

Prof. dr hab. Monika Wujec
Katedra i Zakład Chemii Organicznej
Wydział Farmaceutyczny
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Lublin, 24.05.2022

Recenzja

rozprawy doktorskiej mgr Dominiki Czerwonki pt. „*Synteza i badania aktywności biologicznej pochodnych związków naturalnych - salinomycyny i kolchicyny*” wykonanej w Zakładzie Chemii Medycznej Wydziału Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu

Liczba zachorowań na nowotwory na świecie wciąż rośnie. W Polsce jest to druga najczęstsza, po chorobach układu krążenia, przyczyna zgonów. Rocznie chorobę diagnozuje się u 170 tys. osób, z czego 100 tys. umiera. W roku 1990 liczba zachorowań wynosiła 83 tys., prognozuje się, że w roku 2025 175 tys. Ludzi w Polsce zachoruje na chorobę nowotworową. Kobiety najczęściej chorują na nowotwór piersi, mężczyźni na raka prostaty. Drugim w kolejności jest nowotwór płuc. Dzięki ogromnemu postępowi w medycynie panuje aktualnie pogląd, że nowotwory stały się chorobą przewlekłą, ale jak wynika z powyższych danych wciąż jednak śmiertelną. Pomimo wprowadzenia do leczenia wielu nowych leków oraz postępowi w możliwościach leczenia chirurgicznego jak gamma knife czy termoablacja czy też radiologicznego wciąż istnieje potrzeba poszukiwania nowych, skutecznych substancji leczniczych, charakteryzujących się selektywnością działania wobec komórek nowotworowych. Jedną z bardziej popularnych strategii poszukiwania nowych związków jest chemiczna modyfikacja związków pochodzenia naturalnego. Dotychczas wykryto blisko 600 substancji o właściwościach przeciwnowotworowych w około 300 gatunkach roślin. Niektóre z nich jak paklitaksel, winkrystyna, winblastyna oraz pochodne kamptotecyny i podofilotoksyny są stosowane w leczeniu nowotworów. Wiele związków pochodzenia roślinnego znajduje się w końcowych fazach badań klinicznych jak kombretastatyna A4 i A1, genisteina, resweratrol, kurkumina oraz analogi wyżej wymienionych leków.

Badania wykonane w ramach pracy doktorskiej pani Dominiki Czerwonki wpisują się w trend poszukiwania nowych związków o znaczącej aktywności przeciwnowotworowej opartych na strukturze substancji pochodzenia naturalnego o udokumentowanej aktywności.

Praca doktorska Pani Dominiki Czerwonki została przedstawiona do recenzji w formie cyklu sześciu publikacji opublikowanych w latach 2020-2022, w czasopismach o łącznym współczynniku oddziaływania IF = 19,487, opatrzonych 49 stronicowym komentarzem w języku polskim. Prace mają charakter opracowań wieloautorskich. We wszystkich Doktorantka jest pierwszym autorem, a jej udział procentowy w pięciu pracach wynosi od 50% do 70%.

Komentarz zawiera streszczenie w języku polskim i angielskim, ankietę dorobku naukowego, wstęp, cel pracy, wprowadzenie do wykorzystanych technik analitycznych oraz przeprowadzonych badań aktywności biologicznej, opis badań, wnioski i podsumowanie oraz bibliografię. Jest napisany bardzo ładnym językiem, przejrzysty, z czytelnymi schematami prowadzonych reakcji. We wstępie Doktorantka przedstawia aktualne poglądy na temat leczenia chorób nowotworowych wskazując na rolę związków pochodzenia naturalnego w procesie otrzymywania nowych leków. Ten krótki, czterostronicowy wstęp jest zasadniczo wystarczającym wprowadzeniem czytelnika w zagadnienia poruszane w dysertacji oraz uzasadnieniem wyboru salinomycyny oraz kolchicyny do badań.

Doktorantka postawiła sobie cztery cele badawcze:

1. syntezę nowych pochodnych salinomycyny oraz kolchicyny,
2. potwierdzenie struktury i czystości otrzymanych związków przy pomocy magnetycznego rezonansu jądrowego, spektrometrii mas, spektrometrii w podczerwieni, analizy elementarnej oraz rentgenograficznej
3. zbadanie nowowotrzymanych związków pod kątem aktywności przeciwnowotworowej
4. wyznaczenie zależności pomiędzy strukturą nowych pochodnych a ich aktywnością biologiczną.

