



**Instytut Chemii Organicznej**  
Polskiej Akademii Nauk

**Prof. Daniel T. Gryko**  
Dyrektor

tel.: +48 22 343 23 21, fax: +48 22 632 66 81  
daniel.gryko@icho.edu.pl  
Kasprzaka 44/42, 01-224 Warszawa  
www.icho.edu.pl

Warszawa, 03.11.2019

### **Ocena rozprawy habilitacyjnej i dorobku naukowego dr Edyty Sylwii Łukowskiej- Chojnackiej**

Pani Edyta Łukowska-Chojnacka ukończyła studia wyższe na Wydziale Chemicznym Politechniki Warszawskiej w 2003 roku, a swoją pracę dyplomową wykonała w laboratorium prof. Jana Plenkwicza. Pięć lat później, w lutym 2008 roku po pracy wykonanej pod kierunkiem prof. Jana Plenkwicza na podstawie rozprawy pt. „Otrzymywanie optycznie czynnych  $\beta$ -hydroksytiocyjanianów z zastosowaniem katalizy enzymatycznej i ich przekształcanie w tiirany” uzyskała stopień doktora nauk chemicznych. Pani Łukowska-Chojnacka nie odbyła stażu podoktorskiego, spędziła natomiast 3 miesiące na Université Paris-Sud XI w 2003 roku. W latach 2008-2010 Kandydatka była adiunktem, a potem adiunktem mianowanym na Wydziale Chemicznym Politechniki Warszawskiej.

Zainteresowania i aktywność naukowa dr Łukowskiej-Chojnackiej w trakcie realizacji pracy doktorskiej dotyczyły m.in. rozdziału mieszanin racemicznych octanów poprzez reakcje enzymatyczne (tzw. rozdział kinetyczny).

Samodzielne badania dr Łukowskiej-Chojnackiej rozwinęły się po doktoracie i związane były z aktywnością biologiczną związków heterocyklicznych z grupy azoli. Największy nacisk był położony na pochodne tetrazolu o aktywności przeciwgrzybiczej. Poszukiwanie nowych leków, rozwija się nieprzerwanie od odkrycia tzw. preparatu 606 (Salwarsan – jeden z pierwszych leków syntetycznych) przez Paula Ehrlicha w 1907 roku. W szczególności infekcje grzybicze są często bardzo trudne do wyleczenia i poszukiwaniom nowych środków przeciwgrzybiczych poświęca się dużo uwagi.

Praca habilitacyjna Kandydatki składa się z 11-stu publikacji, opublikowanych w latach 2012-2019. Prace te wraz z przedstawionym na 33 stronach wstępem i ich omówieniem stanowią przedłożoną rozprawę habilitacyjną. Współautorami tych publikacji jest duża liczba

naukowców pracujących obecnie w Polsce. Wszyscy oni dostarczyli wymagane oświadczenia. Wkład Kandydatki w syntezę jest dominujący. Jest oczywiste, że jej wkład w badania biologiczne jest znikomy.

Duża część tych publikacji (H1-H3, H8, H9, H11) opiera się na syntezie pochodnych tetrazoli zazwyczaj posiadających dodatkowe ugrupowania w pozycjach 2 i 5. Kandydatka w opisie swoich wyników nie skupia się na syntezie samego układu tetrazolu ale na modyfikacji podstawników poprzez reakcje takie jak alkilowanie amin drugorzędowych, redukcja grupy karbonylowej, addycja do  $\alpha,\beta$ -nienasyconych ketonów i estrów itd. Jeśli rozważymy syntetyczny aspekt tych publikacji to jest on dosyć prosty. W wielu publikacjach (np. H1, H2) dr Łukowska-Chojnacka przeprowadza rozdziały kinetyczne estrów i alkoholi, które to reakcje są powszechnie znane, używając znanych i dostępnych handlowo enzymów. Nie sposób nie zauważyć, że jest to ta sama reakcja, która jest jednym z głównych elementów rozprawy doktorskiej (cytat ze streszczenie tejże: *'wykorzystując kinetyczny rozdział mieszanin racemicznych ich octanów w katalizowanych lipazami reakcjach hydrolizy'*). W wielu pracach (m.in. H1 i H2) stosowane są transestryfikacja octanu winylu alkoholami tetrazolowymi oraz hydroliza estrów. Jest oczywiste, że ze względu na specyficzność substratową, dla każdej nowej grupy substratów należy wykonać optymalizację, poszukując najbardziej aktywnego enzymu. Ta optymalizacja się udała, jednak trudno to uznać, za *'rocket science'*. Kandydatka zauważyła m.in. znaczący wpływ długości łańcucha alkilowego pomiędzy grupą hydroksylową a pierścieniem tetrazolowym na szybkość reakcji transestryfikacji. Modyfikując nieco warunki reakcji udało jej się uzyskać praktycznie czyste optycznie pochodne tetrazolowe. W przypadku alkilowania tetrazoli Kandydatka badała regioselektywność tej reakcji (1,5-dipodstawione pochodne versus 2,5-dipodstawione). W pozostałych publikacjach, chociaż występują tam inne azole (benzimidazol - H4-H7, benzotriazol - H6 oraz benzoksazolu H10), wykorzystywane są te same reakcje wykonywane w klasycznych warunkach. Kandydatka najwięcej uwagi poświęca również i w tym przypadku rozdziałowi estrów za pomocą reakcji enzymatycznych.

