

Gdańsk, 05.09.2025

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr. inż. Jakuba Cebuli pt.: „Koniugaty
metalokarboranów z insuliną – nowa strategia potęgowania skuteczności biologicznej
leków peptydowych”**

Przedłożona do recenzji praca doktorska została wykonana przez mgr. inż. Jakuba Cebulę w Laboratorium Chemii Biomedycznej Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda Polskiej Akademii Nauk pod kierownictwem dra hab. Tomasza Goszczyńskiego przy współudziale dr. inż. Krzysztofa Finka.

Jednym z poważnych problemów współczesnej medycyny jest choroba cukrzycy, na którą, według szacunków, choruje około pół miliarda ludzi. Istnieje wiele leków hipoglikemizujących, lecz insulina najczęściej okazuje się być jedynym lekiem, który pozwala na osiągnięcie akceptowalnego poziomu glukozy we krwi. Dlatego prowadzone są intensywne badania nad poszukiwaniem nowych leków mogących znaleźć zastosowanie w terapii cukrzycy. W trend ten wpisały się badania prowadzone przez Pana mgr. inż. Jakuba Cebulę.

Celem pracy doktorskiej było zsyntetyzowanie koniugatów insuliny zawierających metalokarboran oraz ocena ich potencjału terapeutycznego poprzez różne eksperymenty fizykochemiczne i biologiczne. Autor podjął się realizacji ambitnego i interdyscyplinarnego projektu, którego celem było opracowanie nowych koniugatów insulina-metalokarboran i zbadanie ich potencjału jako długodziałających analogów insuliny. Praca ma duże znaczenie praktyczne, ponieważ odpowiada na jedno z kluczowych wyzwań w terapii cukrzycy – poprawę farmakokinetyki insuliny.

Podstawą ubiegania się o stopień naukowy doktora przez Doktoranta jest cykl 3 wieloautorskich prac (liczba współautorów od 3 do 13) opublikowanych w latach 2023 – 2025. Dwie z tych prac zostały wydane w uznanych czasopismach międzynarodowych, natomiast trzecia z nich ma status „preprint”. Sumaryczna wartość współczynnika oddziaływania przedstawionych prac (IF) wynosi 27,2 co świadczy o dobrym przygotowaniu merytorycznym

(należy tutaj zaznaczyć, że IF ponad 20 wnosi praca przeglądowa) oraz dobrej jakości zrealizowanych badań. Powyższe prace zostały już zauważone przez innych badaczy, o czym świadczy liczba kilkudziesięciu cytowań (nie uwzględniając autocytowań), zważywszy, że dwie z nich została opublikowana 2 lata temu. Trzecia (druga z eksperymentalnych) prac jest na etapie wysłania do redakcji. Doktorant we wszystkich trzech manuskryptach był pierwszym autorem, co wskazuje na znaczny wkład mgr. inż. Jakuba Cebuli w ich powstanie oraz znajduje potwierdzenie w opisach udziału autora w wykonanych badaniach zamieszczonych w recenzowanej rozprawie jak i w oświadczeniach współautorów prac. Rozprawa zawiera 69 stron publikacji i 67 stron oświadczeń współautorów. Publikacje załączone do rozprawy poprzedzone są 21-stronnicowym opracowaniem zawierającym następujące rozdziały: streszczenie pracy w języku polskim i angielskim, źródła finansowania, wprowadzenie, cel i założenia pracy, wyniki, podsumowanie i wnioski, bibliografia oraz pełne teksty manuskryptów będących podstawą ubiegania się o stopień doktora wraz z oświadczeniami o roli poszczególnych współautorów przy ich powstawaniu. Moim zdaniem brakuje w tym miejscu dłuższego tekstu napisanego w języku polskim, który opisywałby temat (może skrócona wersja pracy przeglądowej?) czy opis wykonywanych badań. Tematyka doktoratu jest bardzo ciekawa, ale rzadka (i chemicznie, i nomenklaturowo). Uważam, że warto zainteresować tematem większą ilość czytelników, niekoniecznie będących merytorycznie przygotowanymi do lektury. Chętnie przeczytałbym więcej w języku polskim. Zaznaczę, że badania były finansowane ze środków Narodowego Centrum Nauki (NCN).

Pan mgr inż. Jakub Cebula wykonując i projektując prace eksperymentalne wykazał się znajomością zagadnienia, w czym z pewnością pomogło przygotowanie publikacji przeglądowej dotyczącej właściwości metalokarboranów i ich koniugatów z biomolekułami. W pracach doświadczalnych Doktorant opracował i przetestował nowe związki, identyfikując struktury biokompatybilne, które nadawały się do dalszych modyfikacji insuliny. Zaprojektował skuteczny schemat ochrony grup funkcyjnych, sprzęgania i oczyszczania, co pozwoliło na uzyskanie czystych koniugatów INS-MC. Charakteryzując związki wykorzystał zaawansowane techniki analityczne (CD, HPLC, MS, SPR, fluorescencję). Szkoda w tym miejscu, że większość działań analitycznych wykonywali inni autorzy. Podobnie badania biologiczne (właściwości antyproliferacyjne, wychwyt glukozy) były wykonywane przez

współpracowników. Zaznaczam, że nie znam wykształcenia Doktoranta (w przesłanej dokumentacji nie znalazłem życiorysu Kandydata). Wydaje mi się, że jeśli jest ono chemiczne to Kandydat podołałby badaniom fizykochemicznym. Jeśli zaś ma wykształcenie bardziej biologiczne warto, aby choć część eksperymentów biologicznych wykonywał samodzielnie (szczególnie, że doktorat realizowany jest w dyscyplinie nauki biologiczne). Z oświadczeń współautorów wynika, że aktywność p. Jakuba Cebuli skupiona była jednak wokół syntez chemicznych.

