



Wydział Chemiczny W3
Katedra Chemii Biologicznej i Bioobrazowania K15

Wrocław, 12.11.2024 r.

dr hab. inż. Paulina Kasperkiewicz-Wasilewska, prof. uczelni
Wydział Chemiczny Politechniki Wrocławskiej
Na Grobli 15, L1, 225, 50-421 Wrocław
Tel: 728487163
email: paulina.kasperkiewicz@pwr.edu.pl

**Recenzja rozprawy doktorskiej pt.
„Synteza i aktywność biologiczna metaloorganicznych koniugatów inhibitorów
kineazy-5”
autorstwa Pani mgr Karoliny Kowalczyk**

Recenzja została sporządzona dla Rady Dyscypliny Naukowej Nauki Chemiczne Uniwersytetu Łódzkiego.

Rozprawa doktorska Pani mgr Karoliny Kowalczyk, zatytułowana „Synteza i aktywność biologiczna metaloorganicznych koniugatów inhibitorów kineazy-5”, stanowi istotny wkład w rozwój dyscypliny i została przygotowana w formie zbioru opublikowanych oraz tematycznie powiązanych artykułów naukowych.

Praca została wykonana w Katedrze Chemii Organicznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego, pod kierunkiem dr hab. Damiana Plazuka, prof. UŁ. Badania przedstawione w rozprawie były finansowane ze środków Narodowego Centrum Nauki w ramach projektu DEC-2015/17/B/ST5/02331.

Przedmiotem rozprawy doktorskiej jest oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, polegające na zaprojektowaniu oraz zbadaniu cytotoksyczności nowej grupy związków o właściwościach przeciwnowotworowych.

Praca ma klasyczny układ charakterystyczny dla rozpraw przedstawianych w formie zbioru opublikowanych artykułów, z wyczerpującym wprowadzeniem zawierającym krótkie, ale konkretne omówienie zagadnień bezpośrednio związanych z tematyką rozprawy doktorskiej: 1) związków antymitotycznych, 2) metaloorganicznych związków o właściwościach przeciwnowotworowych, ze szczególnym uwzględnieniem związków



HR EXCELLENCE IN RESEARCH

Politechnika Wroclawska
Wybrzeże Wyspiańskiego 27
50-370 Wrocław
www.pwr.edu.pl
REGON: 000001614
NIP: 896-000-58-51
Nr konta:
37 1090 2402 0000 0006 1000 0434



ferrocenylowych, których pochodne stanowiły podstawę do projektowania związków w recenzowanej pracy, 3) białek motorycznych, ze szczególnym uwzględnieniem kinezyn, 4) inhibitorów kinezy-5. Rozdział ten **dostarcza cennych informacji na temat stanu wiedzy**, a także pomaga w zrozumieniu zasadności podjęcia tego tematu badań, eliminując potrzebę sięgania po dodatkową literaturę.

Następnie doktorantka jasno określiła cel pracy i przedstawiła jej wyniki, dzieląc je na trzy części w zależności od zastosowanych ferrocenylowych analogów: monastrolu, CPUYL064 oraz ispinesibu. W pracy zamieszczono również podsumowanie, wykaz literatury oraz opis działalności naukowej, obejmujący udział doktorantki w projektach badawczych, spis komunikatów konferencyjnych oraz pozostałą aktywność naukową.

Praca liczy 83 strony i zawiera 54 starannie wykonane rysunki, 6 tabel, 17 schematów oraz 124 dobrze dobrane odnośniki literaturowe. Rozprawa została przygotowana w formie opisu zbioru trzech opublikowanych i tematycznie powiązanych artykułów naukowych, z których **w dwóch doktorantka jest pierwszą (wiodącą) autorką** (Chem. Eur. J., 2023, 29, e202300813 oraz Dalton Trans., 2024, doi:10.1039/D4DT01853B), co świadczy o jej znaczącym udziale w tych pracach, a w jednym jest drugą autorką (Dalton Trans., 2022, 51, 491-508, doi: 10.1039/D1DT03553C). **Doktorantka brała udział zarówno w przeprowadzaniu eksperymentów, analizie wyników, jak i w tworzeniu ostatecznej wersji tekstu publikacji. Udział Pani Karoliny oraz pozostałych autorów w powstawaniu prac został wyraźnie zaznaczony** i potwierdzony pisemnie przez wszystkie osoby zaangażowane w publikację.

Rozprawa ta **prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną kandydatki oraz wyraźnie wskazuje na jej umiejętność samodzielnego prowadzenia badań naukowych**. Różnorodność metod zastosowanych przez Autorkę świadczy o jej doskonałym warsztacie badawczym i solidnym przygotowaniu do dalszej pracy naukowej. Autorka swobodnie przeprowadzała syntezę związków oraz dokonywała ich analizy (np. NMR, LC-MS), a następnie, we współpracy z innymi naukowcami, realizowała badania biologiczne uzyskanych związków wskazując na ich potencjał przeciwnowotworowy.