Podsumowując z całym naciskiem chciałem podkreślić, że od strony syntetycznej recenzowana praca habilitacyjna jest nie do obrony. Zawiera ona proste, od lat znane reakcje wzbogacone w przypadku rozdziału kinetycznego o niewiele wnoszącą optymalizację warunków. W większości przypadków używane są standardowe, niezmienione procedury. Biorąc pod uwagę położenie największego nacisku na enzymatyczny rozdział kinetyczny estrów i alkoholi, można zaryzykować stwierdzenie, że tematyka ta od strony syntetycznej, uległa zbyt małej ewolucji.

Drugim elementem analizowanej pracy habilitacyjnej jest cel ich syntezy czyli właściwości i wykorzystanie. Warto zacząć od tego, że Autorka podkreśla, że tetrazol jest



strukturą uprzywilejowaną farmakologicznie. Trudno się z tym nie zgodzić, ale większość azotowych heterocykli (zarówno aromatycznych jak i nie) jest uprzywilejowana farmakologicznie.

W pracy, w której synteza nie jest sama w sobie znaczącą wartością, główna uwaga może być skupiona na właściwościach np. biologicznych. Jednak aby tak było musi być, moim zdaniem, spełniony jeden warunek tzn. dana właściwość biologiczna musi być unikalna lub konkurencyjna w stosunku do obecnego poziomu światowego. We wszystkich swych publikacjach Kandydatka zauważyła aktywność przeciwgrzybiczą nowych pochodnych tetrazolu i związków analogicznych. Nie są jednak one wyjątkowo aktywne gdy porównamy je w innymi pochodnymi tetrazolu dostępnymi w literaturze. Tu warto wspomnieć, że pochodne tetrazolu są badane pod kątem właściwości przeciwgrzybiczych od wielu lat (np. 'Synthesis of novel substituted tetrazoles having antifungal activity' *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, 39:579-92) i wchodzi w skład kilku leków (np. walsartan). Ogółem znalazłem bardzo wiele publikacji na ten temat opisujących związki o różnym poziomie aktywności. Na tym tle pochodne Kandydatki wypadają raczej słabo. Jeśli jednak związki te posiadają wartościowe właściwości przeciwgrzybicze to część tych badań powinna się zakończyć aplikacją patentową.

Zarówno w przewodniku po rozprawie jak i w oryginalnych publikacjach trudno znaleźć opis sposobu rozumowania autorki, z którego wynikałyby jej poszukiwania strukturalne. Wiadomo jest, że jako naukowcy nie jesteśmy w tej chwili w stanie tak po prostu zaplanować struktury leku. W większości firm farmaceutycznych badania te przebiegają do pewnego stopnia po omacku. Tym niemniej w badaniom akademickim tego typu, aby miały one większy sens musi towarzyszyć jakaś hipoteza badawcza dotycząca wpływu podstawników (ogólniej mówiąc: zmian strukturalnych) na aktywność biologiczną. Chciałbym podkreślić, że w tej pracy nie ma takiej hipotezy, co w mojej opinii znacznie obniża jej wartość. Moim zdaniem odpowiednią hipotezą nie jest 'na ówczesnym etapie badan interesowało mnie czy rozbudowanie ich struktury o fragment 2-arylopirolidynowy doprowadzi do otrzymania nowych aktywniejszych związków tym bardziej, że w literaturze opisanych jest wiele pochodnych pirolidyny wykazujących właściwości przeciwgrzybicze' (strona 23) lub 'koncepcja pracy zakładała, że dodatkowe ugrupowanie azolowe w cząsteczce inhibitora zwiększy jego potencjał biologiczny' (strona 29). Nieakceptowalne jest również to, że aktywność przeciwgrzybicza otrzymanych nowych tetrazoli nie jest porównana w większości publikacji z aktywnością związków opisanych wcześniej literaturze.

