

Wydział  
Chemiczny



Dr hab. inż. Agnieszka Adamczyk-Woźniak, prof. uczelni  
Katedra Chemii Fizycznej  
Wydział Chemiczny Politechniki Warszawskiej  
ul. Noakowskiego 3, 00-664 Warszawa  
tel. +48 22 2345737  
Email: [agnieszka.wozniak@pw.edu.pl](mailto:agnieszka.wozniak@pw.edu.pl)

Warszawa, dn. 26 maja 2022 r.

RECENZJA  
rozprawy doktorskiej

**mgr Dominiki Czerwonki**

pt.: „**Synteza i badania aktywności biologicznej pochodnych  
związków naturalnych – salinomycyny i kolchicyny**”

wykonanej  
na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu

**Promotor: prof. dr hab. Adam Huczyński**  
**Promotor pomocniczy: dr Michał Antoszczak**

Recenzowana rozprawa doktorska dotyczy bardzo aktualnych oraz ważnych zagadnień tj. otrzymywania oraz badania aktywności nowych, syntetycznych pochodnych związków naturalnych. Strategia modyfikacji struktury substancji o znanym działaniu biologicznym jest jedną z bardziej skutecznych metod poszukiwania nowych substancji leczniczych. Innym sposobem ułatwiającym proces wprowadzania innowacyjnych terapii jest tzw. repozycjonowanie tj. poszukiwanie nowego zastosowania dla znanych leków. Tematyka ta od lat z sukcesami rozwijana jest w na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, gdzie wykonana została przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska.

Rozprawa doktorska pani mgr Dominiki Czerwonki przygotowana została w formie zbioru sześciu oryginalnych, kilkuautorskich prac eksperymentalnych opublikowanych w latach 2020-2022. Pięć z nich ogłoszonych zostało w czasopismach o zasięgu międzynarodowych i sumarycznym współczynnikiem wpływu  $IF_{2020} = 19,487$ . Jedną z prac opublikowano natomiast w nowym czasopiśmie uznanego wydawnictwa ACS (*American Chemical Society*). Listę wszystkich prac wymieniam na końcu recenzji.

Politechnika  
Warszawska

ul. Noakowskiego 3  
00-664 Warszawa  
[www.ch.pw.edu.pl](http://www.ch.pw.edu.pl)

We wszystkich publikacjach wchodzących w skład rozprawy, p. mgr Dominika Czerwonka jest pierwszym autorem, co świadczy o Jej znaczącym udziale w przeprowadzonych badaniach. Autorka ocenia swój wkład w przygotowanie poszczególnych prac na 30-70%, co jest zgodne z załączonymi w rozprawie oświadczeniami współautorów tych publikacji. Deklarowany udział Doktorantki w poszczególnych pracach był różny, ale obejmował zarówno projektowanie struktury nowych pochodnych badanych związków, opracowanie metod ich syntezy, syntezę jak i oczyszczanie otrzymanych produktów i ich charakterystykę spektroskopową. Doktorantka prowadziła również samodzielnie niektóre badania cytotoksyczności oraz dyskutowała wyniki badań biologicznych, wykonanych w licznych grupach współpracujących.

Przedstawiony zbiór kopii sześciu publikacji wraz z materiałami uzupełniającymi opatrzony został przez Autorkę krótkim wstępem, po którym wskazano szczegółowe cele pracy doktorskiej (na stronach 17-18). W części wprowadzającej Autorka krótko omówiła wykorzystywane techniki analityczne, a także opisała zarówno zakres jak i metodykę przeprowadzonych badań cytotoksyczności. Ważnym elementem rozprawy jest przewodnik po publikacjach przedstawiony na stronach 26-46, w którym Doktorantka umiejętnie opisuje wpływ wprowadzonych modyfikacji strukturalnych salinomycyny (publikacje I-III) oraz kolchicyny (publikacje IV-VI) na ich aktywność antyproliferacyjną. Na stronach 47-49 pracy, Autorka przedstawiła podsumowanie przeprowadzonych badań oraz wnioski z nich wynikające. W opisie będącym uzupełnieniem, i przewodnikiem po publikacjach stanowiących rozprawę doktorską Doktorantka zacytowała 89 innych odnośników literaturowych. Rozprawa opatrzona została również streszczeniami w języku polskim i angielskim. Całość pracy została starannie przygotowana pod względem edytorskim. Analizę treści rozprawy ułatwiają również przejrzyste schematy, prezentujące wykorzystane przez Doktorantkę ścieżki syntezy oraz strukturę badanych pochodnych.

