



Prof. dr hab. Aleksander Filarowski,
Wydział Chemii
Uniwersytet Wrocławski
ul. F. Joliot-Curie 14
50-383 Wrocław

Wrocław, dnia 09.04.2025 r.

Recenzja

Rozprawy doktorskiej Pana magistra inżyniera Filipa Borysa

pt. „Synteza i badanie właściwości spektroskopowych i biologicznych pochodnych stilbenu i izosterów stilbenu – potencjalnych leków w terapii nowotworowej”.

Praca doktorska została wykonana na Wydziale Chemicznym Politechniki Warszawskiej. Promotorami rozprawy doktorskiej są doktor habilitowana inżynier Hanna Krawczyk, profesor Politechniki Warszawskiej oraz doktor habilitowana Ewa Joachimiak z Instytutu Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego Polskiej Akademii Nauk. Założonymi celami rozprawy doktorskiej pana magistra inżyniera Filipa Borysa są: synteza, określenie właściwości spektroskopowych oraz biologicznych pochodnych stilbenu. Podjęta w pracy problematyka - synteza, określenie charakterystyk i właściwości przeciwnowotworowych nowych pochodnych stilbenów, będących potencjalnymi lekami przeciwnowotworowymi używanymi w terapii fotofarmakologicznej cechuje się dużą ambicją badawczą oraz istotnym znaczeniem praktycznym i teoretycznym.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska pana magistra inżyniera Filipa Borysa zawiera 138 stron, obejmuje streszczenie w języku polskim i angielskim, życiorys naukowy, artykuły stanowiące podstawę dysertacji, cele oraz zakres badań. Pracę rozpoczyna wstęp (główne rozdziały: „Budowa cytoszkieletu eukariotycznego”, „Mikrotubule”,

„Fotofarmakologia” i „Przełączniki molekularne oparte o strukturę azobenzenu zaburzające stabilność oraz dynamikę mikrotubul”), następnie autoreferat (główne rozdziały: „Systematyczne badania nad oceną aktywności przeciwnowotworowej wybranych pochodnych stilbenu oraz dibenzo[b,f]oksepiny”, „Synteza i badanie właściwości spektroskopowych i biologicznych fotochromowych pochodnych kolchicyny”), w kolejnych częściach Autor rozprawy przedstawia wnioski oraz podsumowanie, bibliografię. Na samym końcu dołączone zostały kopie publikacji stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej. Formalna struktura pracy jest poprawna i nie budzi zastrzeżeń.

Na początku Autor rozprawy przedstawił szeroki przegląd literatury dotyczący wybranej tematyki, który został opublikowany w dwóch pracach przeglądowych. Wykorzystując rozległą wiedzę w obszarze badań, Doktorant z sukcesem wykonał syntezę dwudziestu ośmiu pochodnych stilbenów i dibenzo[b,f]oksepin. Warto podkreślić, że uzyskane produkty syntezy były oczyszczane za pomocą chromatografii kolumnowej a uzyskanie założonych produktów potwierdzane było za pomocą technik spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR). Na uwagę zasługuje zwłaszcza zsyntezowanie szeregu nowych pochodnych stilbenu (dziewięć) i dibenzo[b,f]oksepin (dziewiętnaście), nieopisanych wcześniej w literaturze naukowej.

Uzyskane związki badane były pod kątem aktywności cytotoksycznej *in vitro*. Badania przeprowadzono na ludzkich komórkach nowotworowych: gruczolaka jelita grubego i gruczolaka piersi oraz nienowotworowych – komórek embrionalnych nerki i fibroblastów skórnych. Wykazano, że szereg związków wykazuje większą aktywność cytotoksyczną w przypadku komórek nowotworowych niż komórek nienowotworowych.

Aby wytłumaczyć działanie cytotoksyczne badanych związków, Autor wykonał symulacje komputerowe (tj. dokowanie molekularne) toksyczności. Skupiały się one na wyjaśnieniu jak badany „ligand” dopasowuje się do miejsca aktywnego w badanym białku. Przeprowadzone zostały obliczenia kwantowo-mechaniczne oparte na Teorii Funkcjonału Gęstości (DFT) z wykorzystaniem metody B3LYP i funkcjonału 6-311++g(2d,p). Uwzględniany został również wpływ polarności rozpuszczalnika (model PCM) z kolejną symulacją procesu dokowania (program AutoDock Vina). Zastosowany protokół uważam za logiczny – początkowo przeprowadzono obliczenia testowe na standardowym ligandzie, następnie na badanych układach. W trakcie analizy obliczeniowej pokazano, że głównym czynnikiem stabilności układu są oddziaływania niekowalencyjne (Rys. 13 str. 37).

