



**prof. dr hab. Marcin Drąg**  
**Zakład Chemii Bioorganicznej**  
**Wydział Chemiczny**  
**Politechnika Wroclawska**

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Anny Wieczorek**

**pt. „Synteza i badania biologiczne ferrocenyowych modulatorów polimeryzacji tubuliny”**

Chemiczne modyfikacje już znanych farmaceutyków celem poprawienia ich działania stanowią przedmiot intensywnych badań zarówno w laboratoriach akademickich jak i w przemyśle. Przedstawiona do recenzji praca doktorska magister Anny Wieczorek bardzo dobrze wpisuje się w ten nurt badawczy, w szczególności w aspekcie badań nad zastosowaniem innowacyjnych metod chemii biometaloorganicznej. Praca została wykonana pod opieką dr hab. Damiana Plażuka z Katedry Chemii Organicznej na Wydziale Chemii Uniwersytetu Łódzkiego, którego laboratorium specjalizuje się w prowadzeniu tego typu badań. Promotorem pomocniczym przedstawionej do recenzji pracy jest doktor Błażej Rychlik z Pracowni Cytometrii Przepływowej z katedry Biofizyki Molekularnej Wydziału Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Łódzkiego.

Dorobek badawczy magister Anny Wieczorek w zakresie przedstawionej pracy stanowią cztery prace w bardzo dobrych recenzowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym. W trzech z nich (Journal of Organometallic Chemistry, IF=2.239, ACS Medicinal Chemistry Letters, IF=3.243 oraz Chemistry – A European Journal, IF=5.791) Doktorantka jest pierwszym autorem, co szczególnie podkreśla jej wkład w prowadzone badania. Całkowity IF prezentowanych prac wynosi 14.15, a liczba punktów ministerialnych 130. Liczba cytowań publikacji z wyłączeniem autocytowań wynosi 15. Doktorantka jest także autorem wielu doniesień konferencyjnych w postaci komunikatów ustnych oraz prezentacji posterowych na konferencjach krajowych oraz międzynarodowych. Jest także kierownikiem grantu Preludium NCN oraz wykonawcą w kilku innych grantach. Powyższy dorobek naukowy oceniam wysoko, zwłaszcza w aspekcie publikacji w czasopismach wiodących dla dziedziny. Nadmienić należy także, iż magister Anna Wieczorek czynnie

udzielała się w życiu Uniwersytetu Łódzkiego poprzez udział w organizacji Łódzkiego Sympozjum Doktorantów Chemii w latach 2013-2016 oraz prace na rzecz Samorządu Doktorantów.

Magister Anna Wieczorek pracę doktorską przygotowała w postaci przewodnika (autoreferatu), w którym na początku w skondensowany sposób przedstawiła zarys historyczny związków poddawanych modyfikacji. Na kolejnych stronach Doktorantka przedstawia założenia badawcze, a także omawia kluczowe wyniki będące przedmiotem rozprawy. Cytowana literatura, na którą składa się 40 pozycji, została poprawnie dobrana, a na szczególne podkreślenie zasługuje cytowanie prac źródłowych i unikanie nagminnego cytowania prac przeglądowych. Hipoteza badawcza oraz cel pracy w przypadku każdego zadania badawczego pracy doktorskiej zostały precyzyjnie nakreślone, a opisane wyniki w oparciu o oryginalne, opublikowane już prace klarownie przedstawione i opisane. Prowadzona dyskusja jest na wysokim poziomie merytorycznym i wskazuje na duży zasób wiedzy Doktorantki w zakresie syntezy jak i badań biologicznych związków. Co więcej, analiza autoreferatu oraz załączonych publikacji wskazuje, iż magister Anna Wieczorek opanowała na bardzo dobrym poziomie wiele technik eksperymentalnych, zarówno z zakresu syntezy organicznej jak i badań biologicznych ukierunkowanych na pracę z liniami komórkowymi. Śmiało można powiedzieć, iż praca ma charakter interdyscyplinarny łączący ze sobą laboratorium Promotora ukierunkowane na syntezę organiczną i laboratorium Promotora pomocniczego, w którym prowadzono większość kluczowych badań biologicznych. Na podkreślenie zasługuje tutaj także fakt, iż praktycznie wszystkie wyniki zostały już opublikowane, a tym samym poddane już wcześniej rygorystycznej ocenie zarówno przez edytorów jak i recenzentów czasopism, które są wiodące dla dyscypliny. Udział Doktorantki był dominujący w wielu zadaniach badawczych na co wskazują załączone listy. Również rola innych współautorów została bezdyskusyjnie opisana w listach referencyjnych. Na podkreślenie zasługuje także strona graficzna przedstawionego autoreferatu. Szczególnie podobają mi się schematy modyfikowanych związków, w których doktorantka wyraźnie wskazuje kolorem czerwonym która część związku została poddana modyfikacji. Poza kilkoma drobnymi błędami interpunkcyjnymi nie doszukałem się większych uchybień. Jedyna moja drobna uwaga dotyczy struktury całego autoreferatu. Uważam, iż trafniejszym posunięciem byłoby jego podzielenie na klasyczne dwa rozdziały, czyli część teoretyczną będącą wstępem do przewidzianych badań oraz na część zawierającą opis wyników oraz ich dyskusję. Niemniej, jest to tylko moja sugestia i w żaden sposób nie umniejsza wysokiej jakości przedstawionego autoreferatu.