Z obowiązku recenzenta, przedstawiam poniżej listę drobnych niedociągnięć, których nie ustrzegła się Doktorantka przygotowując swoją rozprawę doktorską:

- na stronie 27 użyto skrótu myślowego „pierwszorzędowa grupa hydroksylowa”, natomiast na stronie 42 pracy pojawiło się określenie „pośrednia obecność światła słonecznego”, a poniżej sformułowanie „z wydajnością izolacyjną”,
- nie wszystkie odnośniki na stronach: 50-58 zostały przedstawione w sposób jednolity (np. pozycje 45, 51, 54),
- strona 49: „potęgę tkwiącą w naturze” chyba lepiej byłoby „wzmocnić” lub ją „wydobyć” zamiast „udoskonalać”,
- w rozprawie nie znalazłam numeru międzynarodowego zgłoszenia patentowego, które powstało w oparciu o wyniki badań Doktorantki,

- W ilustracji równowag tautomerycznych użyto niewłaściwych strzałek (Rys. 7, Schemat 2, Rys.9).

Wskazane powyżej potknięcia w żadnej mierze nie umniejszają mojej wysokiej oceny całości rozprawy doktorskiej p. mgr Dominiki Czerwonki i nie wymagają specjalnego komentarza Doktorantki. Chciałabym jednocześnie prosić p. mgr Dominikę Czerwonkę o odniesienie się w czasie publicznej obrony pracy do poniżej wymienionych uwag:

- na stronie 45 rozprawy znalazło się stwierdzenie: „czystość otrzymanych związków została potwierdzona spektroskopowo ( $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR) oraz spektrometrycznie (ESI-MS)”. Proszę o wyjaśnienie kwestii możliwości (lub jej braku) wykorzystania technik  $^{13}\text{C}$  NMR oraz spektrometrii mas do określania czystości otrzymywanych produktów,
- czy związki VI-22 (Rysunek 11, strona 44 oraz publikacja VI, strona 250) oraz  $\alpha$ -luminokolchicynę (publikacja III, str. 180) powinno się nazywać dimerami?
- Proszę uprzejmie o wyjaśnienie stwierdzenia, że pochodne  $4a \cdot \text{H}_2\text{O}$  oraz  $4e \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$  wykazują obniżoną hydrofilowość i uzyskano je jako hydraty (publikacja IV, strona 157).
- Proszę również o wyjaśnienie niezręcznego sformułowania umieszczonego na stronie 37 pracy: „równowaga tautomeryczna kolchiceiny i izokolchiceiny występuje również w ciele stałym”, czy nie lepiej byłoby napisać, że obecność obu form tautomerycznych potwierdzono w ciele stałym?
- Jakie są dowody eksperymentalne na postulowane istnienie w badanych próbkach równowagi związków 2a-f?

W mojej ocenie, przedstawiona jako zbiór powiązanych tematycznie artykułów naukowych rozprawa doktorska mgr Dominiki Czerwonki prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną Kandydatki w dyscyplinie nauki chemiczne oraz potwierdza umiejętność samodzielnego prowadzenia przez nią pracy naukowej. Udział Doktorantki we wszystkich kilkautorskich publikacjach wchodzących w skład rozprawy jest znaczący, samodzielny i został wyraźnie wyodrębniony. Przedmiotem przedstawionej rozprawy jest oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, jakim jest poszukiwanie nowych substancji o aktywności antyproliferacyjnej oraz określenie zależności tej aktywności od struktury zaprojektowanych i otrzymanych przez Doktorantkę nowych pochodnych salinomycyny oraz kolchicyny.

