



Toruń, 29.09.2023r.

Dr hab. Marek Krzemiński, prof. UMK  
Wydział Chemii, UMK w Toruniu  
Katedra Chemii Organicznej

### Recenzja

**dorobku naukowo-badawczego, dydaktycznego i organizacyjnego oraz osiągnięcia naukowego pt. „Badanie wpływu modyfikacji chemicznej naturalnych jonoforów polieterowych na ich aktywność biologiczną”**

**Pana dr. Michała Antoszczaka**

Recenzja została przygotowana na podstawie decyzji Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Chemiczne Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu oraz uchwały nr 125/2022/2023 z dnia 14 lipca 2023 roku o powołaniu mnie do komisji habilitacyjnej w roli recenzenta w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki chemiczne, wszczętym na wniosek pana dr. Michała Antoszczaka.

Recenzja została opracowana na podstawie dokumentacji przesłanej mi przez Wydział Chemii UAM, przygotowanej przez Kandydata do stopnia doktora habilitowanego, zawierającej: dane wnioskodawcy, odpis dyplomu doktorskiego Michała Antoszczaka, autoreferat z wykazem osiągnięć naukowo-badawczych oraz określeniem wkładu habilitanta w publikacje (H1-H10) wchodzące w skład osiągnięcia naukowego, kopie publikacji (H1-H10), oświadczenia współautorów publikacji (H1-H10) wykazujące indywidualne wkłady każdego z nich w ich powstanie. Wymienione dokumenty przygotowano w języku polskim i angielskim.

### Sylwetka Kandydata do stopnia doktora habilitowanego

Doktor Michał Antoszczak jest absolwentem Wydziału Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. W roku 2010 uzyskał tytuł zawodowy licencjata za pracę pt. „Synteza i badania spektroskopowe pochodnych monenzyny A” (promotor: prof. dr hab. Bogumił Brzeziński), a w roku 2012 tytuł magistra chemii za wyróżnioną przez Radę Wydziału UAM pracę „Synteza, właściwości spektroskopowe oraz aktywność przeciwdrobnoustrojowa i cytostatyczna amidów salinomycyny” (promotor:



prof. dr hab. Bogumił Brzeziński). Na tym samym Wydziale pod kierunkiem naukowym prof. dr hab. Adama Huczyńskiego obronił w roku 2016 pracę doktorską zatytułowaną „Synteza, badania strukturalne i spektroskopowe oraz aktywność przeciwnowotworowa i przeciwdrobnoustrojowa nowych pochodnych salinomycyny” uzyskując stopień naukowy doktora nauk chemicznych z zakresie chemii. Dysertacja ta została wyróżniona przez Radę Wydziału Chemii UAM. Bardzo istotną częścią rozwoju naukowego dr. Antoszczaka były długoterminowe staże naukowe. Pierwszy z nich, 6-miesięczny staż w zespole prof. Daniela Stranda (Centre for Analysis and Synthesis, Lund University, Szwecja) pozwolił zwiększyć umiejętności habilitanta w zakresie katalizy metalami przejściowymi i syntezy totalnej związków naturalnych. Efektem nawiązanej współpracy są dwie publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego (H4 i H9). Drugi ze staży to 18-miesięczny pobyt w zespole prof. Raphaëla Rodrigueza (Cellular and Chemical Biology Unit, Institut Curie, Paryż, Francja) i badania nad syntezą związków niszczących macierzyste komórki nowotworowe. Odbyty staż zaowocował współautorstwem trzech prestiżowych publikacji (JACS i 2x ACS Org. Inorg. Au) oraz trzech międzynarodowych patentów. Na podkreślenie zasługuje fakt, iż habilitant zdobył finansowanie na odbycie powyższych staży naukowych, odpowiednio w konkursie Etiuda 2 (NCN) i Uwertura 3 (NCN) oraz programie Mieczysława Bekkera (Narodowa Agencja Wymiany Akademickiej). Od 2017 roku dr Michał Antoszczak jest zatrudniony w Zakładzie Chemii Medycznej Wydziału Chemii Uniwersytetu in. Adama Mickiewicza w Poznaniu na stanowisku adiunkta.