Realizację zamierzonych celów rozpoczęła od zaplanowania syntezy analogów salinomycyny, antybiotyku izolowanego ze szczepu *Streptomyces album* o szerokim spektrum aktywności biologicznej, wykorzystywanego w hodowli drobiu i bydła. Związek ten znajduje się od wielu lat w centrum zainteresowania naukowców z uwagi na zdolność do kompleksowania i transportowania kationów metali przez błony biologiczne, co prowadzi do zaburzenia pH

oraz równowagi jonowej w komórce. Modyfikacje struktury salinomycyny dotyczyły dwóch pozycji: C1 oraz C20 i obejmowały aminowanie redukcyjne, selektywne utlenienie grupy hydroksylowej w pozycji C20, odwrócenie konfiguracji absolutnej atomu węgla C20, reakcje estryfikacji, amidowania oraz acylowania. Wszystkie reakcje zostały zaplanowane w ten sposób, aby możliwe było znalezienie, jeśli istnieją, zależności pomiędzy strukturą a aktywnością. W pierwszym etapie grupę karboksylową salinomycyny Doktorantka przekształciła w trzeciorzędowe amidy, stosując 11 różnych amin drugorzędowych. Otrzymane związki poddała następnie reakcji z aktywowanym tlenkiem manganu(IV) w celu utlenienia grupy hydroksylowej przy węglu C20. W ten sposób otrzymała 21 pochodnych salinomycyny, które zostały poddane badaniom aktywności przeciwnowotworowej w Uniwersytecie Nauk Medycznych w Arkansas w USA, wobec dwóch linii komórek nowotworowych: pierwotnej ostrej białaczki limfoblastycznej oraz gruczolakoraka piersi, a także linii komórek prawidłowych. Spośród wszystkich nowych związków żaden nie okazał się bardziej aktywny od niemodyfikowanej salinomycyny w stosunku do linii białaczki, natomiast trzy charakteryzowały się wyższą skutecznością w stosunku do komórek raka piersi. Szkoda, że nie zastosowano leku, używanego w tego typu nowotworach jak referencyjnego. Nasuwa się także pytanie skąd wybór tych dwóch linii komórkowych? Dodatkowo, zbadano wpływ ośmiu związków na panel 60 linii komórek nowotworowych w NCI (National Cancer Institute). Jeden z nich okazał się być skuteczniejszy od salinomycyny w stosunku do jednej linii raka jajnika. Kolejne modyfikacje struktury salinomycyny polegały w pierwszym etapie na otrzymaniu C20-*epi*-salinomycyny z zablokowaną grupą w pozycji C1. Następnie Autorka przeprowadziła reakcje acylowania w pozycji C20 i odblokowania pozycji C1 oraz estryfikacji i amidowania w pozycji C1 (jedna ścieżka) a także po odblokowaniu pozycji C1 reakcje estryfikacji i amidowania w tejże pozycji (druga ścieżka reakcji). Dzięki przeprowadzonym procesom Doktorantka otrzymała 24 pochodne C20-*epi*-salinomycyny, które poddano badaniom na liniach komórkowych raka jelita grubego oraz raka prostaty. Badania wykonano we współpracy z prof. Martą Strugą z Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Tutaj również nasuwa się pytanie o powód wyboru właśnie tych linii komórkowych do badań. Otrzymane wyniki sugerują, że w przypadku tego typu modyfikacji niektóre z nowych związków wykazują wyższą aktywność niż salinomycyna, niższą jednak niż doksorubicyna stosowana obok cisplatyny, jako lek referencyjny. Na uwagę zasługuje jednak fakt, że część z nich charakteryzuje się zdecydowanie bardziej korzystnym indeksem selektywności. Autorzy

zbadali również, w przypadku tej grupy związków prawdopodobny mechanizm działania cytotoksycznego. Ostatnia praca dotycząca badań nad modyfikowaną salinomycyną opisuje syntezę 18 analogów mono- i dipodstawionej C20-*epi*-aminosalinomycyny. W trakcie badań syntetycznych Doktorantka zmodyfikowała metodę opisaną w literaturze, co znacząco skróciło czas reakcji, podniosło wydajność oraz pozwoliło na zmniejszenie ilości zużywanych do oczyszczania produktów rozpuszczalników.