Mając na uwadze powyższe stwierdzam, iż przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska mgr Dominiki Czerwonki w pełni spełnia ustawowe kryteria stawiane rozprawom doktorskim, zgodnie z 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 Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu o dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, biorąc pod uwagę zakres szeroki zakres przeprowadzonych przez Doktorantkę prac oraz wymienione poniżej inne walory rozprawy, wnoszę o wyróżnienie rozprawy doktorskiej mgr Dominiki Czerwonki.

#### Uzasadnienie wniosku o wyróżnienie rozprawy doktorskiej

Wysiłki syntetyczne Doktorantki zaowocowały otrzymaniem blisko stu nowych pochodnych badanych związków naturalnych, co w moim przekonaniu stanowi wynik imponujący. Podkreślić należy, że synteza niektórych pochodnych wymagała kilku przekształceń i była z pewnością pracochłonna, nie bez znaczenia jest również konieczność przygotowania dobrze zdefiniowanych próbek do badań aktywności biologicznej o odpowiednim stopniu czystości. Struktura każdej z otrzymanych pochodnych została potwierdzona metodami spektroskopowymi oraz spektrometrycznymi, a w kilku przypadkach również techniką rentgenograficzną. Przygotowanie przez Doktorantkę tak obszernej biblioteki pochodnych pozwoliło na wyznaczenie korelacji struktura-aktywność cytotoksyczna kilku serii nowych pochodnych salinomycyny oraz kolchicyny.

Moje uznanie budzi również szeroki zakres przeprowadzonych badań biologicznych, w których wykorzystano wiele typów linii komórkowych o zróżnicowanych właściwościach. Biorąc pod uwagę docelowe wykorzystanie otrzymanych pochodnych w terapii, zbadano bowiem nie tylko ich cytotoksyczność względem komórek nowotworowych, ale również komórek zdrowych, wyznaczając tzw. indeks selektywności. Określano również tzw. indeks oporności oraz zbadano mechanizm działania przeciwnowotworowego wybranych pochodnych.

Co ważne, w niektórych badaniach biologicznych brała udział również sama Doktorantka, w ramach kierowanego przez siebie projektu finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki, uzyskanego w konkursie **ETIUDA 8** (2020/36/T/ST4/00041). Jestem przekonana, że to właśnie duże zaangażowanie Doktorantki w badania zadecydowało ostatecznie o możliwości przeprowadzenia badań cytotoksyczności pochodnych salinomycyny na trudno dostępnych w Polsce liniach komórek nowotworowych o cechach komórek macierzystych. Badania takie Doktorantka prowadziła w ramach stażu w grupie badawczej prof. Raphaëla Rodrigueza w Instytucie Curie w Paryżu. Kandydatka do stopnia doktora

opisywała także i dyskutowała wyniki badań cytotoksyczności otrzymane we współpracy z kilkoma innymi grupami badawczymi.

Pokreślić należy, że przeprowadzone badania przyniosły oczekiwany efekt, tj. kilka nowych pochodnych o interesujących właściwościach i potencjalnym znaczeniu w walce z chorobami nowotworowymi, co zaowocowało nie tylko publikacją naukową (publikacja III), ale również międzynarodowym zgłoszeniem patentowym. Świadczy to nie tylko o trafnym wyborze tematyki pracy, ale także o wytrwałości i konsekwencji w realizacji założonych celów. Uzyskane wyniki stanowią również wskazanie dalszych kierunków poszukiwań nowych pochodnych o znaczeniu terapeutycznym.

