

RECENZJA

rozprawy habilitacyjnej i dorobku naukowego **dr Katarzyny Błażewskiej.**

1. Rozprawa

Osiągnięcie naukowe, które jest podstawą przedłożonej rozprawy habilitacyjnej dr Katarzyny Błażewskiej stanowi cykl 10 publikacji (H1 – H10) opublikowanych w okresie 2009-2016 i spiętych dla potrzeb habilitacji adekwatnym tytułem *"Kwasy α -fosfonokarboksyłowe jako inhibitory i narzędzia do badania Rab geranylogeranylotransferazy."* Wszystkie publikacje wchodzące w skład rozprawy zostały opublikowane w dobrych i bardzo dobrych czasopismach międzynarodowych o wysokich współczynnikach oddziaływania, takich jak: *Bioconjugate Chem.* (1 praca), *J. Med. Chem.* (1 praca), *Eur. J. Med. Chem.* (2 prace), *J. Org. Chem.* (1 praca), *Org. Biomol. Chem.* (1 praca), *J. Biol. Chem.* (1 praca), *Synthesis* (1 praca), *Phosphorus, Sulfur, Silicon, and Rel. Elem.* (1 praca) oraz *Chem. Commun.* (1 praca).

W pięciu z tych prac dr Katarzyna Błażewska jest jedynym autorem korespondencyjnym, a jedna z nich jest nawet monoautorska. Pozostałe prace z uwagi na ich interdyscyplinarny charakter realizowane były z udziałem kilku specjalistycznych laboratoriów i są w konsekwencji wieloautorskie. Grupowały zwykle 11-16 chemików i biochemików z 4-5 różnych laboratoriów. Ze względu na wyraźny biologiczny ciężar gatunkowy tych prac autorem korespondencyjnym jest w nich bądź jeden z biochemików bądź Prof. McKenna jako koordynator całego projektu. W większości z tych prac nazwisko dr Katarzyny Błażewskiej występuje jednak wśród autorów na pierwszym lub na jednym z czołowych miejsc a Jej udział w ich realizacji określony został w oświadczeniach wszystkich współautorów najczęściej jako główny (major). Nie mam wątpliwości, że dr Katarzyna Błażewska ma prawo by traktować znaczący udział własny w tych publikacjach jako swoje osiągnięcie naukowe.

Podstawowym celem badań otwierającym tematykę rozprawy było zaprojektowanie i synteza serii nowych kwasów α -fosfonokarboksyłowych pomyślanych jako potencjalne inhibitory Rab geranylogeranylotransferazy (RGGT) odpowiedzialnej za post-translacyjną modyfikację białek Rab umożliwiającą prawidłową lokalizację tych ważnych białek funkcjonalnych. Zainteresowanie kwasami α -fosfonokarboksyłowymi jako inhibitorami pojawiło się dopiero niedawno po dość nieoczekiwanym doniesieniu literaturowym, że zamiana jednej grupy fosfonowej na grupę karboksylową w kwasie rizedronowym (bisfosfonianowym leku antyosteoporotycznym) powoduje zmianę celu enzymatycznego tej klasy związków i

proceeds to highly selective inhibition of the enzyme RGGT instead of the expected inhibition of the enzyme FPPS typical for bisphosphonate drugs. Proceeding in an analogous way, Dr Katarzyna Błażewska designed the synthesis and obtained 17 new α -phosphonocarboxylic acids (some also in the form of individual enantiomers) derived from bisphosphonate drugs of the second and third generation, i.e. risedronate, minodronate, zoledronate, pamidronate, alendronate and ibandronate. This required the original development of 6 different multi-step synthetic procedures and from this task Dr Katarzyna Błażewska emerged as a true expert demonstrating great versatility and comprehensive preparation in the field of advanced organic synthesis. Biological studies of the obtained compounds were carried out in a wide range in cooperation with 5 specialist teams [H9] [H4]. The mechanism of geranylgeranylation with the participation of RGGT was investigated and it was shown that α -phosphonocarboxylic acids intervene only in the process of geranylgeranylation of Rab proteins [H10]. In the use of 6 different biological tests, the dependence of structure – activity (SAR) of the obtained α -phosphonocarboxylic acids on their activity and selectivity towards RGGT [H7]. It was found that only analogs derived from bisphosphonates of the third generation show activity towards the enzyme and also, that the α -OH group in phosphonocarboxylic acids can be replaced by a fluorine atom without loss of activity. This has a great practical significance and can facilitate the synthesis of further new analogs. The habilitantka showed that α -phosphonocarboxylic acids containing a hydroxyl group in the α position form homochiral dimers with boron in contact with borosilicate glass [H8]. For selected α -fluorinated derivatives, NMR studies were also carried out, including conformational analysis of these compounds, determination of their purity and enantiomeric composition using cyclodekstrins as chiral reagents and full analysis of second-order spectra for these compounds [H5].

