

Recenzja

rozprawy doktorskiej na stopień doktora nauk chemicznych **mgr Greta Klejborowskiej**
pt. *„Synteza, badania spektroskopowe i ocena aktywności biologicznej pochodnych związków pochodzenia naturalnego - monenzyny A i kolchicyny”*.

Promotor: **Prof. dr hab. Adam Huczyński**

Badania naukowe skierowane na poszukujące nowych substancji aktywnych biologicznie stanowią bardzo istotny fragment współczesnej syntezy organicznej, medycznej i farmaceutycznej, są one przedmiotem nieustannego zainteresowania nie tylko nauki akademickiej ale również przemysłu. Szczególną uwagą, w tym kontekście, cieszą się badania nad modyfikacją związków aktywnych farmaceutycznie o pochodzeniu naturalnym, gdyż mają one dobrze rozpoznane właściwości lecznicze. Ponadto ich modyfikacja chemiczna powinna, z wysokim stopniem prawdopodobieństwa, doprowadzić do nowych substancji o zadanych właściwościach farmaceutycznych, a więc jest to podejście mniej kosztowne, w porównaniu do empirycznego przeszukiwania dużych bibliotek substancji chemicznych. Taką też strategię podjęła Autorka przedstawionej Rozprawy doktorskiej Pani mgr Greta Klejborowska, przedstawiając wyniki badań nad syntezą i właściwościami oraz aktywnością biologiczną trzech serii pochodnych monenzyny A, i trzech serii pochodnych kolchicyny.

Przedstawione badania bazowały się na syntezie nowych (oraz wcześniej opisanych) pochodnych z następującą ich analizą z wykorzystaniem wielorakich metod analitycznych fizykochemicznych tudzież spektralnych. Również, w ramach współpracy z naukowcami z polskich i zagranicznych ośrodków naukowych, cytotoksyczność nowych substancji względem linii komórkowych nowotworów ludzkich oraz ich właściwości mikrobójcze zostały zbadane szczegółowo. Wybrane metody dokowania molekularnego oraz metody wyjaśnienia zależności struktura a aktywność biologiczna związków również znajdowały się w obszarze zainteresowań Pani mgr Greta Klejborowskiej.

Wychodząc z założenia, że chemiczna modyfikacja związków pochodzenia naturalnego, charakteryzujących się aktywnością biologiczną, stanowi jedną z najbardziej efektywnych metod poszukiwania nowych leków, Autorka wybrała dwie takie substancji: monenzynę A i kolchicynę,

które się cechują szerokim spektrum aktywności biologicznej jak również znanym mechanizmem działania. Pani mgr Klejborowska przeprowadziła modyfikacje struktury tych związków i próbowała wyjaśnić w jaki sposób zaprojektowane modyfikacje wpływają na właściwości przeciwo proliferacyjne oraz przeciwbakteryjne otrzymanych pochodnych. A więc, w swojej Rozprawie doktorskiej Autorka postanowiła znaleźć korelację pomiędzy strukturą nowych związków a ich aktywnością biologiczną, która by to pozwoliłaby na bardziej racjonalne projektowanie kolejnych modyfikacji chemicznych, zarówno monenzyny A tak i innych aktywnych związków z grupy polieterowych antybiotyków jonoforowych, a także kolchicyny i innych związków, których działanie opiera się na oddziaływaniu z tubuliną w kolchicynowym miejscu wiążącym. Znalezienie nowych kandydatów na leki o wyższej selektywności działania, niższej toksyczności i lepszej biodostępności oraz odmiennym wskazaniu terapeutycznym można byłoby uznać za motyw przewodni przedstawionych w Rozprawie badań.