Autorka nie ustrzegła się drobnych błędów i niedociągnięć, które nie mają wpływu na wysoką ocenę pracy. Jednakże, z obowiązku recenzenta, wymienię trzy z nich:



HR EXCELLENCE IN RESEARCH

Politechnika Wroclawska
Wybrzeże Wyspiańskiego 27
50-370 Wrocław
www.pwr.edu.pl

REGON: 00001614
NIP: 896-000-58-51
Nr konta:
37 1090 2402 0000 0006 1000 0434



1. W spisie skrótów brakuje wyjaśnienia jednego z ważniejszych skrótów, a mianowicie KSP.
2. Strona 17 – jakość tekstu w tabeli jest bardzo niska, co wpływa na jej czytelność.
3. Strona 16, linia 11 – autorka napisała „igłowy” zamiast „i głowy.”

Nadrzędnym celem pracy była synteza nowych hybrydowych związków chemicznych, uzyskanych poprzez modyfikację znanych inhibitorów kineazy-5 (monastrolu, CPUYL064 oraz ispinesibu) przez wprowadzenie podstawników ferrocenylowych. Założeniem było, aby związki te wykazywały aktywność przeciwnowotworową poprzez selektywne hamowanie kineazy-5, przy jednoczesnym ograniczeniu toksyczności wobec zdrowych komórek.

W pracy wykazano, że uzyskane przez doktorantkę ferrocenylowe pochodne monastrolu charakteryzują się zwiększoną aktywnością przeciwnowotworową i postawiono hipotezę, że aktywność ta może wynikać z generowania reaktywnych form tlenu (ROS), co wskazuje na dodatkowy mechanizm działania przeciwnowotworowego. Natomiast ferrocenylowe analogi CPUYL064, pomimo zwiększonej aktywności przeciwnowotworowej, nie zwiększały produkcji ROS, lecz korzystnie wpływały na indukcję blokady w fazie G1/S cyklu komórkowego. Z kolei ferrocenylowe pochodne ispinesibu wykazywały mniejszą zdolność do hamowania aktywności KSP, ale zwiększały produkcję ROS w komórkach.

W każdym przypadku wykazano korzyści wynikające z wprowadzonych modyfikacji, co świadczy o dużym potencjale przeciwnowotworowym nowych związków. Wyniki te mogą mieć istotny wpływ na rozwój dyscypliny i stanowić podstawę do dalszych badań. Podczas recenzji pracy nasunęło mi się kilka pytań, które stać mogą podstawą do dyskusji podczas publicznej obrony rozprawy doktorskiej:

1. Czy planowane lub zostało wykonane badanie wpływu uzyskanych nowych związków pochodnych ferrocenylowych na komórki układu immunologicznego oraz inne komórki prawidłowe, aby ocenić wpływ tych związków na tzw. „zdrowe komórki”?



HR EXCELLENCE IN RESEARCH

Politechnika Wroclawska
Wybrzeże Wyspiańskiego 27
50-370 Wrocław
www.pwr.edu.pl

REGON: 000001614
NIP: 896-000-58-51
Nr konta:
37 1090 2402 0000 0006 1000 0434



2. Czy znana jest morfologia komórek potraktowanych nowymi związkami? Na podstawie morfologii, po odpowiednim barwieniu komórek, można określić typ śmierci komórki, do jakiej prowadzą nowe związki przeciwnowotworowe. Tego typu analiza miałyby korzystny wpływ na pracę.

PODSUMOWANIE:

Podsumowując, na podstawie uzyskanych wyników wnoszących wkład do dyscypliny stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji praca doktorska w świetle obowiązujących przepisów spełnia wszystkie wymagania, by na jej podstawie dopuścić Panią mgr Karolinę Kowalczyk do dalszych etapów przewodu doktorskiego, o co uprzejmie proszę Radę Dyscypliny Naukowej Nauki Chemiczne Uniwersytetu Łódzkiego. Ponadto, ze względu na wysoką jakość przedstawionej pracy, zastawowane oryginalne rozwiązanie problemu naukowego i w mojej opinii duży wpływ na rozwój dyscypliny wnoszę o wyróżnienie przedstawionej mi rozprawy doktorskiej Pani Karoliny Kowalczyk.

Paulina Kasperkiewicz-Wasilewska



HR EXCELLENCE IN RESEARCH

Politechnika Wroclawska

Wybrzeże Wyspiańskiego 27
50-370 Wrocław

www.pwr.edu.pl

REGON: 000001614

NIP: 896-000-58-51

Nr konta:

37 1090 2402 0000 0006 1000 0434