



Politechnika Łódzka

Instytut Chemii Organicznej
Prof. dr hab. Zbigniew J. Kamiński

Łódź 12.06.2014.

Ocena opracowania habilitacyjnego i całokształtu dorobku naukowego dr Damiana Płażuka na podstawie publikacji i manuskryptu:

„Ferrocenyłowe związki o właściwościach przeciwnowotworowych”

Wprowadzenie

Dr Damian Płażuk swoją drogę naukową związał z grupą badawczą prof. dr hab. Janusza Zakrzewskiego z Katedry Chemii Organicznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego. W cztery lata od zakończenia studiów jako absolwent studium doktoranckiego obronił pracę doktorską pt „Nowe elektrofilowe reakcje ferrocenu”, której promotorem był prof. dr hab. Janusz Zakrzewski. Zakres prac stanowiących trzon rozprawy doktorskiej został powiększony o eksperymenty wykonane w trakcie ponad półrocznego pobytu stażowego w laboratorium prof. Gerarda Jaouena (L'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris) we Francji. Rozprawa została wyróżniona w prestiżowym konkursie Sigma-Aldrich oraz Polskiego Towarzystwa Chemicznego na najlepszą pracę doktorską z zakresu chemii organicznej w 2005 roku. Osiągnięcia uzyskane w okresie po uzyskaniu stopnia naukowego doktora i podjęciu pracy na stanowisku adiunkta w katedrze Chemii Organicznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego stanowią przedmiot przedstawionej poniżej oceny dorobku naukowego.

Sylwetka naukowa. Badania prowadzone w okresie po doktoracie.

Podstawowymi obiektami badań prowadzonych po uzyskaniu doktoratu pozostały ferroceny, przy czym własny obszar badawczy można określić jako syntezę koniugatów cytostatyków z modyfikowanymi pochodnymi ferrocenu i rutenocenu. Inspiracji do badań w tym kierunku niewątpliwie dostarczyły prace prof. Gerarda Jaouena. Zachętę do ich podjęcia stanowił fakt, że tematyka ta łączyła dobrze poznany obszar chemii metalocenów z nieomal nieeksploatowanym obszarem ich aktywności biologicznej. Indywidualnym osiągnięciem dr Płażuka jest systematyczne rozwijanie metod syntezy układów ferrocenowych o obniżonej swobodzie konformacyjnej oraz metod ich funkcjonalizowania złożonymi strukturalnie i zwykle wysoce wrażliwymi na energiczne warunki reakcji związkami o udokumentowanej aktywności cytostaticznej. Taki wybór tematyki badawczej po ukończeniu doktoratu oceniam jako racjonalny i dobrze uzasadniony.

Dorobek naukowy

Całkowity dorobek naukowy dr Płażuka obejmuje 30 publikacji. W 22 spośród nich występuje jako pierwszy z autorów, w tym dorobek uzyskany po doktoracie obejmuje 20 pozycji. W dwóch z nich występuje jako autor do korespondencji a w 13 jako pierwszy z autorów. Uwzględniając stosunkowo krótki okres czasu przeznaczony do jego uzyskania, dorobek oceniam jako znaczący.

Instytut Chemii Organicznej
90-924 Łódź, ul. Zeromskiego 116, budynek A-27
Tel. 042 636 25 42; fax 042 636 55 30; www.p.lodz.pl
NIP: 727 002 18 95; Regon: 000001583

„Ferrocenyłowe związki o właściwościach przeciwnowotworowych”

1/5





Politechnika Łódzka

Instytut Chemii Organicznej
Prof. dr hab. Zbigniew J. Kamiński

Przytoczone w Autoreferacie dane scjentometryczne są w pełni zgodne z moją pozytywną oceną tego dorobku.

Wysoki sumaryczny IF sięgający 72 (a dla prac publikowanych po doktoracie IF na poziomie 51) pozwalają oceniać, że dorobek został zaprezentowany w liczących się czasopismach. Aktualność uprawianej tematyki badawczej potwierdza stosunkowo znaczna liczba cytowań wynosząca 263 wg. bazy Scopus, a bez autocytowań 217 (wg Web of Sciences 204), co daje Indeks Hirscha $h = 8$.

W przedstawionym dorobku brak jest publikacji jedno-nazwiskowych. Fakt ten jest jednak w pełni zrozumiały jeśli uwzględnić, że prace reprezentują oprócz znaczącego aportu z obszaru czystej chemii, również rozległość i złożoność biologicznego i farmakologicznego nurtu tematyki badawczej. Nie ulega wątpliwości, że prowadzenie badań w tak obszernym i zróżnicowanym zakresie możliwe jest wyłącznie poprzez interdyscyplinarne prace prowadzone w ścisłej współpracy biologów i chemików. Nie ma jednak problemu w wysoce korzystnej ocenie wkładu własnego Habilitanta i Jego samodzielności naukowej w oparciu o analizę merytoryczną dorobku. Dodatkowym potwierdzeniem są załączone do dokumentacji oświadczenia osób współpracujących, jednoznacznie określające rolę i udziały pozostałych współautorów publikacji.

Osiągnięcie naukowe stanowiące podstawę do ubiegania się o tytuł dr habilitowanego

Osiągnięciem naukowym wynikającym z art. 16 ust. 2 ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (z dnia 14 marca 2003, Dz. U. poz. 595 ze zm.) jest monotematyczne opracowanie zatytułowane „Ferrocenyłowe związki o właściwościach przeciwnowotworowych” powstałe na kanwie 8 publikacji i jednego patentu międzynarodowego.