Przedłożona do recenzji Rozprawa doktorska to liczący 53 strony wydruk komputerowy, zawierający: STRESZCZENIE, napisane w dwóch wersjach językowych; CEL PRACY, połączony ze wstępem oraz uzasadnieniem wyboru tematu badań; ANKIETĘ DOROBKU NAUKOWEGO Autorki; WPROWADZENIE stanowiące zwięzłą część literaturową, w której autorka wymieniła i omówiła wybrane zagadnienia chemii i biochemii monenzyny A i kolchicyny; krótkie OMÓWIENIE WYNIKÓW BADAŃ; jak również PODSUMOWANIE zawierające wnioski o charakterze ogólnym tudzież najbardziej istotne konkluzje; oraz BIBLIOGRAFIĘ: spis cytowanej literatury, zawierający 68 pozycji i odnoszący się do przeglądu literaturowego i omówienia wyników badań Rozprawy. Następnie, na stronach nieposiadających jednolitej numeracji, przedstawiono wydruki pełnych tekstów 5 MONOTEMATYCZNYCH ORYGINALNYCH PRAC opublikowanych w wysokiej randze recenzowanych czasopismach naukowych o zasięgu międzynarodowym oraz jeden Patent. Właśnie te publikacji stanowią treść merytoryczną recenzowanej rozprawy. Kolejnym załącznikiem do rozprawy jest wydruk kopii OŚWIADCZENIA WSPÓLAUTORÓW publikacji stanowiących cykl monotematyczny, z którego **jednoznacznie wynika wniosek o wiodącej roli Pani mgr Greta Klejborowskiej w wykonaniu badań oraz przygotowaniu manuskryptów publikacji (oraz patentu) tudzież w odpowiedzi recenzentom.**

Szczególnej uwagi zasługuje – ANKIETA DOROBKU NAUKOWEGO Doktorantki w której wymienione zostały kolejno:

- a) publikacje współautorstwa Doktorantki: 5 stanowiących cykl monotematyczny, jak również 7 nienależących do cyklu monotematycznego. Wszystkie opublikowane w czasopismach z tzw. listy filadelfijskiej.

- b) Patenty: jeden należący do cyklu monotematycznego oraz jeden nienależący.
- c) Wykaz 5 zrealizowanych projektów badawczych w funduszy zewnętrznych, w tym w jednym Pani magister pełniła rolę kierownika.
- d) prezentacje konferencyjne, w tym 3 komunikaty ustne oraz 11 prezentacji plakatowych.
- e) Informację o dwóch stażach naukowych zagranicą.
- f) Wykaz wyróżnień i nagród: łącznie 4.

Warto przy tej okazji podkreślić imponujący dorobek Doktorantki, do którego, oprócz 12 prac oryginalnych dotyczących szeroko pojętej tematyce rozprawy doktorskiej, należą dwa patenty Polskie, jednoznacznie świadczące o ukierunkowaniu zainteresowania Doktorantki w problematykę aplikacyjną, skierowaną do odbiorców z przemysłu farmaceutycznego. Nie powinna pozostać bez uwagi również rozległa sieć współpracy, prowadzonej przez Pani Magister, do której należą wybitne fachowcy z renomowanych jednostek naukowych Europy i Stanów Zjednoczonych, istotnie że profil kompetencji partnerów tej współpracy, nie dubluje ale korzystnie uzupełnia paletę zainteresowań naukowych Doktorantki, a szczególnie w dziedzinie modelowania komputerowego oraz badań mikrobiologicznych. O zainteresowaniach Doktorantki właściwościami biologicznymi związków organicznych świadczą również prezentacje na profilowych konferencjach naukowych w kraju i zagranicą. Analiza przedstawionego wykazu dorobku naukowego, mimo braku jakiegokolwiek komentarza ze strony Autorki, jednoznacznie dowodzi że Pani Magister jest doświadczonym badaczem o zainteresowaniach naukowych, w swojej tematyce, przekraczających granice określone tytułem rozprawy doktorskiej.

W otwierającym część merytoryczną Rozprawy tekście, zatytułowanym „CEL PRACY”, Autorka przedstawiła jasno główne jej założenia, oraz w sposób klarowny wyjaśniła pochodzenia poszczególnych wyników. A więc zgodnie z deklaracją Pani mgr Grety Klejborowskiej, główny cel pracy jest zbieżny z tytułem przedłożonej Rozprawy i, odpowiednio, ma następujące brzmienie: "Synteza, badania spektroskopowe i ocena aktywności biologicznej pochodnych związków pochodzenia naturalnego - monenzyny A i kolchicyny". Tytuł ten dobrze odzwierciedla treści merytoryczne Rozprawy.

Bardzo pomocnym jest również WPROWADZENIE do Rozprawy, stanowiące 5 stron wydruku komputerowego i w sposób przystępny wprowadzające czytacza w tematykę poprzez przytoczenie wybranych danych statystycznych i historycznych jak również podstawowych wiadomości, dotyczących aktywności biologicznej i znaczeniu farmaceutycznym, monenzyny A i

kolchicyny tudzież możliwości potencjalnego rozszerzenia wskazań terapeutycznych tych związków.