In the next stage of work, Dr Katarzyna Błażewska synthesized 14 analogs of the prodrug type derived from α -phosphonocarboxylic acids with the phosphonic acid group masked with ester groups or amide groups from the corresponding amino acids. Studies of their chemical and enzymatic stability in buffers at physiological pH 6.5 and 7.4 and in homogenate of rat jejunum (pH 6.5) showed that in the conditions used, these compounds do not undergo transformation into the active compound [H3].

The main part of the thesis is completed by the synthesis of 3 fluorescently labeled analogs of risedronate, which were used as model compounds for the study of the distribution of bisphosphonates and phosphonocarboxylic acids in bones and other tissues [H2], the study of the mechanism of the McKenney reaction, one of the main steps of the synthesis of α -phosphonocarboxylic acids [H6] and the article in *Synthesis* [H1].

dotyczący reakcji Aza-Michaela, która była wykorzystywana w rozprawie w syntezach fosfonokarboksyloowych analogów kwasu zoledronowego.

Reasumując, całość rozprawy robi bardzo dobre wrażenie i oceniam ją zdecydowanie wysoko. Jest tematycznie spójna i przedstawia wyniki wnoszące oryginalny wkład do rozwoju metod z zakresu syntezy i badania właściwości funkcjonalizowanych pochodnych kwasów α -fosfonokarboksyloowych jako nowej klasy związków fosforoorganicznych o spodziewanej aktywności biologicznej i terapeutycznej.

2. Sylwetka i dorobek naukowy i dydaktyczny Kandydatki

Dr Katarzyna Błażewska zdobyła wykształcenie chemiczne na Wydziale Chemicznym Politechniki Łódzkiej uzyskując tytuł magistra w r. 2001 a stopień naukowy doktora w r. 2006. Promotorem pracy doktorskiej dr Katarzyny Błażewskiej zatytułowanej „*Nowe zastosowania preparatywne estrów kwasów 1-(izotiocyjaniano)alkilofosfonowych*” był Prof. Tadeusz Gajda. Bezpośrednio po ukończeniu studiów doktoranckich wyjechała na trzyletni (2006-2009) staż podoktorski na Uniwersytecie Południowej Kalifornii w Los Angeles w laboratorium Prof. Charlesa E. McKenny. Po powrocie ze stażu dr Katarzyna Błażewska została zatrudniona na etacie adiunkta w Instytucie Chemii Organicznej PŁ gdzie pracuje do dziś. Jej doświadczenia stażowe wzbogaciły się potem jeszcze o dwa krótkoterminowe pobyty na Uniwersytecie w Strasburgu (1,5 mies. – 2010, Prof. Andrew Griffiths) i w Imperial College w Londynie (1 mies. – 2015, Prof. Edward Tate) a także o kolejny długi staż w Boston College w laboratorium Prof. Eranthie Weerapana (7 mies. – 2013/2014) w ramach uzyskanego stypendium Fulbrighta. Te liczne zagraniczne pobyty stażowe i nawiązane kontakty osobiste stanowią z pewnością cenny element zarówno rozwoju naukowego jak i inspiracji badawczej Kandydatki. Warto podkreślić, że poza tymi kontynuowanymi do dziś kontaktami naukowymi dr Katarzyna Błażewska nawiązała również współpracę z 6 innymi grupami badawczymi w Australii, Finlandii, USA, we Włoszech i w Polsce.

Od początku swej drogi naukowej dr Katarzyna Błażewska zajmuje się syntezą i chemią związków fosforoorganicznych, przede wszystkim funkcjonalizowanych fosfonianów. W okresie studiów magisterskich i studiów doktoranckich była to chemia 1-(izotiocyjaniano)alkilofosfonianów a od momentu zatrudnienia, jest to głównie chemia i zastosowania biologiczne kwasów fosfonokarboksyloowych.

Dotychczasowy całkowity dorobek naukowy dr Katarzyny Błażewskiej liczy w sumie 21 publikacji (baza JCR) + 1 opracowanie monograficzne dla *Science of Synthesis*, z których 18 opublikowanych zostało po doktoracie. Na rozprawę złożyło się 10 publikacji co pozostawia również znaczący dorobek podoktorski i poza rozprawą. Świadczy to o wysokiej aktywności badawczej Kandydatki. Sumaryczny współczynnik oddziaływania tych 21 publikacji jest bardzo dobry i wynosi 81,559.

Daje to zdecydowanie ponadprzeciętny średni IF na poziomie 3,88. Prace dr Katarzyny Błażewskiej były niezależnie cytowane przez innych autorów 300 razy (średnio ponad 14 cytowań na jedną pracę). Indeks Hirscha $H = 10$. To bardzo dobre parametry scientometryczne na tym etapie kariery naukowej.

