

Dr hab. n. med. inż. Dorota Bartusik-Aebisher, prof. UR Rzeszów 07-04 2025
Kierownik Zakładu Biochemii i Chemii Ogólnej
Kierownik Laboratorium Procesów Metabolicznych, Zaburzeń i Modeli Rozwoju Organizmu Dziecięcego
Collegium Medicum
Wydział Medyczny
Uniwersytet Rzeszowski
Warzywna 1A, 35-310 Rzeszów

**WNIOSEK O WYRÓŻNIENIE PRACY DOKTORSKIEJ
Pana mgr. inż. FILIPA BORYSA**

**o tytule: „SYNTEZA I BADANIE WŁAŚCIWOŚCI SPEKTROSKOPOWYCH
I BIOLOGICZNYCH POCHODNYCH STILBENU I IZOSTERÓW STILBENU-
POTENCJALNYCH LEKÓW W TERAPII NOWOTWORÓW”.**

Promotor pracy: dr hab. inż. HANNA KRAWCZYK, prof. uczelni

Politechnika Warszawska

Drugi promotor: dr hab. EWA JOACHIMAK

Instytut Biologii Doświadczalnej Polskiej Akademii Nauk

Rekomenduje do Rady Dyscypliny Nauki Chemiczne Politechniki Warszawskiej o wyróżnienie pracy doktorskiej Pana mgr. inż. FILIPA BORYSA. W uzasadnieniu, Pragnę zwrócić uwagę na wysoki poziom merytoryczny i naukowy prowadzonych badań. Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska zawiera innowacyjne wyniki badań w zakresie potencjalnych leków w terapii nowotworów oraz posiada potencjał rozwojowy i aplikacyjny.

Dorobek naukowy Pana mgr. inż. FILIPA BORYSA jest bardzo znaczący i posiada sumaryczny Impact Factor: 68.1 co stanowi o dużej liczbie cytowań i wartości Indeksu Hirsha: 7 z sumaryczną punktacją MNIŚW/MEN: 1840.

Ze względu na powyższe wnioskuję o wyróżnienie rozprawy doktorskiej Pana mgr. inż. FILIPA BORYSA.

Z poważaniem

Dr hab. n. med. inż. Dorota Bartusik-Aebisher, prof. UR

Uniwersytet Rzeszowski
Kierownik
Laboratorium Procesów Metabolicznych, Zaburzeń
i Metodyki Rozwoju Organizmu Dziecięcego

dr hab. n. med. inż. Dorota Bartusik-Aebisher, prof. UR

Uniwersytet Rzeszowski
Kierownik Zakładu Biochemii i Chemii Ogólnej
Dorota Bartusik Aebisher
dr hab. n. med. inż. Dorota Bartusik-Aebisher, prof. UR

Rzeszów, 07.04.2025

Dr hab. n. med. inż. Dorota Bartusik-Aebisher, Prof. UR
Kierownik Zakładu Biochemii i Chemii Ogólnej
Kierownik Laboratorium Procesów Metabolicznych, Zaburzeń i Modeli Rozwoju
Organizmu Dziecięcego
Collegium Medicum
Wydział Medyczny
Uniwersytet Rzeszowski
Ul. Rejtana 16C
35-259 Rzeszów
Tel: 0178516858
Email: dbartusikaebisher@ur.edu.pl

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ
na stopień doktora
w dziedzinie: nauki ścisłe i przyrodnicze
w dyscyplinie: nauki chemiczne

Pana mgr. inż. FILIPA BORYSA

o tytule: „SYNTEZA I BADANIE WŁAŚCIWOŚCI SPEKTROSKOPOWYCH
I BIOLOGICZNYCH POCHODNYCH STILBENU I IZOSTERÓW STILBENU-
POTENCJALNYCH LEKÓW W TERAPII NOWOTWORÓW”.