Autorka do syntezy związków finalnych użyła aldehydów alifatycznych o różnej ilości atomów węgla w łańcuchu (od 2 do 12) oraz aldehydów benzytowych podstawionych w pozycji *para* grupą metylową, hydroksylową, atomem chloru i atomem fluoru oraz cyjanoborowodoru sodu. Zmieniając ilości aldehydu Doktorantka otrzymała zarówno drugo- jak i trzeciorzędowe aminy w pozycji C20. Wszystkie otrzymane związki Pani mgr Czerwonka zbadła samodzielnie na liniach komórek nowotworowych o cechach komórek macierzystych (HMLER CD24low/CD44high) oraz ich odpowiedników niewykazujących cech komórek macierzystych (HMLER CD24high/CD44low) w ramach pobytu na 3-miesięcznym stażu w Instytucie Curie w Paryżu.

Wszystkie badane pochodne wykazały większą aktywność cytotoksyczną niż niemodyfikowana salinomycyna. Wartości IC50 dla najaktywniejszych pochodnych wynosiły 3 oraz 9 nM gdzie dotychczas najaktywniejszy z analogów salinomycyny – ironomycyna charakteryzował się aktywnością wobec tych samych linii komórkowych w stężeniu 170 nM. Ponadto, te same związki działały dużo silniej na linię komórkową o cechach komórek macierzystych niż na ich niemacierzyste odpowiedniki, z wysokimi wartościami indeksu selektywności odpowiednio SI = 90 oraz SI = 20. Jest to ogromny sukces, nie dziwi więc fakt, iż Autorzy dokonali międzynarodowego zgłoszenia patentowego. Otrzymane związki to potencjalne leki, życzę więc Autorom zainteresowania ze strony koncernu farmaceutycznego, który będzie w stanie sfinansować dalsze badania w kierunku komercjalizacji.

Kolejnym etapem pracy badawczej była synteza analogów kolchicyny, pseudoalkaloidu izolowanego z zimowitu jesiennego (*Colchicum autumnale*) oraz gloriozy wspaniałej (*Gloriosa superba*). Kolchicyna jest dość starym lekiem, obarczonym wieloma działaniami niepożądanymi, jednak wciąż stosowanym z uwagi na skuteczność w leczeniu głównie dny moczanowej. Kolchicyna posiada również udokumentowaną aktywność przeciwnowotworową, związaną z oddziaływaniem z mikrotubulami skutkującym

zahamowaniem mitozy, jednak jej zastosowanie w chemioterapii nie jest możliwe z jednej strony z uwagi na toksyczność a z drugiej na niską biodostępność. Modyfikacje struktury kolchicyny obejmowały demetylowanie grup metoksylowych w pozycjach C1 i C10, acylowanie, hydrolizę, aminowanie redukcyjne oraz przegrupowanie pierścienia tropolonowego pod wpływem promieniowania UV.

Pierwszy etap prowadził do otrzymania kolchiceiny na drodze selektywnego demetylowania grupy metoksylowej przy atomie węgla C10 kolchicyny. Następnie, Doktorantka przeprowadziła *O*-acylowanie wolnej grupy hydroksylowej w obecności trietyloaminy, używając różnych chlorków kwasowych lub chloromrówczanów. W ten sposób otrzymała cztery estry oraz dwa węglany. W kolejnym etapie pracy kolchicyna w reakcji z metanotioianem sodu została przekształcona w tiokolchicynę, którą poddano regioselektywnej demetylacji otrzymując 1-demetylotiokolchicynę z wolną grupą hydroksylową w pozycji C1 z 40% wydajnością. Doktorantka również na tej pochodnej przeprowadziła reakcje z chlorkami kwasowymi i chloromrówczanami. Nowootrzymane związki zostały poddane badaniom w kierunku aktywności antyproliferacyjnej na liniach komórkowych ludzkiego gruczolaka płuc, piersi oraz jelita grubego. Celem stwierdzenia selektywności działania badania przeprowadzono również dla linii komórek prawidłowych – mysich fibroblastów. Badania przeprowadzono we współpracy z prof. Joanną Wietrzyk z Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda PAN we Wrocławiu. Pochodne tiokolchicyny charakteryzowały się wyższą aktywnością niż pochodne kolchicyny jednak żadna z nich nie wykazała aktywności wyższej niż niezmodyfikowana kolchicyna. Większość pochodnych tiokolchicyny charakteryzowało się wyższą aktywnością niż cisplatylna i zdecydowanie niższą niż doksorubicyna użyte, jako leki referencyjne. Kolejny etap prac syntetycznych obejmował otrzymanie *N*-acylowych pochodnych kolchicyny. W tym celu Doktorantka kolchicynę poddała działaniu *n*-butyloaminy oraz roztworu wodnego amoniaku, celem wprowadzenia ugrupowania aminowego w pozycji C10. Następnie, tak jak poprzednio, w reakcji z chlorkami kwasowymi oraz chloromrówczanami otrzymała amidy i pochodne uretanowe. Hydroliza 10-aminokolchicyny pozwoliła na otrzymanie 7,10-diaminokolchicyny, która to posłużyła, jako substrat do otrzymania diacylowych pochodnych kolchicyny. W przypadku użycia chlorku benzoilu reakcja zachodziła tylko w pozycji C7, natomiast grupa aminowa w pozycji C10 pozostała wolna. W celu potwierdzenia struktury otrzymanych związków Doktorantka podjęła próbę otrzymania monokryształów dwóch spośród