Podsumowując, za najważniejsze odkrycia naukowe pracy doktorskiej magister Anny Wieczorek uważam:

1. Wykazanie, iż modyfikacja grupą ferrocenową taksanów w zależności od miejsca przyłączenia ferrocenu znacząco zwiększa w wielu przypadkach ich cytotoksyczność w odniesieniu do struktury wiodącej, jaką był paklitaksel. Efekt ten był szczególnie widoczny w przypadku zamiany grupy 3'-N-benzoilowej na ferrocenową, co spowodowało około dziesięciokrotny wzrost aktywności cytotoksycznej, a także zwiększeniem zdolności do indukowania polimeryzacji tubuliny.
2. Wykazanie iż pochodna plinabuliny, w której grupę fenyłową zastąpiono ferrocenyłową znacząco wpływa na wzrost cytotoksyczności w stosunku do linii wykazujących nadekspresję białek oporności wielolekowej oraz do zmniejszenia zdolności hamowania polimeryzacji tubuliny. Wykazanie, iż ferrocenowy analog jest inhibitorem białek ABCB1 oraz ABCG2.
3. Zaobserwowanie oraz opisanie mechanizmu nowej reakcji przegrupowania pierścienia sześcioczłonowego w oksazoloazlakton na przykładzie syntezy ferrocenowych analogów plinabuliny.

Podsumowując, przedstawiona rozprawa doktorska magister Anny Wieczorek pod tytułem „Synteza i badania biologiczne ferrocenyłowych modulatorów polimeryzacji tubuliny” ma oryginalny oraz nowatorski charakter, a zawarte w niej wyniki badań mają zdecydowanie cechy nowości naukowej. Doktorantka w bardzo trafny sposób wybrała metody badawcze do swoich badań, a otrzymane przez nią wyniki zostały opublikowane w bardzo dobrych czasopismach naukowych o zasięgu międzynarodowym. Zamieszczone tutaj uwagi i zastrzeżenia nie mają wpływu na moją bardzo wysoką ocenę pracy. Po całkowitej ocenie przedstawionej pracy z całą pewnością stwierdzam, iż spełnia ona wszystkie zwyczajowe i ustawowe wymagania stawiane pracom doktorskim. Podkreślając wysoki poziom merytoryczny pracy, bardzo dobry dorobek naukowy oraz duży wpływ wyników na rozwój dyscypliny wnoszę o wyróżnienie pracy odpowiednią nagrodą, co wykazałem w dołączonej ankiecie.

Wnoszę więc do wysokiej Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego o przyjęcie rozprawy i dopuszczenie jej Autorki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku

prof. dr hab. Marcin Drąg