Kolejnym celem badawczym pracy była synteza fotochromowych przełączników molekularnych na bazie kolchicyny oraz ocena aktywności antyproliferacyjnej na wybranych

liniach komórek nowotworowych. Autor przeprowadził syntezę szeregu związków i wykonał charakterystykę spektroskopową otrzymanych pochodnych kolchicyny. Przeprowadzone badania spektroskopowe wykazały, że uzyskane pochodne wykazują izomeryzację. Dla wybranego związku udowodniono, że zaburza on organizację mikrotubul i stwierdzono, że może być używany jako preparat światłoczuły zakłócający dynamikę mikrotubul.

Przeprowadzone w sposób spójny i wzajemnie uzupełniający badania eksperymentalne i teoretyczne nad zsyntezowanymi związkami świadczą o wysokiej jakości merytorycznej rozprawy doktorskiej. Badania te pozwoliły na wyselekcjonowanie związków klasy światłoczułych inhibitorów polimeryzacji tubuliny, które mogą stanowić potencjalne preparaty farmakologiczne. Warto podkreślić, że Autor rozprawy wykorzystał szereg metod eksperymentalnych i teoretycznych do badań uzyskanych związków. Dorobek naukowy przedstawiony w rozprawie doktorskiej świadczy o dojrzałości naukowej magistra inżyniera Filipa Borysa. Uważam, że założone cele rozprawy doktorskiej zostały przez Autora rozprawy całkowicie zrealizowane. Chciałbym podkreślić, że nie mam krytycznych uwagi dotyczących treści merytorycznej oraz stylistyki językowej przedstawionej rozprawy doktorskiej.

Podstawę dysertacji magistra inżyniera Filipa Borysa stanowią cztery artykuły opublikowane w czasopismach znajdujący się na Liście Filadelfijskiej (Biomed. Pharmacother, Cells oraz dwie publikacje w Molecules). We wszystkich czterech publikacjach doktorant jest pierwszym autorem co świadczy o jego wiodącym udziale w przeprowadzonych badaniach. Warto podkreślić, że pan magister inżynier ma imponujący dorobek naukowy stanowiący 17 opublikowanych artykułów naukowych, 7 rozdziałów w książkach oraz trzy zgłoszenia patentowe (krajowe) a także jeden międzynarodowy. Pan magister inżynier brał udział w trzech projektach badawczych: NChem 1 i NChem oraz „Od chemii do bioinnowacji dla lepszego życia”. Pan magister inżynier odbył także dwa krótkoterminowe staże naukowe: we Włoszech i Holandii. Za wystąpienie ustne (prezentacja) na Kongresie Naukowym w Krakowie w 2019 został wyróżniony nagrodą. Sumaryczny Impact Factor opublikowanych publikacji wynosi 68.1 a Indeks Hirscha wynosi 7.

Uważam, że praca doktorska Pana magistra inżyniera Filipa Borysa zawiera nowe i oryginalne wyniki badań. Na podstawie przedstawionego autoreferatu oraz dorobku naukowego można stwierdzić, że Pan magister inżynier Filip Borys posiada obszerną wiedzę z zakresu chemii organicznej, modelowania molekularnego i farmakologii. Wysoka jakość merytoryczna rozprawy, jej innowacyjność oraz kompleksowość przedstawionych badań sprawiają, że jest to praca o dużym znaczeniu w danej dziedzinie naukowej.

Podsumowując, uważam, że złożona rozprawa doktorska w pełni spełnia wymagania stawiane pracom doktorskim określone w Art. 187 ustawy Prawo o Szkolnictwie Wyższym i nauce z dnia 20 lipca 2018 r. (Dz.U. 2024, poz. 1571) i wnioskuję do Rady Dyscypliny Naukowej Nauki Chemiczne Uniwersytetu Wrocławskiego o dopuszczenie Pana magistra inżyniera Filipa Borysa do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Biorąc pod uwagę całokształt dokonań naukowych autora rozprawy Pana magistra inżyniera Filipa Borysa wnioskuję do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Chemiczne Politechniki Warszawskiej o wyróżnienie pracy doktorskiej.

A. Filarowski

Prof. dr hab. Aleksander Filarowski