otrzymanych pochodnych. Po 5 dniach zaobserwowano pojawienie się fotoizomerów, co skłoniło mgr Czerwonkę do zbadania wpływu światła na pozostałe związki z tej serii. Badania wykonano we współpracy z prof. Katrusiakiem. Naświetlanie metanolowych roztworów związków w fotoreaktorze pozwoliło na otrzymanie sześciu lumipochodnych, w tym β -lumikolchicynę, której strukturę krystaliczną opisano po raz pierwszy. Wykazano, że podczas reakcji powstaje tylko jeden fotoprodukt, odpowiadający formie β , gdyż tylko w tym izomerze możliwa jest stabilizacja wskutek wytworzenia wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego pomiędzy grupą karbonylową nowopowstałego pierścienia a ugrupowaniem amidowym w pozycji C7 kolchicyny. Obserwacje te skłoniły Autorkę do badań nad mechanizmem przegrupowania N-podstawionych pochodnych kolchicyny. We współpracy z prof. Pędzińskim, z wykorzystaniem techniki femtosekundowej laserowej fotolizy błyskowej, stwierdzono, że wcześniejsze doniesienia literaturowe na temat przegrupowania w pierścieniu tropolonowym nie jest najprawdopodobniej słuszne. Istnieje prawdopodobieństwo, iż fotoizomeryzacja jest związana z procesem wewnątrzcząsteczkowego przeniesienia protonu w stanie wzbudzonym.

Otrzymane związki poddano testom na liniach komórkowych ludzkiego gruczolaka płuc, piersi oraz jelita grubego. Celem stwierdzenia selektywności działania badania przeprowadzono również dla linii komórek prawidłowych – mysich fibroblastów. 10-Aminokolchicyna charakteryzowała się bardzo wysoką aktywnością wobec wszystkich badanych linii komórkowych jednak zbyt niskim indeksem selektywności. Fotoizomeryzacja prowadzi do utraty aktywności biologicznej kolchicyny.

Ostatni etap prac obejmował syntezę pochodnych tiokolchicyny. W pierwszym etapie syntezy przeprowadzono tiolowanie pozycji C10 kolchicyny, a następnie hydrolizę amidu w pozycji C7. Otrzymaną 7-deacetylotiokolchicynę z wolną grupą aminową przy atomie węgla C7 poddano następnie alkilowaniu redukcyjnemu, z zastosowaniem aldehydów alifatycznych oraz aromatycznych w obecności cyjanoborowodoru sodu. Otrzymano 10 nowych pochodnych tiokolchicyny z łańcuchami alifatycznymi oraz 11 z podstawnikami aromatycznymi. Używając pirydyno-2,6-dikarboaldehydu otrzymano dimer. Wszystkie nowootrymane związki poddano badaniom aktywności antyproliferacyjnej na liniach komórkowych poprzednio stosowanych oraz dodatkowo na linii komórkowej gruczolaka jelita grubego opornego na doksorubicynę.

Większość spośród badanych pochodnych wykazało silniejsze działanie antyproliferacyjne od niemodyfikowanej kolchicyny, a także cisplatyny i doksorubicyny, jednak słabsze niż tiokolchicina. Zaobserwowano wyraźną zależność między długością wprowadzonego łańcucha alkilowego a aktywnością cytostatyczną; dla długich łańcuchów alifatycznych tj. *n*-oktylowego i *n*-dodecyłowego, obserwowano nawet 100-krotny spadek wartości współczynnika IC50 w stosunku do krótkich łańcuchów. Natomiast wśród podstawników benzyłowych podstawionych w pozycji *para* odpowiednio atomem fluoru, chloru i jodu zauważono spadek aktywności wraz ze wzrostem masy atomowej halogenu. Za najbardziej aktywny spośród tej serii związków należy uznać związek z ugrupowaniem izowanilinowym, który charakteryzował się najbardziej obiecującą aktywnością (IC50 = 7,1 - 85,6 nM) wobec wszystkich testowanych linii komórek nowotworowych, bardzo wysoką selektywnością (SI = 4,5 - 54,2) oraz bardzo dobrym wskaźnikiem lekooporności (RI = 1,6).