O wysokim poziomie naukowym przeprowadzonych w ramach rozprawy doktorskiej mgr Dominiki Czerwonki badań eksperymentalnych, świadczy publikacja ich wyników w uznanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym i znaczącym współczynniku wpływu. Listę tych publikacji, wraz z podaniem aktualnych współczynników wpływu oraz punktacji ministerialnej podaję poniżej:

1. Dominika Czerwonka, Alicja Urbaniak, Szymon Sobczak, Sergio Pina-Oviedo, Timothy C. Chambers, Michał Antoszczak, Adam Huczyński, „Synthesis and anticancer activity of tertiary amides of salinomycin and their C20-oxo analogs”, *ChemMedChem* **2020**, 15, 236 - 246;  
[IF<sub>2021</sub> = 3,466; punkty MEiN = 100],
2. Dominika Czerwonka, Magdalena Mielczarek-Puta, Michał Antoszczak, Aleksandra Cioch, Marta Struga, Adam Huczyński, „Evaluation of the anticancer activity of singly and doubly modified analogues of C20-epi-salinomycin”, *Europ. J. of Pharmacology* **2021**, 908, 174347;  
[IF<sub>2021</sub>=4,432; punkty MEiN = 100],
3. Dominika Czerwonka, Sebastian Muller, Tatiana Caneque, Ludovic Colombeau, Adam Huczyński, Michał Antoszczak, Raphaël Rodriguez, „Expeditive Synthesis of Potent C20-epi-Amino Derivatives of Salinomycin against Cancer Stem-Like Cells”, *ACS Organic & Inorganic Au* **2022**, DOI: 10.1021/acsorginorgau.1c00046; [nowe czasopismo],
4. Dominika Czerwonka, Szymon Sobczak, Ewa Maj, Joanna Wietrzyk, Andrzej Katrusiak, Adam Huczyński, „Synthesis and antiproliferative screening of novel analogs of regioselectively demethylated colchicine and thiocolchicine”, *Molecules*, **2020**, 25, 1180;  
[IF<sub>2021</sub> = 4,411, punkty MEiN = 140],
5. Dominika Czerwonka, Szymon Sobczak, Tomasz Pedziński, Ewa Maj, Joanna Wietrzyk, Lech Celewicz, Andrzej Katrusiak, Adam Huczyński, "Photoinduced Skeletal Rearrangement of N-Substituted Colchicine Derivatives", *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 16, 11029 - 11039; [IF<sub>2021</sub> = 4,354, punkty MEiN = 140],

6. Dominika Czerwonka, Ewa Maj, Joanna Wietrzyk, Adam Huczyński, „Synthesis of thiocolchicine amine derivatives and evaluation of their antiproliferative activity”, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2021**, 52, 128382; [IF<sub>2021</sub> = 2,823, punkty MEiN = 70].

Czasopismo, którym opublikowana została praca nr 3 nie ma wprawdzie jeszcze przypisanego współczynnika wpływu, jednak zostało ono niedawno otwarte przez powszechnie cenione wydawnictwo *American Chemical Society*. Warto zwrócić uwagę na fakt, że we wszystkich tych publikacjach Doktorantka jest pierwszym autorem, a dwie z wyżej wymienionych prac (Nr 1 oraz Nr 5) zostały opublikowane w czasopismach znajdujących się dwóch górnych decylach zestawienia bazy Scopus (dostęp dnia 24.05.2022).

W podsumowaniu recenzji chciałabym ponownie podkreślić, że w mojej opinii, przedstawiona do oceny rozprawa doktorska mgr Dominiki Czerwonki nie tylko spełnia kryteria ustawowe stawiane w przewodach doktorskich, ale również w pełni zasługuje na wyróżnienie. W związku z tym, wnoszę do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Chemiczne Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu o dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz wyróżnienie rozprawy.

*Agnieszka Adamczyk-Woźniak*

Dr hab. inż. Agnieszka Adamczyk-Woźniak, prof. PW