące i poszerzają naszą wiedzę oraz stanowią dobrą bazę do dalszych poszukiwań selektywnych pochodnych kolchicyny o aktywności przeciwnowotworowej.

Oceniając wysoko poziom badań naukowych przedstawionych w rozprawie doktorskiej w konkluzji wyraźnie stwierdzam, że przedstawiona przez Doktorantkę rozprawa spełnia wszystkie warunki stawiane rozprawom doktorskim określone w ustawie o stopniach i tytułach naukowych z dnia 14 marca 2003 r. wraz z późniejszymi zmianami (Dz. U. z 2014r poz. 1852), a także w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. W związku z tym wnoszę do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Chemiczne UAM wniosek o dopuszczenie mgr inż. Julii Krzywik do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Biorąc pod uwagę wysoki poziom badań zaprezentowanych w ramach rozprawy, dorobek naukowy i kompletność otrzymanych rezultatów, wnioskuję również o wyróżnienie niniejszej rozprawy doktorskiej.



Prof. dr hab. Rafał Latajka