Podsumowując, Doktorantka w wyniku przeprowadzonych reakcji otrzymała 60 pochodnych salinomycyny, z czego 49 jest dotychczas nieopisanych oraz 52 analogi kolchicyny, w tym 48 stanowiły związki nowe. Strukturę wszystkich pochodnych jednoznacznie potwierdziła metodami spektralnymi. Nowootrzymane związki zostały poddane badaniom biologicznym w kierunku aktywności antyproliferacyjnej. Metodologia tych badań również nie budzi wątpliwości. Badania biologiczne są kompletnym panelem pozwalającym na wyciągnięcie miarodajnych wniosków, co do aktywności cytotoksycznej nowych pochodnych salinomycyny i kolchicyny. Analizując poszczególne etapy pracy syntetycznej, stwierdzam, że Doktorantka wykazała się ogromną wiedzą, pracowitością oraz determinacją. Badania zaplanowane są w sposób niezwykle logiczny, przemyślany, pozwalający na sformułowanie wartościowych wniosków. Oczywiście mam w świadomości, że bardzo dużo w planowaniu zależy od promotora, stąd w tym miejscu pozwolę sobie pogratulować prof. Adamowi Huczyńskiemu. W mojej opinii, jest znaczącą postacią w dziedzinie chemii medycznej.

Na podstawie przeprowadzonych badań Pani Czerwonka wyciągnęła adekwatne wnioski i wskazała na znaczące zależności pomiędzy budową otrzymanych związków a ich aktywnością biologiczną. Pozwoli to w przyszłości na racjonalne projektowanie kolejnych syntez, celem otrzymania aktywnych połączeń. Na końcu Doktorantka formułuje wniosek, z którym zgadzam się tylko w części, w pierwszej części. Konkluzja według mnie nie jest do końca prawdziwa. Myślę, że po prostu jeszcze nie wszystko poznaliśmy, jeszcze natura przed nami nie odkryła się w całości. Ale to tylko moja opinia.

Jedynie uwagi, jakie miałam do przeprowadzonych badań napisałam opisując poszczególne etapy pracy.

Chciałabym jeszcze zwrócić uwagę na ankietę dorobku naukowego. Doktorantka oprócz cyklu publikacji stanowiącego przedłożoną do recenzji rozprawę jest współautorką jeszcze 3 publikacji. Brała udział w trzech konferencjach naukowych zagranicznych oraz pięciu krajowych. Była kierownikiem grantu NCN Etiuda oraz wykonawcą w trzech granatach NCN oraz w dwóch projektach firmy FiLeClo Sp. z o. o. Ponadto, odbyła dwa staże, jeden, o którym już wspomniałam w Paryżu oraz drugi 3,5-miesięczny w grupie badawczej prof. Thomasa Poulsena na Wydziale Chemii w Aarhus Universitet w Danii. Świadczy to o doskonałym przygotowaniu Doktorantki do pracy badawczej, jej pracowitości, wytrwałości w dążeniu do zamierzonych celów, otwartości i chęci nauki.

Podsumowując, rozprawę doktorską oceniam bardzo wysoko, uważam ją za niezwykle interesującą, nowatorską, posiadającą potencjał aplikacyjny, w pełni spełniającą wymagania stawiane rozprawom doktorskim. Ze względu na te walory, oraz na dane przedstawione w ankiecie dorobku naukowego pragnę rekomendować rozprawę doktorską mgr Dominiki Czerwonki do wyróżnienia.

Mam zaszczyt przedstawić Radzie Dyscypliny Nauki Chemiczne Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu wniosek o nadanie mgr Dominice Czerwonce stopnia doktora nauk chemicznych.





Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Katedra i Zakład Chemii Organicznej

Ul. Chodźki 4A

20-093 Lublin

Lublin, 25.05.2022 r.

