

Łódź 2024.02.14

Ocena

Rozprawy doktorskiej pt. *Synteza i charakterystyka połączeń kurkuminy, pochodnych kwasu oleanowego oraz wybranych leków przeciwzapalnych*

złożonej przez mgr chemii **Katarzynę Sowę-Kasprzak** Kapitułe Kolegium Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu do spraw stopni naukowych w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne w celu uzyskania stopnia naukowego doktora.

Rozprawa doktorska została wykonana pod opieką:

Promotora: Prof. dr hab. Lucjusza Zaprutko

Promotor pomocniczy: dr hab. Anna Pawełczyk

Zgodnie z Uchwałą nr 68/2023 Kapituły Kolegium Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o powołaniu mnie do pełnienia funkcji Recenzenta mam zaszczyt przedstawić swoją opinię na jej temat.

Zgodnie z art. 187 ust. 1 i 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* Dz. U. 2021 r., poz. 478 z późn. zm.

„1. Rozprawa doktorska prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną kandydata w dyscyplinie albo dyscyplinach oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej lub artystycznej.

2. Przedmiotem rozprawy doktorskiej jest oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, oryginalne rozwiązanie w zakresie zastosowania wyników własnych badań naukowych w sferze gospodarczej lub społecznej albo oryginalne dokonanie artystyczne.

3. Rozprawę doktorską może stanowić praca pisemna, w tym monografia naukowa, zbiór opublikowanych i powiązanych tematycznie artykułów naukowych, praca projektowa, konstrukcyjna, technologiczna, wdrożeniowa lub artystyczna, a także samodzielna i wyodrębniona część pracy zbiorowej.

4. Do rozprawy doktorskiej dołącza się streszczenie w języku angielskim, a do rozprawy doktorskiej przygotowanej w języku obcym również streszczenie w języku polskim. W przypadku gdy rozprawa doktorska nie jest pracą pisemną, dołącza się opis w językach polskim i angielskim.”, dlatego zgodnie z uchwałą Kapituły Kolegium Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu mam zaszczyt przedstawić poniżej swoją opinię dotyczącą tych właśnie aspektów dysertacji.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska przygotowana jest jako przewodnik po już opublikowanych pracach w recenzowanych czasopismach. Na początku rozprawy Doktorantka zamieściła słowa kluczowe, które mają ułatwić zrozumienie przedmiotu rozprawy doktorskiej a następnie przedstawiła wykaz publikacji oraz swoją aktywność naukową. Po tych kilku ważnych informacjach w rozdziale **Przedmiot badań i komentarz** Doktorantka zamieściła dane literaturowe dotyczące przedmiotu rozprawy. Kolejnymi rozdziałami są **Założenia rozprawy doktorskiej** (str. 17-18) **Omówienie prac** (str. 18-33) **Piśmiennictwo** (str.34-39), **Streszczenie w języku polskim** (str. 40), **Streszczenie w języku angielskim** (str.42-43), **Kopie artykułów stanowiących cykl publikacji** oraz **Oświadczenia współautorów**. W rozprawie zamieszczonych jest siedem rysunków i dwa schematy.

Zanim przejdę do omówienia przedmiotu rozprawy doktorskiej warto podkreślić, że dorobek naukowy Doktorantki jest imponujący. Jest ona autorką siedmiu prac oryginalnych oprócz publikacji będących przedmiotem rozprawy doktorskiej, trzech prac poglądowych oraz monografii i 19 prezentacji posterowych przedstawionych na konferencjach krajowych i międzynarodowych. Punktacja dorobku naukowego wynosi **IF= 37,121** (bez prac cyklu **26,621**) i **876** (poza cyklem **496**) łączna punktacja MEiN. Autorka była zaangażowana w pozyskiwanie

funduszy na prowadzoną działalność naukową, co zaprezentowała w rozdziale **aktywność naukowa** na stronie 9-10.

Jako recenzent dokonałam oceny rozprawy doktorskiej, przedstawiając jej analizę z uwzględnieniem: **Wartości poznawczej celu badawczego, poprawności metodycznej, naukowego znaczenia wniosków**, które wynikają z przeprowadzonych badań oraz **ocenę redakcji przedłożonej dysertacji**.

Poniżej prezentuję swoją ocenę rozprawy doktorskiej mgr chemii **Katarzyny Sowy-Kasprzak** uwzględniające powyższe zalecenia.