Dr Katarzyna Błażewska licznie prezentowała też wyniki swoich badań na międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych w formie 4 wykładów i 28 komunikatów z których 11 zamieszczonych zostało w materiałach konferencyjnych drukowanych w czasopiśmie z listy JCR. Dodatkowo, w czasie pobytu w USA na stypendium Fulbrighta wygłosiła 3 wykłady na zaproszenie na uniwersytetach w Minnesocie i na Florydzie.

Dr Katarzyna Błażewska od początku swej kariery badawczej była postrzegana jako wyróżniająca się magistrantka i doktorantka (obie prace uzyskały wyróżnienie) a jako pracownik naukowy była trzykrotnie nagradzana zespołową nagrodą Rektora PŁ za wybitne osiągnięcia naukowe w latach 2011, 2012 i 2015. Dodatkowo, w r. 2012 uzyskała prestiżowe Stypendium Naukowe Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego dla młodego wybitnego naukowca. Co bardzo ważne, od początku swej kariery aktywnie i z powodzeniem zabiega o finansowanie swoich badań. Uzyskała już na swoje badania 4 indywidualne granty badawcze w ramach programów IUVENTUS Plus (2x), MNiSW i NCN (Sonata Bis), które sukcesywnie i pomyślnie realizuje niezależnie od wykonawczego udziału w kilku innych projektach.

Dorobek dydaktyczny dr Katarzyny Błażewskiej jest równie znaczący i wynika bezpośrednio z Jej obowiązków jako nauczyciela akademickiego w ostatnich 6 latach. Jako adiunkt dr Katarzyna Błażewska uczestniczyła w pełnym wymiarze godzin w procesie dydaktycznym Wydziału Chemicznego PŁ, opracowując i prowadząc zajęcia (wykłady bądź ćwiczenia laboratoryjne) z chemii organicznej, organicznej chemii technicznej, chemii medycznej, identyfikacji związków naturalnych oraz chemii organicznej i polimerów na różnych kierunkach studiów I, II a także III stopnia, także w języku angielskim. Była też już promotorem 9 prac inżynierskich i 6 prac magisterskich a ponadto pełni rolę promotora pomocniczego w jednym przewodzie doktorskim oraz sprawuje opiekę naukową nad dwójką doktorantów zatrudnionych dla realizacji kierowanego przez siebie projektu Sonata Bis. Stanowi to bez wątpienia bogaty i różnorodny dorobek dydaktyczny wskazujący na duże zaangażowanie Kandydatki i docenianie pracy z młodzieżą. Dodatkowo potwierdzają to wygłoszone wykłady popularyzatorskie na XII Festiwalu Nauki, Techniki i Sztuki w Łodzi i dla Studenckiego Koła Chemików PŁ.

Dr Katarzyna Błażewska ma też w dorobku doświadczenia organizacyjne. Pełniła funkcję przewodniczącej komitetu organizacyjnego dwudniowego sympozjum *Chemical Probes: Exploring Avenues for Protein Investigation*, 25-26 kwietnia 2016, Łódź, oraz członka komitetu organizacyjnego *VII Sesji Magistrantów i Doktorantów Chemików Środowiska Łódzkiego*, 21 czerwca 2016, Łódź. Była też już zapraszana do

zespołu ekspertów w konkursach Narodowego Centrum Badań i Marie Skłodowska-Curie Action - Innovative Training Network.

3. Wnioski końcowe

Swą rozprawą habilitacyjną i pozostałym całkowitym dorobkiem naukowym dr Katarzyna Błażewska demonstruje wyraźnie gotowość i zdolność do podejmowania aktualnych i ważnych problemów badawczych i rozwiązywania ich w sposób kompetentny zarówno pod względem strategicznym, eksperymentalnym jak i interpretacyjnym. Jest już chemikiem międzynarodowo rozpoznawalnym, ma cenną umiejętność nawiązywania współpracy i zdolność pozyskiwania funduszy na swoje badania w systemie grantowym. Wszystkie prezentowane przez dr Katarzynę Błażewską wyniki badań zasługują na wysoką ocenę i wystawiają ich Autorce bardzo dobre świadectwo jako zaangażowanemu i kreatywnemu pracownikowi naukowemu o wysokich kwalifikacjach i przygotowaniu merytorycznym upoważniającym do aspirowania w kierunku pełnego formalnego usamodzielnienia.

W moim przekonaniu przedłożona rozprawa spełnia wszystkie wymagania merytoryczne i formalne stawiane tego typu opracowaniom w Ustawie i bez wahania wnioskuję o dopuszczenie dr Katarzyny Błażewskiej do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