Promotor pracy: dr hab. inż. HANNA KRAWCZYK, prof. uczelni
Politechnika Warszawska

Drugi promotor: dr hab. EWA JOACHIMAK
Instytut Biologii Doświadczalnej Polskiej Akademii Nauk

Tematem Rozprawy doktorskiej **Pana mgr. inż. FILIPA BORYSA** jest SYNTEZA I BADANIE WŁAŚCIWOŚCI SPEKTROSKOPOWYCH I BIOLOGICZNYCH POCHODNYCH STILBENU I IZOSTERÓW STILBENU- POTENCJALNYCH LEKÓW W TERAPII NOWOTWORÓW. Praca powyższa dotyczy realizacji Projektu Interdyscyplinarne Studia Doktoranckie „Od chemii do bioinnowacji” TRI-BIO-CHEM realizowanego w ramach Programu Operacyjnego Wiedza Edukacja Rozwój 2014-2020 współfinansowanego ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego. Rozprawa doktorska **Pana mgr. inż. FILIPA**

BORYSA została przygotowana w oparciu o wyniki własne badań Doktoranta i napisana w sposób typowy dla rozpraw doktorskich z podziałem na następujące rozdziały:

Spis Treści

- Streszczenie w języku polskim
- Streszczenie w języku angielskim
- Życiorys naukowy
- Artykuły stanowiące podstawę rozprawy doktorskiej
- Cele i zakres badań
- Wstęp
- Autoreferat
- Wnioski oraz Podsumowanie
- Bibliografia
- Kopia publikacji będących podstawą Rozprawy Doktorskiej

Rozprawa doktorska **Pana mgr. inż. Filipa Borysa** liczy 137 stron i obejmuje 4 tabele oraz 21 rycin, będących opracowaniem własnym. Rozprawę rozpoczyna spis treści i życiorys naukowy **Pana mgr. inż. Filipa Borysa** wraz z wykazem publikacji będących podstawą rozprawy doktorskiej. Wstęp liczy 16 stron, na których Doktorant opisuje budowę cytoszkieletu eukariotycznego, strukturę i nukleację mikrotubul, dynamikę utworzonej mikrotubuli, czynniki biologiczne, które regulują stabilność oraz dynamikę mikrotubul a także związki oddziałujące z domeną kolchicynową, farmakologię i przełączniki molekularne oparte o strukturę azobenzanu zaburzające stabilność oraz dynamikę mikrotubuli. Kolejnym rozdziałem dysertacji jest Autoreferat przedstawiony na kolejnych 14 stronach rozprawy, który zawiera metodologię i metody pracy własnej i analizę własnych wyników. Spis literatury imponuje dokładnością poszukiwań i spójnością w relacji do wykonywanych badań. Autor zebrał 83 pozycje piśmiennictwa anglojęzycznego, które pochodzą głównie z ostatnich lat. W przygotowaniu dysertacji Doktorant wykazał poprawność formalno-językową, stylistyczną i interpunkcyjną i posługuje się poprawnym słownictwem, charakterystycznym dla prac naukowych. Układ pracy jest trafny i poprawny. Doskonała jest szata graficzna i są to starannie i przejrzysto wykonane rysunki, i schematy, świetna jakość i dokładność wykonanych zdjęć. W dysertacji widoczny jest właściwy dobór literatury i umiejętność wykorzystania źródeł bibliograficznych. Tematyka jest nowatorska i aktualna w aspekcie chorób cywilizacyjnych i w aspekcie doboru metodologii badań naukowych.

Pan mgr. inż. FILIP BORYS ukończył studia I stopnia na kierunku Biotechnologia na Wydziale Chemicznym w Politechnice Warszawskiej w roku 2014. W roku 2016 ukończył studia II stopnia i uzyskał tytułu magistra inżyniera.

Pan mgr. inż. FILIP BORYS oparł Rozprawę doktorską na czterech artykułach, które stanowią podstawę Rozprawy. We wszystkich pracach Doktorant jest pierwszym autorem. Są to prace o zasięgu międzynarodowym i opublikowane w języku angielskim. Wszystkie cztery prace powstały w krótkim okresie czasu w latach 2020-2023.

Prace **Pana mgr. inż. FILIPA BORYSA**, które stanowią podstawę Rozprawy na stopień doktora to:

1. **Borys F**, Joachimiak E, Krawczyk H, Fabczak H. Intrinsic and Extrinsic Factors Affecting Microtubule Dynamics in Normal and Cancer Cells. *Molecules*. 2020, 25(16):3705. doi: 10.3390/molecules25163705. IF: 4.2
2. **Borys F**, Tobiasz P, Poterała M, Krawczyk H. Development of novel derivatives of stilbene and macrocyclic compounds as potent of anti-microtubule factors. *Biomed Pharmacother*. 2021, 133:110973. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110973. IF: 6.9
3. **Borys F**, Tobiasz P, Poterała M, Fabczak H, Krawczyk H, Joachimiak E. Systematic Studies on Anti-Cancer Evaluation of Stilbene and Dibenzo[*b,f*]oxepine Derivatives. *Molecules* 2023, 28, 3558. <https://doi.org/10.3390/molecules28083558>. IF: 4.2
4. **Borys F**, Tobiasz P, Fabczak H, Joachimiak E, Krawczyk H. First-in-Class Colchicine-Based Visible Light Photoswitchable Microtubule Dynamics Disrupting Agent. *Cells*. 2023, 12(14):1866. doi: 10.3390/cells12141866. IF=5.1

Dodatkowo, **Pan mgr inż. FILIP BORYS** jest współautorem 13 artykułów oraz 7 rozdziałów w książkach. Posiada 3 zgłoszenia patentowe krajowe oraz 1 patent międzynarodowy. Brał udział w dwóch grantach. Odbił dwa staże w Siena, Italy oraz Groningen, Netherlands.

Jest laureatem stypendium FEBS dla młodych naukowców, które posłużyło do prezentacji wyników na kongresie międzynarodowym w Krakowie.

Dorobek naukowy **Pana mgr inż. FILIPA BORYSA** posiada sumaryczny Impact Factor: 68.1 co stanowi dużą liczbę cytowani i Indeks Hirsha: 7 z sumaryczną punktacją MNiSW/MEN: 1840.

Dorobek naukowy **Pana mgr inż. FILIPA BORYSA** jest niezwykle bogaty i kreatywny. Wszystkie te pozyskane i widoczne w dysertacji wartości nabyte podczas realizacji tematu świadczą o doskonałym opanowaniu rytmu pracy laboratoryjnej oraz zdolności do współpracy jak i pracy samodzielnej Doktoranta.

Główne cele rozprawy doktorskiej, **Pan mgr inż. FILIP BORYS** przedstawił w czterech krokach polegających na: opracowaniu i krytycznej analizie literatury naukowej na temat czynników wewnętrznych oraz zewnętrznych wpływających na dynamikę mikrotubul w komórkach nowotworowych oraz komórkach nienowotworowych oraz analizie literatury naukowej przedstawiającej syntezę oraz mechanizm działania związków zaburzających dynamikę polimeryzacji tubuliny. Kolejnym celem były systematyczne badania na temat syntezy, charakterystyki oraz określenia właściwości przeciwnowotworowych na wybranych liniach komórkowych i nowych podstawionych stilbenów oraz pochodnych stilbenu-Dibenzo[*b,f*]oksepin oraz synteza i badanie właściwości spektroskopowych oraz biologicznych izosterów stilbenu- azobenzenów o właściwościach fotochromowych jako potencjalnych leków w terapii fotofarmakologicznej nowotworów. Na każdym z etapów formułowania celów widoczna jest umiejętność Doktoranta do formułowania metodologii w celu uzyskania odpowiedzi na nie i wyciąganie wniosków z wykonanej pracy.

W dwóch pracach przeglądowych **Pan mgr inż. FILIP BORYS** omówił budowę oraz dynamiczną niestabilność mikrotubul. Doktorant dokonał analizy czynników biologicznych i chemicznych regulujących stabilność oraz dynamikę mikrotubul. Doktorant zaprezentował koncepcje fotofarmakologii oraz fotoprzełączalne inhibitory/stabilizatory dynamiki mikrotubul ze szczególnym uwzględnieniem związków zawierających fragment azobenzenu w swojej strukturze.

W dwóch pracach eksperymentalnych **Pan mgr inż. FILIP BORYS** zsyntetyzował bibliotekę częściowo nieopisanych wcześniej w literaturze, 9 pochodnych stilbenu, 19 pochodnych Dibenzo[*b,f*]oksepin oraz nieopisanych wcześniej w literaturze 12 fotochromowych przełączników molekularnych opartych na strukturze azobenzenu połączonego z kolchicyną, które powodują zakłócenie dynamiki mikrotubul. **Pan mgr inż. FILIP BORYS** zastosował nowoczesne metody biologii molekularnej do badania dokowania molekularnego do heterodimeru $\alpha\beta$ - tubuliny, aktywności cytotoksycznej otrzymanych związków na liniach komórkowych. Analizę struktury cytoszkieletu mikrotubularnego przebadął za pomocą metody immunofluorescencji. Doktorant dowiódł, że cytotoksyczność otrzymanych molekuł była związana z oddziaływaniem z tubuliną i w konsekwencji depolimeryzacja mikrotubul. W