Kolejny rozdziale zatytułowany "OMÓWIENIE WYNIKÓW BADAŃ" jest podzielony na 2 logiczne części: a) na 10 stronach wydruku Autorka wyjaśniła metodykę prac stanowiących 2 pierwsze publikacji z cyklu monotematycznego, dotyczące badaniom nad pochodnymi monenzyny A oraz przedstawiła ich wyniki; b) na kolejnych 8 stronach Autorka skupiła się na omawianiu 3 kolejnych publikacji oraz patentu dotyczących badaniom nad pochodnymi kolchicyny. Ponieważ umieszczony w tym rozdziale opis w sporym stopniu pokrywa się z treścią oryginalnych prac, które będą omawiane niżej, najbardziej istotnym i wartościowym należy uznać skonsolidowane przedstawienie otrzymanych wyników (modyfikacji chemicznych oraz aktywności biologicznej) w postaci Schematów 1 i 2 oraz Tabel 1-3 oraz 4-5, tudzież rysunku 5.

Następnie Doktorantka przedstawiła PODSUMOWNIE liczące 3 strony wydruku komputerowego i składające się z 14 pozycji wniosków: w tym 7 dotyczących monenzyny A i 7 dotyczących kolchicyny.

Mimo ewidentnego sporego znaczenia naukowego i ogólnopoznawczego pracy, jej szczegółowa analiza pozwala na zrobienie kilku drobnych zastrzeżeń w żaden sposób niezmnijającej wartości merytorycznej i edytorskiej Rozprawy. Tak, na przykład, w rozprawie można odnaleźć pojedyncze literówki lub nieścisłości jak to przykładowo na srt. 26 "z odpowiednimi alkoholem" lub "masowe acetronitrylowego roztworu" oraz pojedyncze inne na kolejnych stronach.

Wyjaśnienia jednak wymaga fakt połączenia w jedno studium badawcze dwóch znacznie różniących się od siebie, pod każdym względem substancji, tym bardziej że sama struktura pracy wprost wskazuje na równoległość dwóch podjętych wątków badawczych. Nie ma jednak wątpliwości, że nawet pojedynczy wątek dedykowany kolchicynie można byłoby zakwalifikować do nadania stopnia doktora.

Dodatkowym atutem rozprawy mógłby być rozdział literaturowy dedykowany wprowadzeniu w chemię wybranych przez Autorkę substancji, opisaniu już wykonanych przez innych badaczy modyfikacji oraz zastosowanych podejść syntetycznych. Brak tego rozdziału nie pozwala określić zakres wiedzy Autorki w zakresie chemii monenzyny A i kolchicyny, gdyż przedstawione w publikacjach I – V przekształcenia chemiczne są w znacznym stopniu podobne i odnoszą się do dobrze rozpoznanych klasycznych metod chemii organicznej.

Reasumując powyższe uważam, że przedstawiony cel pracy wydaje się być jasnym i uzasadnionym, o jego pomyślnym zrealizowaniu świadczy obszerne podsumowanie, a

odniesienia się do publikacji z cyklu sprawia wrażenia że nie są to prace przypadkowe, ale takie zaplanowane od początku w celu jak najpełniejszego rozwiązania postawionego Doktorantką przed sobą zadania: syntezować i zbadać właściwości spektroskopowe tudzież ocenić aktywność biologiczną pochodnych związków pochodzenia naturalnego - monenzyny A i kolchicyny.

Tematyce tej są poświęcone własne badania Autorki, które zostały opisane kolejno w 5 oryginalnych publikacjach, stanowiących cykl monotematyczny i liczących łącznie 13,496 IF:

Artykuł I. Greta Klejborowska, Ewa Maj, Joanna Wietrzyk, Joanna Stefańska, Adam Huczyński; "One-pot synthesis and antiproliferative activity of novel double-modified derivatives of the polyether ionophore monensin A", *Chemical Biology & Drug Design* 2018; 92:1537-1546. Doktorantka syntetyzowała serię (11 estrów oraz 5 amidów) pochodnych monenzyny A, przeprowadziła niezbędne badania spektroskopowe, a następnie otrzymane związki zostały zbadane pod względem właściwości antyproliferacyjnych (właściwości zostały porównane z tymi co wykazują doksorubicyna DOX oraz cisplatyna CPT) oraz antybakteryjnej (właściwości zostały porównane z tymi co wykazuje ciprofloksacyna). Przy czym, badania wykazały że wszystkie 16 pochodnych wykazują działanie antyproliferacyjne słabsze aniżeli wyjściowa monenzyna A, ale w pojedynczych przypadkach mocniejsze aniżeli referencyjne doksorubicyna oraz cisplatyna względem szczepów MES-SA/DX5, LoVo, LoVo/DX. Aktywność antybakteryjna pochodnych monenzyny A również okazała się być mniejsza od aktywności wyjściowej monenzyny, wtedy jak ostatnia dorównywała aktywności referencyjnej ciprofloksacyny jedynie w przypadku 2 szczepów gronkowca złocistego: *S.a* ATCC 25,923 oraz *S.a*. ATCC 29,213. Mimo względnie mniejszej aktywności antyproliferacyjnej pochodnych monenzyny A, w porównaniu do niepodstawionej monenzyny A, pochodne te cechują się korzystnie mniejszym indeksem odporności RI, co jednoznacznie świadczy zarówno jak o ich potencjale farmaceutycznym tak i o wysokiej wartości naukowej publikacji. Ilość zebranych danych nie pozwoliła jednak wiarygodnie ustalić zależność pomiędzy strukturą a właściwościami biologicznymi syntetyzowanych pochodnych monenzyny A.

Wyjaśnienia zasługuje jedynie wybór referencyjnego leku ciprofloksacyny, zamiast bardziej popularnej tetracykliny.

Artykuł II. Greta Klejborowska, Marta Jędrzejczyk, Natalia Stępczyńska, Ewa Maj, Joanna Wietrzyk, Adam Huczyński; „Antiproliferative activity of ester derivatives of monensin A at the C-1 and C-26 positions”, *Chemical Biology & Drug Design* 2019; 94:1859–1864. W publikacji

została przedstawiona analiza właściwości antyproliferacyjnej 16 pochodnych monenzyny A, w tym 6 poprzednio nieopisanych. Synteza związków została przeprowadzona wg. dobrze rozpoznanych procedur chemicznych, a niezbędne dane spektroskopowe zostały przeanalizowane. Podobnie jak w przypadku **Artykułu I**, wszystkie pochodne monenzyny cechowały się znaczną aktywnością biologiczną, często przewyższająca taką, obserwowaną dla substancji referencyjnych (cisplatyny i doksorubicyny), przy czym w 3 z 5 przypadkach aktywność substancji #15 przewyższała aktywność niepodstawionej monenzyny A. Istotnie że praktycznie we wszystkich przypadkach indeks selektywności oraz indeks odporności były bardziej korzystne w dla pochodnych monenzyny A, aniżeli związków referencyjnych. Ilość zebranych danych nie pozwoliła jednak wiarygodnie ustalić zależność pomiędzy strukturą a właściwościami biologicznymi otrzymanych pochodnych monenzyny A.

*Dodatkowego wyjaśnienia wymaga fakt istotnej rozbieżności aktywności biologicznej MOM, CPT oraz DOX, którą można zaobserwować porównując **Artykuły I i II**.*

Artykuł III. Greta Klejborowska, Mahshad Moshari, Ewa Maj, Urszula Majcher, Jordane Preto, Joanna Wietrzyk, Jack A. Tuszynski, Adam Huczyński; „Synthesis, antiproliferative activity, and molecular docking studies of 4-chlorothiocolchicine analogues” *Chemical Biology & Drug Design* 2020. W publikacji opisana została synteza 9 nowych pochodnych 4-chlorotiokolchicyny różniących się podstawnikiem R układu karbaminianowego, syntetyzowanych w reakcji kondensacji pochodnej 4-chlorotiokolchicyny, posiadająca odbezpieczoną grupę aminową, z odpowiednim alkoholem pierwszorzędowym i trifosgenem w obecności zasady. Wszystkie otrzymane pochodne, z pojedynczym wyjątkiem związku #9 i linii komórkowej LoVo/DX, cechowały się wysoką aktywnością antyproliferacyjną, z reguły przewyższającą referencyjne CPT oraz DOX, niskim indeksem odporności, a dodatkowo związki 7-11 (Rys. 1 i 2) cechowały się wysokim indeksem selektywności. W publikacji została przedstawiona próba wyjaśnienia właściwości biologicznych otrzymanych pochodnych na podstawie danych obliczenia energii ich powinowactwa do tubuliny. Przedstawione wyniki jasno świadczą o sporym potencjale farmaceutycznym pochodnych 4-chlorotiokolchicyny posiadających w pozycji 7 ugrupowanie karbaminianowe.