### Ocena dorobku naukowego

Dorobek publikacyjny dr. Michała Antoszczaka to 51 prac naukowych, z czego 46 (w tym 13 ukazało się przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora) zostało opublikowanych w czasopismach z listy Journal Citation Reports (JCR), a pięć w recenzowanym czasopiśmie krajowym lub zagranicznym. Sumaryczny współczynnik wpływu (IF) zgodnie z rokiem opublikowania prac wynosi 190,557, co daje średnią 4,23 na pracę. Prace te były cytowane wg bazy Web of Science z dnia 29.09.2023r. 678 razy bez autocytowań, indeks Hirscha 19. Dodatkowo, dr Michał Antoszczak jest współautorem rozdziału w książce o zasięgu międzynarodowym (przed doktoratem) i trzech rozdziałów w książkach krajowych (w tym 1 przed doktoratem), 4 patentów międzynarodowych i 1 krajowego, a także 4 publikacji w materiałach pokonferencyjnych. Prezentował wyniki swoich badań na konferencjach krajowych i zagranicznych w formie 29 prezentacji, w tym przed uzyskaniem stopnia doktora 3 komunikaty i 13 posterów, po doktoracie 3 komunikaty na konferencjach krajowych oraz 10 posterów (7 posterów na konferencjach międzynarodowych). Z tak bogatym dorobkiem naukowym oczekiwał bym prezentacji wyników w formie wykładów konferencyjnych, a może również wykładów na zaproszenie. Dr Antoszczak jest



naukowcem rozpoznawalnym w swej dziedzinie, co uwidacznia się również recenzjami publikacji w bardzo dobrych czasopismach (33 recenzje).

Habilitant realizował 9 krajowych projektów badawczych. Pełnił funkcję kierownika w 4 projektach (przed doktoratem Etiuda 2, po doktoracie Sonata 12, Uwertura 3, program im. Mieczysława Bekkera) oraz wykonawcy w 3 projektach przed doktoratem (Sonata 2, i 2x Luventus Plus) i 2 projektach po doktoracie (Program Operacyjny Inteligentny Rozwój 2014-2020 i współpraca z firmą TriMen Chemicals). Ponadto, dr Antoszczak był kierownikiem dwóch grantów pozyskanych z projektu „Inicjatywa Doskonałości – Uczelnia Badawcza” na Uniwersytecie im. Adama Mickiewicza w Poznaniu.

Bardzo istotnym elementem wpływającym na wysoką ocenę dorobku naukowego jest współpraca dr. Michała Antoszczaka z wieloma ośrodkami naukowymi, krajowymi i zagranicznymi. Należy wymienić w szczególności: Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN we Wrocławiu – prof. dr hab. Joanna Wietrzyk; Instytut Niskich Temperatur i Badań Strukturalnych PAN we Wrocławiu – prof. dr hab. Jan Janczak; Warszawski Uniwersytet Medyczny – dr hab. Joanna Stefańska i prof. dr hab. Marta Struga, University of East Anglia (Wielka Brytania) – prof. Dietmar Steverding; University of Arcansas for Medical Sciences (USA) – prof. Timothy C. Chambers.

Podsumowując ogólny dorobek naukowy dr. Michała Antoszczaka mogę stwierdzić, iż jest on znaczący i spełnia kryteria stawiane kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego.

### **Ocena osiągnięcia naukowego na podstawie cyklu publikacji**

Podstawę wszczęcia postępowania habilitacyjnego dr. Michała Antoszczaka stanowi cykl 10 prac zatytułowany „Badanie wpływu modyfikacji chemicznej naturalnych jonoforów polieterowych na ich aktywność biologiczną”. Prace zostały opublikowane w latach 2017-2023 w czasopismach z listy JCR. Sumaryczny IF publikacji H1–H10 wynosi 52,437, a ich liczba cytowań bez autocytowań wg Web of Science (na dzień 29.09.2023r.) wynosiła 141. Trzy prace są publikacjami przeglądowymi, w tym dwie są monoautorskie (H1 i H2). Osiem prac cyklu habilitacyjnego to publikacje wieloautorskie, w których ilość współautorów jest od jednego do dziewięciu. W ośmiu pracach dr Michał Antoszczak jest pierwszym autorem, natomiast w 9 publikacjach jest autorem korespondencyjnym, co wyraźnie wskazuje na dominujący udział habilitanta w ich powstaniu. Załączone oświadczenia współautorów cyklu habilitacyjnego (H1–H10) jednoznacznie potwierdzają wiodący wkład dr. Antoszczaka w tych publikacjach.