Prof. dr hab. Monika Wujec

Katedra i Zakład Chemii Organicznej

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Dziekan Wydziału Chemii
Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu
Prof. dr hab. Maciej Kubicki

Przedstawioną do oceny rozprawę doktorską Pani magister Dominiki Czerwonki „Synteza i badania aktywności biologicznej pochodnych związków naturalnych – salinomycyny i kolchicyny” wykonaną w Zakładzie Chemii Medycznej Wydziału Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu oceniam bardzo wysoko, uważam za bardzo interesującą, nowatorską, w pełni spełniającą wymagania stawiane rozprawom doktorskim.

Praca doktorska pani mgr Dominiki Czerwonki jest poświęcona syntezie analogów znanych substancji naturalnych: salinomycyny i kolchicyny o spodziewanej, wysokiej aktywności antyproliferacyjnej. Wykonane badania wpisują się w ogólnoświatowy trend poszukiwania nowych związków o znaczącej aktywności przeciwnowotworowej opartych na strukturze substancji pochodzenia naturalnego o udokumentowanej aktywności biologicznej. Praca badawcza jest bardzo dobrze zaplanowana. Doktorantka określiła cztery główne cele badawcze. Wszystkie zostały w pełni zrealizowane. Na uwagę zasługuje ilość przeprowadzonych reakcji chemicznych. Jako osoba zajmująca się syntezą organiczną wiem jak trudno jest nieraz otrzymać nawet proste związki, nie mówiąc o ich czystości i wydajności prowadzonych reakcji. Doktorantka w wyniku przeprowadzonych reakcji otrzymała w sumie 112 związków chemicznych: 60 pochodnych salinomycyny, z czego 49 jest dotychczas

nieopisanych oraz 52 analogi kolchicyny, w tym 48 stanowiły związki nowe. Strukturę wszystkich pochodnych jednoznacznie potwierdziła metodami spektralnymi, wykazując się przy tym znajomością wszystkich niezbędnych w pracy syntetycznej technik (NMR, IR, MS, analiza elementarna i rentgenograficzna). Nowootrzymane związki zostały poddane badaniom biologicznym w kierunku aktywności antyproliferacyjnej. Badania zostały przeprowadzone we współpracy z kilkoma ośrodkami w kraju i za granicą. Takie podejście do badań jest niezwykle istotne, wskazuje na umiejętność pracy w zespole interdyscyplinarnym, co w przypadku chemii medycznej jest niezwykle ważne. Pani mgr Dominika Czerwonka otrzymała szereg pochodnych o znaczącej aktywności antyproliferacyjnej oraz dobrym współczynnikiem selektywności. Ponadto, niektóre otrzymane związki mają w mojej ocenie potencjał aplikacyjny. Na szczególną uwagę zasługuje również dociekliwość naukowa Doktorantki. Chcąc wyhodować kryształy pochodnych kolchicyny zauważyła pojawienie się fotoizomerów, co skłoniło ją do prac badawczych nad ich fotostabilnością. Ponadto, obserwacje te doprowadziły do wspólnych z prof. Pędzińskim badań nad mechanizmem przegrupowania N-podstawionych pochodnych kolchicyny.

Wymiernym wynikiem wszystkich przeprowadzonych badań jest wskazanie na zależności pomiędzy strukturą a aktywnością antyproliferacyjną w badanych grupach związków. Są to ważne dane z punktu widzenia planowania przyszłych syntez.

Wyniki badań zostały opublikowane w sześciu renomowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Sumaryczny współczynnik oddziaływania IF dla tych publikacji wynosi 19,487. Doktorantka jest współautorką jeszcze 3. publikacji. Brała udział w trzech konferencjach naukowych zagranicznych oraz pięciu krajowych. Była kierownikiem grantu NCN Etiuda oraz wykonawcą w trzech grantach NCN oraz w dwóch projektach firmy FiLeClo Sp. z o. o. Jak na tak krótki staż pracy w syntezie chemicznej osiągnięcia są imponujące. Ponadto, odbyła dwa staże naukowe, 3-miesięczny w Instytucie Curie w Paryżu oraz 3,5-miesięczny w grupie badawczej prof. Thomasa Poulsena na Wydziale Chemii w Aarhus Uniwersytet w Danii. Ze względu na walory przedstawionej pracy badawczej oraz znaczący dorobek publikacyjny, umiejętność pozyskiwania funduszy na badania oraz gotowość podejmowania nowych wyzwań pragnę rekomendować rozprawę doktorską mgr Dominiki Czerwonki do wyróżnienia.

Z wyrazami szacunku