Nawiasem mówiąc można tu zadać pytanie o przyczynę zawężenia w tytule obszaru badawczego z metalocenowego do ferrocenyłowego skoro publikacja H2 traktuje o pochodnych rutenocenowych przewijających się i w innych pracach.

Sumaryczny IF 8 prac stanowiących podstawę habilitacji wynosi 26,639. Zgodnie z punktacją MNiSW prace stanowiące podstawę habilitacji oceniane są na 245 pkt. Ważnym uzupełnieniem tego dorobku jest patent „Ferrocene derivatives with anticancer activity”; US8426462 B2 (EP2331555A1, EP2331555B1, EP2331555B8, US20110190391, WO2010000793A1) chroniący prawa do jednego z opracowanych rozwiązań.

Wysoka liczba cytowań prac najstarszych, które ukazały się przed 2010 rokiem, wskazuje na żywe zainteresowanie środowiska naukowego prowadzonymi pracami i potwierdza trafność wyboru obszaru badawczego. Zebrany materiał eksperymentalny jest tematycznie spójny ale także zróżnicowany pod względem stosowanego warsztatu badawczego. Jego uzupełnienie stanowi 12 publikacji nie wchodzących w skład ocenianego osiągnięcia.



Instytut Chemii Organicznej
90-924 Łódź, ul. Żeromskiego 116, budynek A-27
Tel. 042 636 25 42; fax 042 636 55 30; www.p.lodz.pl
NIP: 727 002 18 95; Regon: 000001583

„Ferrocenyłowe związki o właściwościach przeciwnowotworowych”

2/5





Politechnika Łódzka

Instytut Chemii Organicznej

Prof. dr hab. Zbigniew J. Kamiński

Ocena osiągnięcia naukowego od strony merytorycznej jest wysoka. Szczególnie eleganckie podejście zaprezentowane zostało w modyfikowaniu struktury ferrocifenoli uwzględniających możliwość zwiększenia siły wiązania do receptorów estrogenowych poprzez ograniczenie wpływu czynnika entropowego, wprowadzone poprzez usztywnienie cząsteczki (prace H8, H6). Uzyskany wzrost aktywności przeciwnowotworowej ferrocenofanów okazał się znaczący, a co więcej, był wskazówką do prowadzenia dalszych poszukiwań w oparciu o racjonalnie dobrane argumenty.

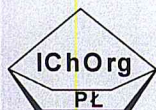
Kontynuację tej tematyki stanowiły prace wykorzystujące możliwości cykloaddycji 3+2 pomiędzy acetylenami i azydkami organicznymi katalizowane miedzią (click chemistry). Pomimo niskiej aktywności cytostatycznej otrzymanych związków omawiany fragment badań wnosił ciekawe obserwacje chemiczne.

Inną interesującą i dojrzałą intelektualnie koncepcję przedstawił cykl publikacji poświęcony koniugatam biotyny z ferrocenami. Podstawowe założenie polegało na wykorzystaniu zwiększonej aktywności układu transportującego egzogenne składniki (biotyna) do wnętrza komórek nowotworowych do zwiększenia selektywności biotynylowanych cytostatyków. Zastosowane rozwiązanie od strony chemicznej polegało na acylowaniu ferrocenu bezpośrednio biotyną lub też na wykorzystaniu długołańcuchowego ω -aminokwasu, do którego w dalszej kolejności zakotwiczona została biotyna. Oznaczenie stałych wiązania z awidyną, oraz potwierdzenie korelacji aktywności koniugatów z poziomem ekspresji białka odpowiedzialnego za transport do komórek nowotworowych można uznać za w pełni satysfakcjonujące udokumentowanie poprawności postawionej koncepcji naukowej. Cennym uzupełnieniem badań biologicznych są wyniki oznaczeń struktury koniugatu w stanie krystalicznym metodą rentgenograficzną.

Ostatni fragment badań poświęcony został syntezie koniugatów ferrocenu z Paclitaxelem i Docetaxelem. Badania prowadzone na 5 liniach komórkowych o zróżnicowanym poziomie ekspresji białek transportujących, których aktywność prowadziła do usunięcia wymienionych leków przeciwnowotworowych z komórek i w ostatecznym wyniku do ich odporności na terapię taksanową. Od strony syntetycznej zadanie zostało rozwiązane poprzez selektywne acylowanie grupy hydroksylowej fragmentu fenyloizoserynowego Paclitaxelu i Docetaxelu kwasem ferrocanylokarboksylowym w obecności N,N'-diizopropylkarbodiimidu bez zabezpieczania innych funkcji nukleofilowych w obu cząsteczkach. Wykonany cykl badań potwierdził założenie o korelacji pomiędzy opornością komórek nowotworowych na taksany a sprawnością mechanizmu usuwania leku.

Działalność dydaktyczna i kształcenie kadry

Wkład na rzecz dydaktyki i kształcenia kadry obejmuje prowadzenie zajęć dydaktycznych ze słuchaczami I-go oraz II-go stopnia studiów wszystkich lat Wydziału Chemii oraz studentów I-go roku Wydziału Biologii i Ochrony Środowiska UŁ.





Politechnika Łódzka

Instytut Chemii Organicznej
Prof. dr hab. Zbigniew J. Kamiński

Uniwersytetu Łódzkiego o dopuszczenie dr Damiana Płazuka do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Prof. dr hab. inż. Zbigniew J. Kamiński



Instytut Chemii Organicznej
90-924 Łódź, ul. Zeromskiego 116, budynek A-27
Tel. 042 636 25 42; fax 042 636 55 30; www.p.lodz.pl
NIP: 727 002 18 95; Regon: 000001583

„Ferrocenyłowe związki o właściwościach przeciwnowotworowych”