Tematyka badań dr. Michała Antoszczaka zawarta w osiągnięciu naukowym wpisuje się w ważny kierunek badań nad wykorzystaniem związków naturalnych oraz otrzymywaniem ich chemicznie zmodyfikowanych pochodnych do zastosowań jako substancje o działaniu terapeutycznym, szczególnie przeciwnowotworowym. W prowadzonych badaniach habilitant wykorzystał naturalne acykliczne jonofory polieterowe, głównie salinomycynę, otrzymując szereg zmodyfikowanych związków wykazujących wysoki potencjał przeciwnowotworowy i przeciwpasożytniczy. Niewątpliwie prace przeglądowe H1–H3 w sposób właściwy wprowadzają czytelnika w tematykę salinomycyny i jej pochodnych jako związków o właściwościach przeciwnowotworowych, przeciwbakteryjnych i innych.

Jako cel badań, stanowiących podstawę monotematycznego cyklu publikacji, dr Michał Antoszczak zaproponował syntezę pochodnych salinomycyny modyfikowanych w grupie karboksylowej C-1 oraz hydroksylowej C-20 oraz materiałów hybrydowych łączących pochodne salinomycyny z innymi związkami biologicznie aktywnymi. Zarówno pierwsze jak i drugie materiały były badane pod kątem ich właściwości przeciwnowotworowych i przeciwpasożytniczych, a także podjęto analizę mechanizmów aktywności biologicznej otrzymanych związków.

Habilitant przeprowadził następujące badania:

1. jako pierwszy syntezował podwójnie modyfikowane salinomycyny, zarówno w grupie karboksylowej w postaci estru 2,2,2-trifluoroetylowego i propargilowego oraz amidu 2-(4-fluorofenilo)etylowego i propargilowego, jak i w grupie hydroksylowej C-20 przekształcając ją w octany, węglany i uretany. Potwierdził struktury otrzymanych związków metodami spektroskopowymi i zbadał właściwości przeciwnowotworowe na wybranych liniach komórkowych [H4];
2. opracował nowy sposób modyfikacji estryfikowanej bądź amidowanej salinomycyny poprzez utlenienie grupy hydroksylowej w pozycji C-20 do grupy karbonylowej, a następnie wykorzystując redukcyjne aminowanie uzyskał odpowiednie propargiloaminy. Otrzymał monokryształy dwóch związków i za pomocą analizy rentgenostrukturalnej potwierdził konfigurację absolutną produktów [H5];
3. wykorzystał reakcję Mitsunobu do odwrócenia konfiguracji stereogenicznego atomu węgla C-20 wykorzystując reakcje z kwasem 4-nitrobenzoesowym oraz azydkiem difenylofosforylowym jako nukleofilami. Zredukował grupę azydową i przekształcił grupę aminową w reakcjach z izocyjanianem i izotiocyjanianem w odpowiednie moczniki i tiomoczniki. Otrzymane związki wykazały aktywność przeciwpasożytniczą [H6, H7];



4. wykonał reakcje kwasu lasalowego z wybranymi lekami onkologicznymi, związkami o aktywności przeciwnowotworowej (kwasami betulinowym i kojowym) oraz związkami zawierającymi kation trifenylfosfoniowy i ferrocen. Otrzymane połączenia wykazały aktywność przeciwproliferacyjną i wywoływały apoptozę komórek nowotworowych poprzez wytwarzanie reaktywnych form tlenu [H8];
5. uzyskał dimery salinomycyny połączone za pomocą łącznika tereftaloilowego w pozycji C-20 i łącznika diacetylenowego sprzęgając pochodne acetylenowe w pozycji C-1 w warunkach reakcji Glasera. Rozwinięciem tych badań była synteza heterodimerów jonoforów polieterowych poprzez wykorzystanie chemii „klik” do łączenia salinomycyny z kwasem lasalowym, monenzyną oraz kwasem betulinowym. Wyznaczył aktywność przeciwproliferacyjną dimerów dla szeregu nowotworowych linii komórkowych zauważając selektywne działanie dimerów na komórki nowotworowe, w tym lekooporne. [H9, H10]

Do najważniejszych osiągnięć habilitanta zaliczam:

- otrzymanie szeregu pochodnych karboksylowych jonoforów polieterowych, w tym struktur podwójnie modyfikowanych, dimerów oraz biokoniugatów, i potwierdzenie ich budowy za pomocą metod spektroskopowych (NMR i IR), spektrometrii mas, a także analizy rentgenostrukturalnej wybranych związków;
- przeprowadzenie badań cytotoksyczności nowych pochodnych polieterowych wobec różnych nowotworów, również nowotworów lekoopornych i odkrycie pochodnych o aktywności przeciwnowotworowej wyższej od związków wyjściowych oraz znanych leków onkologicznych;
- wykazanie aktywności przeciw pasożytniczej pochodnych salinomycyny wobec świdrowców *Trypanosoma brucei* i wytypowanie związków, które potencjalnie mogą być lekami przeciw trypanosomozie.