Godnym uwagi w przypadku tej publikacji jest procentowy udział Autorki Rozprawy stanowiący aż 45%, wtedy jak udział badaczy wykonujących część biologiczną oraz obliczeniową stanowił średnio 7.5%. Wyjaśnienia wymaga również fakt że struktury związków #10-12 nie zostały przedstawione w publikacji.

Artykuł IV. Greta Klejborowska, Alicja Urbaniak, Ewa Maj, Jordane Preto, Mahshad Moshari, Joanna Wietrzyk, Jack A. Tuszynski, Timothy C. Chambers, Adam Huczyński; „Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies of new amides of 4-chlorothiocolchicine as anticancer agents” *Bioorganic Chemistry* 2020; 97: 103664. W odróżnieniu od **Artykułu III**, w **Artykule IV** Autorka skoncentrowała się na syntezie i badaniach 4-chlorotiokolchicyny posiadających w pozycji 7 ugrupowanie amidowe (związki #5-10) oraz fragment mocznika. Synteza związków #5-11 została przeprowadzona z wykorzystaniem reakcji Schotten–Baumanna, a wszystkie produkty poprawnie scharakteryzowane metodami spektroskopowymi. Antyproliferacyjna aktywność oraz indeksy odporności i selektywności otrzymanych związków zostały oznaczone i porównane względem siebie i referencyjnych substancji przeciwnowotworowych: CPT oraz DOX. Badania wykazały, że otrzymane związki cechują się wysoką aktywnością biologiczną, obserwowaną w wybranych przypadkach w stężeniach dziesięciokrotnie mniejszych aniżeli macierzysta kolchicyna, aktywność której (wykazywana względem badanych linii komórkowych) przewyższa aktywności związków referencyjnych. Dodatkowo efekt badanych związków na śmierć komórkową oraz na cykl rozwoju został zbadany. Obliczenia komputerowe powinowactwa badanych cząsteczek do tubuliny wykazały dobrą zgodność co do wyników eksperymentalnych. Podsumowując przedstawione wyniki stwierdzić można, że są one dobrym punktem wyjścia do dalszych badań w kierunku wynalezienia nowych substancji leczniczych przeciwnowotworowych, a co więcej, przedstawione badania teoretyczne wskazują na możliwość racjonalnego projektowania struktur jeszcze bardziej aktywnych pochodnych potrójnie zmodyfikowanej kolchicyny.

Ponieważ synteza przedstawionych nowych pochodnych opierała się na dobrze rozpoznanych procedurach syntetycznych, warto bardziej szczegółowo określić sposób w jaki został określony udział procentowy wykonawców doświadczeń biologicznych oraz obliczeń komputerowych.

Artykuł V. Greta Klejborowska, Alicja Urbaniak, Jordane Preto, Ewa Maj, Mahshad Moshari, Joanna Wietrzyk, Jack A. Tuszynski, Timothy C. Chambers, Adam Huczyński; „Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies of new amides of 4-bromothiocolchicine as anticancer agents” *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2019; 27: 115–144. Metodologia wykorzystana do prowadzenia badań stanowiących meritum **Artykułu Y** jest bardzo podobna na tą, przedstawiona w **Artykule IV**. Główną różnicą jest wykorzystanie bromowanej pochodnej kolchicyny, zamiast jej chlorowanego analogu. W obydwu przypadkach synteza 4-halo pochodnych kolchicyny została przeprowadzona według znanych procedur opisanych wcześniej. W

tych badaniach, głównym wyzwaniem dla Autorki było przeprowadzenie reakcji acylowania wolnej grupy aminowej z wykorzystaniem odpowiednich chlorków acylu bądź karbamoilu w warunkach reakcji Schotten–Baumanna, która w tym wypadku zachodziła z umiarkowaną lub dobrą wydajnością. Wszystkie otrzymane pochodne cechowały się wysoką czystością co zostało udowodnione za pomocą szczegółowej analizy spektroskopowej. Badania biologiczne wykazały, że podstawniki w obrębie grupy acylowej mają wpływ na aktywność biologiczną, a kilku (z 7 testowanych) pochodnych wykazały znacznie wyższą aktywność aniżeli macierzysta kolchicyna oraz referencyjne CCPT oraz DOX. Obliczenia komputerowe pozwoliły określić sposób oddziaływania substancji z receptorem ze wskazaniem oddziaływań poszczególnych podstawników z określonymi aminokwasami cząsteczki białka. Niemniej jednak, dalsze badania tej materii są niezbędne do określenia sposobu racjonalnego projektowania struktury nowych leków przeciwnowotworowych pochodnych kolchicyny