1. Wartość poznawcza celu badawczego

Mimo intensywnego rozwoju medycyny nowym problemem są choroby wieloczynnikowe, które wynikają głównie z czynników środowiskowych, ale również zaburzeń w funkcjonowaniu wielu genów. Do chorób tych należą między innymi cukrzyca, miażdżyca, nadciśnienie, choroby niedokrwienne, choroby neurodegeneracyjne takie jak choroba Parkinsona czy Alzheimera, choroby nowotworowe oraz przewlekłe stany zapalne. Odpowiedzią na to może być opracowanie leków hybrydowych pozwalających na skuteczną eliminację wielu czynników z wykorzystaniem jednej substancji. Główna część rozprawy doktorskiej rozpoczyna się od krótkiego rozdziału zatytułowanego **Wstęp**, gdzie Autorka, zapoznaje nas z poważnym problemem dotyczącym całych społeczeństw, a dotyczącym wzrostu chorób wieloczynnikowych wymienionych powyżej. Autorka postawiła sobie bardzo ambitny cel dotyczący opracowania takich związków biologicznie aktywnych, które wykazywałyby aktywność w stosunku do nie tylko jednego schorzenia. Pomysłem na rozwiązanie tego problemu było zaproponowanie przez Kandydatkę do stopnia naukowego syntezy związków hybrydowych, których podstawę stanowi związek naturalny kurkumina i połączenie go z lekami przeciwzapalnymi oraz przeciwnowotworowymi. Kurkumina to związek z grupy polifenoli o aktywności przeciwutleniającej, przeciwbakteryjnej, chemoprotekcyjnej, przeciwgrzybiczej, przeciwnowotworowej, przeciwcukrzycowej i immunomodulującej. Z uwagi na obecność sprzężonego układu wiązań podwójnych, wykazuje

zjawisko fluorescencji pod wpływem światła ultrafioletowego, co pozwala na precyzyjną lokalizację w komórce. Jak wykazują ostatnie publikacje trwają intensywne badania nad możliwością zastosowania jej jako substancji radiouczulającej. Kurkumina stosowana jest również jako żółtopomarańczowy barwnik spożywczy, składnik m.in. przyprawy curry. Produkt fotodegradacji kurkuminy to wanilina, kwas wanilinowy i kwas ferulowy, który znalazł zastosowanie w kosmetologii na przebarwienia skórne. Strukturę związku zbadali w 1910 Stanisław Kostanecki, Janina Miłobędzka i Wiktor Lampe. Stwierdzono, że połączenie związku naturalnego o udowodnionej aktywności biologicznej ze związkami o innej aktywności biologicznej pozwala na otrzymanie leku wielofunkcyjnego, który jest precyzyjnie wycelowany w kilka białek co powoduje, że możliwy jest jednoczesny wpływ na kilka mechanizmów istotnych w danej jednostce chorobowej. Doktorantka w tej części dysertacji bardzo krótko zapoznała nas ze strategiami, które prowadzą do wyznaczonego celu. Po omówieniu literatury związanej z tematyką pracy Autorka w sposób spójny przedstawiła cele i założenia swojej pracy doktorskiej, które można określić jako próby syntezy związków hybrydowych o aktywności na szereg celów farmakologicznych.

2. Poprawność metodyczna

Badania naukowe zostały zaplanowane przez Doktorantkę z dużą starannością i sumiennością. Przeprowadzono syntezy pochodnych kurkuminy i jej pochodnych pirazolowych oraz kwasu oleanowego lub jego pochodnych oraz związków NLPZ na drodze reakcji estryfikacji Steglicha. Struktury otrzymanych związków zostały potwierdzone z wykorzystaniem metod spektroskopii ^1H NMR, ^{13}C NMR oraz EI-MS, pozwalające na wyznaczenie tych parametrów na których, zależało Autorce. Oceniam, że ten cel badawczy wymagał dobrego przygotowania merytorycznego i dobrej znajomości metod spektroskopowych i spektrometrycznych oraz uwagi i znajomości metod do interpretacji otrzymanych wyników. Ważnym elementem pracy były badania biologiczne *in vitro* aktywności cytotoksycznej i potencjału przeciwnowotworowego wybranych związków hybrydowych, ale również modelowanie molekularne wybranych związków hybrydowych. Ponadto badania *in silico* można wykorzystać w projektowaniu ich

właściwości biologicznych. Na zakończenie Doktorantka postanowiła ocenić *in vitro* aktywność sensybilizującą w terapii sonodynamicznej dla kurkuminy i kwasu oleanowego oraz ich wybranych pochodnych.

Oceniam, że cel pracy trudny, ale bardzo interesujący i dobrze skonstruowany został osiągnięty przez panią Magister. Doktorantka wykazała się wysokimi umiejętnościami wykorzystania dostępnych metod w pracy naukowej i zrealizowała zadania zgodnie z założeniami.

Dysertacja obejmuje osiemdziesiąt pięć pozycji literaturowych pojawiających się w tekście zgodnie z ich cytowaniem i doskonale dobranych do materiałów zawartych w pracy.

