



Wrocław, 18 czerwca 2021

**Politechnika Wroclawska**

**prof. dr hab. Marcin Drąg**  
**Katedra Chemii Biologicznej i Bioobrazowania**  
**Politechnika Wroclawska**

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Karoliny Chrabąszcz**

**z Katedry Chemii Organicznej na Wydziale Chemii Uniwersytetu Łódzkiego**

**pt. „Synteza i aktywność biologiczna metaloorganicznych pochodnych kwasu foliowego oraz wybranych inhibitorów polimeryzacji tubuliny”**

Poszukiwanie nowych związków organicznych o ukierunkowanych właściwościach biologicznych jest od wielu lat jednym z głównych nurtów prowadzących do uzyskania struktur wiodących, z których wiele zostało zidentyfikowanych jako docelowe leki. Jednym z największych wyzwań jest otrzymanie nowych związków funkcjonalizowanych w taki sposób by uzyskać pożądane właściwości biologiczne, a takie prace są prowadzone zarówno w placówkach akademickich jak również w firmach farmaceutycznych. Przedstawiona do oceny praca doskonale wpisuje się w ten nurt badawczy i została wykonana pod opieką dra hab. Damiana Plażuka, prof. UŁ oraz dra Błażeja Rychlika na Uniwersytecie Łódzkim.

Głównym celem pracy Doktorantki była synteza oraz badanie wpływu grupy metalocenowej na właściwości biologiczne inhibitorów polimeryzacji tubuliny oraz pochodnych kwasu foliowego i metotreksatu. Taki wybór tematyki badawczej w aspekcie już znanych związków tej klasy o określonych właściwościach biologicznych uważam za słuszny.

Dorobek naukowy magister Chrabąszcz obejmują dwie prace w czasopismach recenzowanych o zasięgu międzynarodowym. W jednej z nich (Chemistry A European Journal, 2021) Doktorantka jest pierwszym autorem, co szczególnie podkreśla jej wkład w prowadzone badania, a publikacja ściśle dotyczy tematyki doktoratu. Mgr Chrabąszcz wyniki swoich badań prezentowała także w postaci wystąpień ustnych oraz posterów na konferencjach o zasięgu krajowym i międzynarodowych. Była także wykonawcą w dwóch

grantach Narodowego Centrum Nauki. Powyższy dorobek naukowy oceniam wysoko, zwłaszcza w aspekcie publikacji pierwszoautorskiej w wiodącym dla dyscypliny czasopiśmie.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska mgr Karoliny Chrabąszcz ma klasyczny układ i liczy 199 stron. Wstęp do pracy poprzedza streszczenie w języku polskim i angielskim oraz wykaz skrótów. Wstęp literaturowy do pracy został napisany na wysokim poziomie merytorycznym i jest doskonałym wprowadzeniem do podjęcia badań w tej tematyce, a także postawienia hipotezy badawczej. Doktorantka skupiła się przede wszystkim na opisie już znanych związków w aspekcie ich aktywności biologicznej. Przedstawione są liczne struktury znanych inhibitorów czy zaakceptowanych do użytku leków, często również z wartościami ich aktywności biologicznej. Doktorantka cytuje literaturę oryginalną, a tylko w nielicznych przypadkach prace przeglądowe, co świadczy o jej bardzo dobrej znajomości literatury tematu. Moja drobna uwaga dotyczy wielkości czcionki, która często jest bardzo mała i utrudnia swobodne nawigowanie zarówno w tabelach jak i w podpisach rysunków. Dodatkowo, na pewno doskonałą wizualizacją byłoby przedstawienie mechanizmów wiązania wybranych związków do celów biologicznych. Niemniej, sam wstęp jest doskonałym materiałem do napisania pracy przeglądowej, do czego Doktorantkę zachęcam.

Następnie, na jednej stronie mgr Karolina Chrabąszcz przedstawiła cele swojej pracy mające prowadzić do udowodnienia postawionej hipotezy badawczej.