trakcie realizacji wyznaczonych w doktoracie celów Doktorant zaprojektował oraz zsyntezował 12 fotochromowych przełączników molekularnych opartych na strukturze kolchicyny. Dokonano oceny właściwości spektroskopowych uzyskanych azobenzenów przy użyciu NMR oraz spektroskopii UV-Vis. Zastosował naświetlanie falą elektromagnetyczną o długości 535 nm powoduje fotokonwersję izomeru E do izomeru Z. Praktycznym aspektem pracy jest to że przełączniki molekularne mogą być fotoizomeryzowane za pomocą światła widzialnego, zamiast promieniowania UV, które jest stosowane w klasycznych przełącznikach molekularnych. Jest to kluczowe, ponieważ kolchicina ulega degradacji pod wpływem promieniowania UV. Za pomocą testu MTT wyznaczono aktywność cytotoksyczną otrzymanych pochodnych kolchicyny w warunkach naświetlenia światłem niebieskim, i zielonym. Realizacja tematu dowiodła, że fotochromowe przełączniki molekularne oparte na strukturze kolchicyny stanowią podstawę do dalszych badań i rozwoju nowych klasy światłoczułych inhibitorów polimeryzacji tubuliny, które mogą znaleźć zastosowanie w przyszłych badaniach i aplikacjach klinicznych.

Całość pracy doktorskiej **Pana mgr inż. FILIPA BORYSA** oceniam bardzo wysoko. Doktorant przedstawił ciekawe wyniki badań w oparciu o dobrze dobrany model eksperymentalny z wykorzystaniem wysokiej klasy aparatury naukowo-badawczej. Autor rozprawy doktorskiej dowiódł, że potrafi przeprowadzić wzorowo eksperyment naukowy a następnie opracować uzyskane wyniki badań i w sposób przejrzysty przedstawić je czytelnikowi.

Warte podkreślenia są wartości naukowe i poznawcze powyższej dysertacji, do których zaliczam duże znaczenie uzyskanych rezultatów dla nauki i praktyki, w tym możliwości ich bezpośredniego przełożenia na badania przedkliniczne i bezpośrednie zastosowanie praktyczne. Ponadto, Doktorant wykazał sumienność, rzetelność naukową, doskonały warsztat metodyczny i znajomość nowoczesnych technik badawczych. Praca ma rozwojowy charakter zwłaszcza w aspekcie wykorzystania powyższych wyników w badaniach klinicznych. Biorąc pod uwagę zawartość merytoryczną, jak również wartość projektową przedstawionej do oceny rozprawy doktorskiej **Pan mgr inż. FILIPA BORYSA** stwierdzam, że przygotowana przez Doktoranta praca doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie.

Rozprawę doktorską **Pana mgr inż. FILIPA BORYSA** oceniam wysoce pozytywnie.

Rozprawa **Pana mgr inż. FILIPA BORYSA** spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2024.0.1571 t.j.). Wnioskuje zatem do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Chemiczne Politechniki Warszawskiej o dopuszczenie **Pana mgr inż. FILIPA BORYSA** do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora. Jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie rozprawy doktorskiej ze względu na wysoką jakość naukową opracowanych przez **Pana mgr inż. FILIPA BORYSA** wyników w trakcie realizacji pracy o tytule: „SYNTEZA I BADANIE WŁAŚCIWOŚCI SPEKTROSKOPOWYCH I BIOLOGICZNYCH POCHODNYCH STILBENU I IZOSTERÓW STILBENU- POTENCJALNYCH LEKÓW W TERAPII NOWOTWORÓW”.

Uniwersytet Rzeszowski
Kierownik
Laboratorium Procesów Metabolicznych, Zaburzeń
i Metodyki Rozwoju Organizmu Dziecięcego

Z poważaniem

Dr hab. n. med. inż. Dorota Bartusik-Aebisher, prof. UR

dr hab. n. med. inż. Dorota Bartusik-Aebisher, prof. UR

Uniwersytet Rzeszowski
Kierownik Zakładu Biochemii i Chemii Ogólnej

dr hab. n. med. inż. Dorota Bartusik-Aebisher, prof. UR

Dorota Bartusik-Aebisher