W publikacji został wykorzystany skrót "CCPT", który nie znalazł swego odzwierciedlenia na liście stosowanych skrótów i akronimów (prawdopodobnie z powodu nieumieszczenia jej w Rozprawie). Istnieje jednak wymierne prawdopodobieństwo, że skrót ten oznacza cisplatynę, wyjaśnienie tej kwestii jest wskazane.

Patent. Adam Huczyński, Greta Klejborowska, Joanna Wietrzyk, Ewa Maj; „Pochodne kolchicyny, sposób ich wytwarzania i zastosowanie” PL231214 (2018). Przyznany patent chroni nie tylko 4-bromo- oraz 4-chloro- pochodne tiokolchicyny (które są przedstawione w cyklu monotematycznym ocenianej Rozprawy), ale również pochodne zawierające w pozycji 4 podstawnik I- oraz szereg podstawników alkilowych przy atomie siarki, kilka odmian metod ich syntezy, oraz zastosowanie tych substancji i ich pochodnych do przygotowania preparatów leczniczych, stosowanych w terapii przeciwnowotworowej, a w szczególności gruczolaka płuc, piersi, jelita grubego, i jego odmiany wrażliwej lub odpornej na doksorubicynę. Jest to niewątpliwie bardzo istotne osiągnięcie Pani mgr Klejborowskiej, wskazujące na potencjalną aplikacyjność wykonanych badań. Istotnie sporym był również merytoryczny udział Autorki, który obejmował projektowanie, syntezę, oczyszczenie i charakterystykę pochodnych kolchicyny oraz przygotowanie, we współpracy z rzecznikiem patentowym, zgłoszenia patentowego.

Biorąc pod uwagę fakt, że patent ten chroni wynalazek jedyne na terytorium Rzeczypospolitej Polski, które cechuje się małym potencjałem rozwojowym w odniesieniu do nowych (oryginalnych) leków, nasuwa się pytanie do których potencjalnych odbiorców jest skierowany Patent?

Przedstawione publikacje jasno świadczą, że Pani mgr Greta Klejborowska jest doświadczoną badaczką, która umiejętnie projektuje i wykonuje różnorakie syntezy organiczne, wykorzystując do tego rozległą wiedzę z zakresu chemii organicznej o reaktywność podstawowych grup funkcyjnych, pozwalającą jej skutecznie sterować selektywnością reakcji złożonych połączeń chemicznych pochodzenia naturalnego. Nie wątpliwym wyzwaniem, które napotykają badacze pracujące z tak złożonymi substancjami, są wykonanie skomplikowanych procedur oczyszczania tych związków, a szczególnie w przypadkach gdy osiągnane są jedynie umiarkowane lub dobre wydajności reakcji. Wyzwanie to, w przypadku prac Pani mgr Klejborowskiej, zostało pomyślnie sprostane. Na uwagę zasługuje fakt zebrania i starannego opisanie danych spektroskopowych wszystkich otrzymanych związków, świadczące o wysokiej czystości produktów reakcji tak złożonej budowy. Badania biologiczne oraz obliczenia komputerowe, co prawda, były wykonywane we współpracy, ale nie wątpliwie Doktorantka posiada niezbędną wiedzę również w tej dziedzinie, pozwalającą jej na opracowanie otrzymanych wyników, przygotowanie publikacji naukowych oraz wniosków patentowych.