W rozdziale Badania Własne, Doktorantka w jasny i precyzyjny sposób przedstawiła organizację planu badań, który był podzielony na trzy zasadnicze części – syntezę i badania biologiczne metalocenowych analogi etopozydu w pierwszej części, syntezę i badania aktywności biologicznej ferrocenylowych analogów tryprostatyny A w drugiej oraz syntezę i badania biologiczne ferrocenylowych analogów kwasu foliowego i metotreksatu, a także krótkie podsumowanie. Szeroki zakres syntez organicznych wskazuje na bardzo duże doświadczenie oraz doskonały warsztat naukowy Doktorantki w tym zakresie. Badania biologiczne były w większości wykonane we współpracy z innymi grupami badawczymi, co świadczy o umiejętności mgr Chrabąszcz do nawiązywania współpracy w celu rozwiązywania określonych problemów naukowych. Dobór metod badawczych wskazuje, iż śmiało można powiedzieć, że praca ma charakter interdyscyplinarny. Wszystkie eksperymenty są przedstawione szczegółowo i w taki sposób, że ich powtórzenie przez niezależnego badacza nie byłoby problemem. Moja uwaga dotyczy tutaj Tabeli 4 ze strony 79, w której przedstawione są liczbowo i graficznie wyniki badań biologicznych. Wielkość rysunków oraz czcionka praktycznie uniemożliwia odczytanie wartości i analizę zamieszczonego materiału. Z kolei w Tabelach 5-10 w opisie często pojawia się określenie „przedział bardzo szeroki”. Czy Doktorantka może w bardziej precyzyjny sposób wyjaśnić jego znaczenie i z czego taki wynik wynika? Moje kolejne pytanie dotyczy rozpuszczalności

w warunkach wodnych testowanych związków. Ich analiza strukturalna wskazuje, iż często mają one charakter mocno hydrofobowy, co z pewnością wpływa na ich rozpuszczalność czy nawet wytrącanie się w warunkach pomiaru aktywności biologicznej. Czy takie badania były prowadzone? Będę wdzięczny za ustosunkowanie się do tego pytania i szczegółową odpowiedź.

W kolejnym Rozdziale – Część Eksperymentalna, mgr Chrabąszcz bardzo szczegółowo opisuje wszystkie procedury syntetyczne wraz z pełną charakterystyką związków pod względem strukturalnym. Ta część pracy zasługuje na szczególne uznanie. Niemniej, ku mojemu zaskoczeniu w części eksperymentalnej nie zamieszczono żadnych opisów eksperymentów biologicznych wykonanych z użyciem otrzymanych związków. Rozumiem, iż były one prowadzone we współpracy z innymi grupami badawczymi, niemniej ich zamieszczenie doskonale ułatwiłoby zrozumienie założeń planowanych i wykonanych badań biologicznych.

W pracy brakuje mi także rozdziału Dyskusja, w którym Doktorantka przedyskutowałaby otrzymane w wyniku realizacji pracy wyniki w aspekcie wcześniejszych doniesień naukowych, zwłaszcza w przypadku związków wobec których zaobserwowano znaczące zmiany w aktywności biologicznej w stosunku do tych już znanych. Sam rozdział Podsumowanie wydaje się nie być wystarczająco rozbudowany i zawierać wszystkie niezbędne informacje.

Reasumując wartość merytoryczną przedstawionej pracy doktorskiej magister Karoliny Chrabąszcz, można zdecydowanie stwierdzić, iż otrzymane wyniki mają wysoką wartość naukową i będą miały znaczący wpływ na dyscyplinę naukową.

Pod względem edytorskim i graficznym, praca doktorska mgr Chrabąszcz została przygotowana w staranny sposób. Zdarzają się błędy interpunkcyjne czy edytorskie, niemniej ich ilość jest nieduża i nie ma wpływu na ogólną, bardzo wysoką ocenę pracy. Moja bardziej szczegółowa uwaga dotyczy jedynie wielkości wielu rycin czy czcionki, która to bardzo utrudnia analizę materiału badawczego.

Podsumowując, przedstawiona rozprawa doktorska magister Karoliny Chrabąszcz z Katedry Chemii Organicznej na Wydziale Chemii Uniwersytetu Łódzkiego zatytułowana „Synteza i aktywność biologiczna metaloorganicznych pochodnych kwasu foliowego oraz wybranych inhibitorów 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. 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.

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

Z wyrazami szacunku

prof. dr hab. Marcin Drąg

A handwritten signature in blue ink, reading "Marcin Drąg". The signature is written in a cursive style and is underlined with a single horizontal stroke.