To samo rozumowanie dotyczy pozostałych artykułów dotyczących benzimidazoli, benzotriazoli i benzoksazoli. Chociaż badane są inne właściwości (benzimidazol, [H4-H7],

właściwości przeciwnowotworowe; benzotriazol, [H6] oraz benzoksazol, [H10], właściwości antymykobakteryjne), mankamenty pozostają te same.

Nie sposób również nie zauważyć, że w każdej grupie badanych pochodnych jest dosyć mało, zdecydowanie za mało by 'uprawomocnić' taki wniosek jak np.. 'warto zwrócić uwagę, że wśród najbardziej aktywnych związków po raz kolejny pojawiła się pochodna z atomem chloru w pozycji *orto* pierścienia benzenowego ugrupowania 5-arylotetrazolowego, co pozwala stwierdzić, że podstawnik ten istotnie wpływa na właściwości przeciwrzybicze pochodnych tetrazolu' (strona 24). Aby można było tak napisać, należy być w posiadaniu chociaż 10 pochodnych z różnymi podstawnikami w pozycjach *orto*, *meta* i *para* pierścienia benzenowego, a nie pięć związków, z których połowa to rzeczony pochodne zawierające atom chloru.

Oceniając całkowity dorobek naukowy stwierdzam, że jest on akceptowalnej wielkości a stanowi go 20 prac z tzw. Listy Filadelfijskiej. Prace oryginalne były cytowane łącznie 97 razy, co biorąc pod uwagę upływ czasu (od opublikowania pierwszych z nich upłynęło ponad dziesięć lat) trudno uznać za rewelacyjny wynik. Prace wchodzące w skład przedstawionej mi do recenzji rozprawy habilitacyjnej nie są praktycznie w ogóle cytowane (35). Warto przy tym zauważyć, że w przeglądzie zatytułowanym 'Tetrazole hybrids and their antifungal activities' (*Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 170:225-234), który ukazał się w maju 2019 roku nie jest cytowana żaden artykuł dr Łukowskiej-Chojnackiej. Brak jest chociażby jednego artykułu opublikowanego w czasopiśmie o naprawdę wysokim współczynniku wpływu.

Dużym mankamentem ocenianego wniosku jest fakt, że Habilitantka nie wykazała się umiejętnością w pozyskiwaniu środków na badania naukowe. Przez cały czas pracy była wykonawcą w wielu projektach. Składanie aplikacji grantowych jest istotnym elementem pracy samodzielnego pracownika naukowego i należy zapoznawać się z tym zadaniem stopniowo. Ciekawe jak Kandydatka wyobraża sobie prowadzenie grupy badawczej bez żadnego finansowania.

Jeśli chodzi o popularyzowanie badań na konferencjach naukowych to wyniki prac zostały przedstawione były przedstawiane na konferencjach naukowych, w znaczącej większości krajowych, prawie wyłącznie w formie w formie posterów. Według recenzenta od naukowca na tym etapie kariery, oczekuje się wygłaszania wykładów na konferencjach i na zaproszenie w innych ośrodkach naukowych.

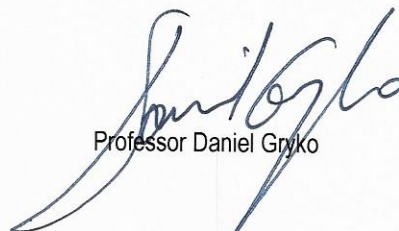
Dorobek dydaktyczny dr Łukowskiej-Chojnackiej nie budzi żadnych zastrzeżeń. Prowadzi ona różnorodne zajęcia ze studentami. Do chwili obecnej Kandydatka sprawowała opiekę nad dwoma pracami magisterskimi i trzynastoma pracami inżynierskimi.

Biorąc pod uwagę wszystkie wymienione aspekty recenzowanej pracy habilitacyjnej (a w szczególności minimalny wpływ na badania prowadzone przez innych naukowców, małą



kreatywność oraz brak jasno zarysowanej hipotezy badawczej) stwierdzam jednoznacznie, że nie można dowieść znacznego wkładu autora w rozwój dyscypliny naukowej. Nie spełnione zostały zatem wymogi ustawy określone w art. 26 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym (Dz. U. Nr 65 z 2003 roku), i na tej podstawie wnoszę o niedopuszczenie dr Edyty Łukowskiej-Chojnackiej do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Z poważaniem



Professor Daniel Gryko