3. Naukowe znaczenie wniosków, które wynikają z przeprowadzonych badań.

Zaprojektowane i zsyntetyzowane przez Doktorantkę nowe związki hybrydowe (22 nowe związki) połączyły z sobą pochodne kurkuminy, kwas oleanowy i leki przeciwzapalne. Celem pracy było opracowanie dogodnej syntezy pochodnych hybrydowych o budowie kurkumina-NLPZ, kurkumina-linker-triterpen z wykorzystaniem reakcji Steglicha. Wszystkie te informacje wpływają na zrozumienie celu badawczego pracy i sposób jego rozwiązania. Dla wybranych pochodnych hybrydowych oceniono aktywność cytotoksyczną oraz określono efekt sensybilizujący w przeciwnowotworowej terapii sonodynamicznej. Jak podkreśliła Doktorantka otrzymane przez nią nowe dotychczas nie opisane w literaturze związki o charakterze hybrydowym stanowią podstawę do dalszego rozwoju tej interesującej metody poszukiwania związków o odpowiedniej aktywności farmakologicznej.

4. Ocena redakcji przedłożonej dysertacji

Pani mgr Katarzyna Sowa-Kasprzak w bardzo spójny i czytelny sposób przygotowała rozprawę doktorską z dbałością o język rozprawy, ale również o styl. Uważam, że dobór metod badawczych zastosowanych przez Doktorantkę jest właściwy i zgodny z dobrą praktyką

badawczą. Ponadto Kandydatka wykazała się dużą umiejętnością, ale również sumiennością w rozwiązywaniu postawionych przed sobą problemów. Układ pracy jest spójny i przejrzysty. Wyniki rozprawy zostały opublikowane w trzech artykułach o indeksie **IF = 10,5** i **380** punktów ministerialnych. Szczególną uwagę zwracają bardzo dobre i przejrzyste schematy i rysunki.

5. Wnioski końcowe

Praca doktorska jest prawidłowo zaplanowana i udokumentowana. Wartość naukowa pracy polega na tym, że Doktorantka w pełni osiągnęła założenia i cel pracy oraz sformułowała logiczne i prawidłowe wnioski z przeprowadzonych badań. Praktyczne zastosowanie badań to przede wszystkim informacja, który z badanych związków spełnia najlepiej zaprojektowane badania aktywności przeciwnowotworowych. Jak podkreśliła Doktorantka wyniki badań „stanowią solidną podstawę” do kontynuacji tego typu badań.

Mocne strony dysertacji to:

1. Dobrze dobrana i omówiona literatura dotycząca zarówno wybranych do badań związków o udowodnionych właściwościach farmakologicznych w większości obejmująca ostatnie lata
2. Dobrze zaplanowane i udokumentowane eksperymenty, które świadczą o przemyśleniu wszystkich badań oraz umiejętność metod analitycznych i spektroskopowych.
3. Jasno i przejrzysto sformułowane cele i wyniki badań w oparciu o dane literaturowe, wyniki eksperymentów oraz zaprezentowanie doktoratu z dużą dbałością o styl i język naukowy pracy.

Drobne błędy językowe czy niedociągnięcia np. brak miejsca, w którym odbyła się konferencja oznaczonej K.7, nie wpływają na moją bardzo pozytywną ocenę pracy.

Jako recenzent proszę o udzielenie odpowiedzi na następujące pytania.

1. Jakie oprócz kurkuminy związki można wykorzystać jako podstawę związków hybrydowych.
2. Jakie cechy strukturalne wpływają na możliwość ich zastosowania w syntezie hybryd?
3. Czy znane są już związki, które przeszły pomyślnie np. badania kliniczne lub są w fazie tych badań?

Uwzględniając w ocenie merytoryczną i poznawczą wartość pracy w wymiarze naukowym oraz staranne przygotowanie jej pod względem redakcyjnym uważam, że całkowicie spełnia ona wymagania stawiane rozprawom doktorskim zawarte w art. 186 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* (Dz. U. z 2020 r. poz. 85 z późn. zm.). W związku z tym, z pełnym przekonaniem zwracam się do Kapituły Kolegium Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu z wnioskiem o dopuszczenie **mgr chemii Katarzynę Sowa-Kasprzak** do dalszych etapów postępowania doktorskiego. Z uwagi na nowatorskie podejście do syntezy związków hybrydowych i możliwości wykorzystania ich w lecznictwie wnoszę do Kapituły Kolegium Nauk Farmaceutycznych o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.

Z wyrazami szacunku

Prof. dr hab. n. farm. Elżbieta Budzisz

Wydział Farmaceutyczny w Łodzi
90-151 Łódź ul. Muszyńskiego 1
tel. (042) 272 55 95
e-mail: elzbieta.budzisz@umed.lodz.pl