Podsumowanie przedstawionych w oryginalnych publikacjach osiągnięć zostało przedstawione w sposób wyczerpujący w omawianym wyżej rozdziale dysertacji: „PODSUMOWANIE”. Na trzech stronach wydruku Autorka w sposób bardzo klarowny reasumuje całość wykonanych badań, jednoznacznie wskazując na najbardziej istotne osiągnięcia. Spora część z 14 przedstawionych punktów podsumowania ma charakter konkluzji ogólnych. Stanowią one w większości klarowne i proste podsumowanie wykonanych badań, chociaż w niektórych przypadkach wymagają podglądu do oryginalnych publikacji np. by sprawdzić struktury wspomnianych związków. Wnioski podsumujące monotematyczny cykl publikacji stanowią jasny przekaz, że kwestia syntezy, badań spektroskopowych i oceny aktywności biologicznej (wybranych) pochodnych związków pochodzenia naturalnego - monenzyny A i kolchicyny została rozstrzygnięta oraz że zaproponowany został mechanizm biologicznej aktywności tych związków. Opracowane przez Doktorantkę rozwiązania praktyczne pozwalają rozważać możliwość komercyjnego zastosowania wybranych pochodnych kolchicyny w przemyśle farmaceutycznym.

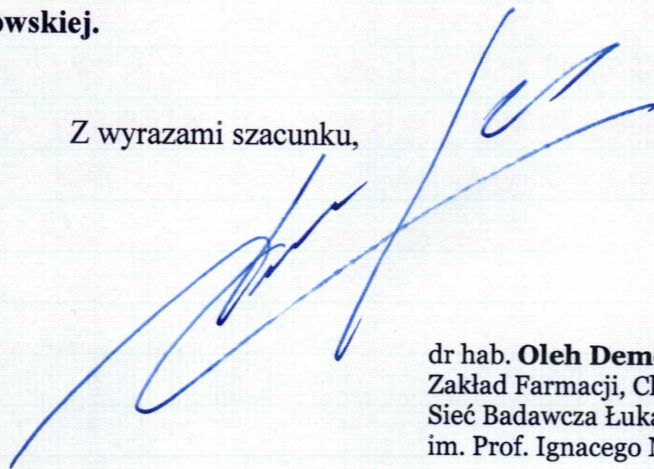
Na wysoką ocenę zasługuje również strona edytorska Rozprawy, sprawiająca wrażenie że Doktorantka doskonale się orientuje w szczegółach publikacji stanowiących cykl monotematyczny i z przekonaniem uważa ostatecznie za niezaprzeczone mocną podstawę swojej Rozprawy doktorskiej. Oceniana Rozprawa została zredagowana w sposób czytelny i

klarownie eksponuje osiągnięte wyniki prac. Lektura rozprawy nasunęła mi bardzo nieliczne uwagi merytoryczne czy te o charakterze redakcyjnym, które zostały wymienione powyżej. Te uwagi nie mogą wpłynąć na pozytywną ocenę rozprawy. Jej lektura dowodzi, że postawione zadania zostały w pełni zrealizowane. Realizacja planowanych badań oraz redakcja rozprawy dowodzą, że jej Autorka jest wszechstronnie wykształconym chemikiem, zdolnym do samodzielnej realizacji złożonych programów z zakresu chemii organicznej, określania struktury nowych połączeń chemicznych, oraz właściwości biologicznych otrzymanych substancji; biegle wykorzystuje dostępne nowoczesne techniki eksperymentalne i obliczeniowe, bardzo umiejętnie interpretuje i prezentuje otrzymane wyniki oraz umie nawiązać i prowadzić współpracę naukową tam, gdzie są wymagane szczególne i bardzo specjalistyczne kompetencje.

W świetle tej oceny stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa spełnia wszystkie wymogi stawiane pracom doktorskim przez paragraf 6.4 Rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 22 września 2011 r. (Dz.U Nr. 204 poz. 1200 z dnia 22.09.2011) i wnoszę do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Chemiczne UAM o dopuszczenie jej Autorki mgr Greta Klejborowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ponieważ opisane w Dysertacji wyniki zostały już opublikowane w formie pięciu publikacji oraz jednego Patentu i były publicznie omawiane w formie 3 ustnych prezentacji konferencyjnych i szeregu prezentacji konferencyjnych plakatowych, rozważenie możliwości uznania recenzowanej Rozprawy za wyróżniającą się pracę dokorską jest w pełni zasadne. Dlatego, z uwagi na powyższe, wnoszę o wyróżnienie rozprawy doktorskiej mgr Greta Klejborowskiej.

Z wyrazami szacunku,



dr hab. **Oleh Demchuk**, Lider obszaru w pionie badawczym
Zakład Farmacji, Chemii Kosmetyków i Biotechnologii
Sieć Badawcza Łukasiewicz – Instytut Chemii Przemysłowej
im. Prof. Ignacego Mościckiego w Warszawie