Z obowiązku recenzenta muszę wskazać na drobne braki związane z opisem widm  $^{13}\text{C}$  NMR związków zawierających atomy fluoru w publikacjach H4 i H5. Pomimo, iż artykuły te przeszły wnikliwy etap recenzji, to w opisach widm związków fluorowanych wkradły się drobne nieścisłości. Silne sprzężenia pomiędzy fluorem a węglem, które przenoszą się nawet do czterech wiązań powodują rozszczepianie się sygnałów atomów węgla połączonych z fluorem i w jego sąsiedztwie. Na załączonych, w materiałach dodatkowych do artykułów, widmach widać te sprzężenia, ale nie zostały one uwzględnione w opisie. Te uwagi nie wpływają jednak na ostateczną wysoką ocenę osiągnięć naukowych habilitanta.



Podsumowując stwierdzam, że omawiane prace, objęte monotematycznym cyklem, zatytułowanym „Badanie wpływu modyfikacji chemicznej naturalnych jonoforów polieterowych na ich aktywność biologiczną”, w znaczący sposób wzbogacają dotychczasową wiedzę o acyklicznych jonoforach polieterowych, w szczególności o sposobach ich modyfikacji i wpływie tych zmian na właściwości biologiczne.

### **Ocena działalności dydaktycznej, organizacyjnej i popularyzatorskiej**

Dr Michał Antoszczak prowadził zajęcia ze studentami w formie ćwiczeń, proseminariów oraz zajęć laboratoryjnych dla studentów chemii, biologii i biotechnologii z przedmiotów: Podstawy chemii organicznej, Nowoczesne metody preparatyki organicznej, Chemia biomolekuł, Biochemia z elementami biologii, Podstawy chemii produktów naturalnych, Fyzykochemiczne podstawy życia, Chemia nieorganiczna i organiczna. Habilitant prowadził również ćwiczenia i laboratoria w języku angielskim: Organic chemistry dla studentów kierunku „Chemistry”, dodatkowo jest współautorem skryptu do zajęć laboratoryjnych z tego przedmiotu.

Dr Michał Antoszczak pełnił funkcję promotora pomocniczego w jednej zakończonej obroną pracy doktorskiej, a obecnie pełni taką funkcję w kolejnym przewodzie doktorskim. Pełnił również funkcje opiekuna naukowego w pracach licencjackich (4) i magisterskich (8).

W ramach działalności popularyzatorskiej habilitant opublikował na łamach „Życia Uniwersyteckiego” dwa artykuły popularnonaukowe (2019: „Koniem trojańskim w komórkę rakową”, 2022: „Wyjście ze strefy komfortu”). Wygłosił również dwa wykłady popularnonaukowe na zaproszenie w ramach XXIII Ogólnopolskiego Sympozjum Naukowego Koła Chemików UAM, 2019 oraz Zjazdu Zimowego Młodych Polskiego Towarzystwa Chemicznego, 2021.

Od roku 2014 dr Michał Antoszczak jest członkiem Polskiego Towarzystwa Chemicznego, a także członkiem Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Chemiczne Wydziału Chemii UAM w kadencji 2020-24.

Za swoją działalność naukową dr Michał Antoszczak uzyskiwał nagrody i wyróżnienia, m. in. Stypendium START Fundacji na rzecz Nauki Polskiej, stypendium MNiSW dla wybitnych młodych naukowców (2020-23), stypendium Rektora UAM (2020) oraz naukowe nagrody zespołowe Rektora UAM.



## Podsumowanie

Podsumowując, stwierdzam, że dr Michał Antoszczak w ramach swojego osiągnięcia naukowego przedstawił cenne wyniki prac badawczych, które wnoszą znaczący i oryginalny wkład w rozwój metod syntezy związków biologicznie aktywnych. Analiza całego dorobku naukowego pokazuje jednoznacznie, że habilitant posiada umiejętność samodzielnego prowadzenia prac naukowych.

W mojej opinii wniosek dr. Michała Antoszczaka spełnia wszystkie wymagania ustawowe stawiane rozprawom habilitacyjnym zgodnie z ustawą z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2020r. poz. 85). W związku z powyższym, wnoszę o dopuszczenie dr. Michała Antoszczaka do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania mu stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki chemiczne.

*Marek Wrzemiński*