Poniżej chciałbym, przedstawić krótkie komentarze odnoszące się po kolei do publikacji będących podstawą ubiegania się o stopień doktora. W pierwszej z nich wysiłki ukierunkowane były na przegląd literaturowy obejmujący przede wszystkim bardzo bogatą wiedzę na temat metalokarboranów. Przedstawiane są one jako obiecujące elementy budulcowy nowych materiałów biologicznych i nanomateriałów (dzięki swojej stabilności, nietoksyczności oraz zdolności do tworzenia silnych interakcji supramolekularnych). Mogą działać na różne nanostruktury łącząc je ze sobą oraz stanowić źródło boru w terapii BNCT. Metalokarborany wyróżniają się silnym powinowactwem do biomolekuł (np. albuminy), co wpływa na aktywność biologiczną koniugatów – czasem ją zwiększając (np. w przypadku tymozyny), a czasem osłabiając (np. oligonukleotydy antysensowne). Klosomery, czyli nanocząstki oparte na klastrach boru, oferują dodatkowe możliwości modyfikacji i stabilności.

Przedmiotem drugiej pracy (pierwszej eksperymentalnej) było poszukiwanie nowych farmakoforów antybiotykowych w oparciu o metalokarborany i inne klastry boru, a jej celem było zidentyfikowanie zasad strukturalnych decydujących o aktywności biologicznej tych związków. W tym miejscu nasuwa się pytanie, jaki związek ma ta praca z tytułem rozprawy, pasuje jedynie do drugiej części tytułu, nie ma związku z insuliną, która jak się domyślam miała być „głównym bohaterem” badań. Autorzy wykazali, że modyfikacja klastrów metalokarboranowych α -aminoalkiloamidami prowadzi do otrzymania pochodnych o wysokiej aktywności przeciwbakteryjnej i jednocześnie selektywności względem komórek ssaczych. Istotnym czynnikiem okazała się odpowiednia równowaga lipofilno-hydrofobowa podstawników organicznych, która warunkuje skuteczność przeciwko bakteriom. Dodatkowo stwierdzono, że jodowanie klatki metalokarboranowej zwiększa, a w niektórych przypadkach nawet indukuje, aktywność przeciwbakteryjną. Najbardziej aktywny związek oznaczony jako

numer 11 wykazywał silne działanie bakteriobójcze wobec *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, charakteryzował się szybkim efektem bójczym i jednocześnie niską toksycznością wobec nienowotworowych linii komórek ssaczych oraz erytrocytów, a także zachowywał aktywność wobec wielolekoopornych szczepów *S. aureus*. Na podstawie analizy literatury i wyników badań autorzy zaproponowali, że mechanizm działania tych pochodnych jest membranolityczny. Uzyskane wyniki wskazują, że metalokarborany mogą stanowić atrakcyjne farmakofory do opracowania nowej klasy antybiotyków oraz dostarczają zasad strukturalnych niezbędnych w dalszym projektowaniu takich związków. Osobiście nie wierzę w przyszłość tych związków na tym polu. Bardzo ucieszyłbym się jednak, aby moja dzisiejsza opinia była błędna. Odkrycia bowiem często powstają z rzeczy mało oczywistych czy mało perspektywicznych. Niezależnie od mojej opinii dot. potencjalnego zastosowania tej grupy związków bardzo proszę o wyjaśnienie w trakcie obrony, w jaki sposób ta praca łączy się z tematem rozprawy.

W ostatniej z prac wchodzących w skład cyklu badania dotyczyły opracowania i zbadania nowych koniugatów insulina–metalokarboran (INS-MC) jako potencjalnych długodziałających analogów insuliny. Tak naprawdę jedynie te badania (nieopublikowane) stanowią próbę realizacji celu pracy doktorskiej. Głównym jej celem było bowiem zsyntetyzowanie pochodnych metalokarboranów zawierających grupę aldehydową, wykorzystanie ich do modyfikacji insuliny oraz ocena otrzymanych koniugatów pod względem właściwości fizykochemicznych i biologicznych. Badania obejmowały m.in. analizę powinowactwa do albuminy ludzkiej (HSA), stabilności strukturalnej oraz aktywności insulinowej *in vitro*. Wyniki pokazały, że INS-MC wiąże się z albuminą znacznie silniej niż insulina detemir (analog insuliny o wydłużonym czasie działania), a jednocześnie zachowują aktywność biologiczną insuliny, co wskazuje na ich potencjał terapeutyczny. Nie czuję się specjalistą w zakresie tej tematyki. Z nieciepliwością będę czekał na publikację przedstawionych wyników zrecenzowanych przez odpowiednich specjalistów.

W pracy doktorskiej doktorant podał wykaz całkowitego dorobku naukowego, który obejmuje 6 publikacji naukowych, uczestnictwo w 4 wystąpieniach ustnych, uczestnictwo w 4 projektach naukowych. Doktorant uczestniczył w wymianie naukowej oraz kilkakrotnie angażował się w popularyzację nauki.

Podsumowując stwierdzam, że rozprawa doktorska chyba spełnia warunki określone w art. 187 ust.1-4 Ustawy *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* (tj. Dz.U. z 2024 r. poz. 1571 z późn. zm.). Moim zdaniem nie spełnia jednak wymagań dot. postępowań doktorskich znajdujących się na stronie Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej (<https://hirszfeld.pl/postepowania-w-sprawie-nadania-stopnia-doktora/>) zakładając, że Doktorant jest absolwentem Szkoły Doktorskiej (patrz wymóg: co najmniej 2 opublikowanych artykułów oryginalnych). Jednak w przypadku jeśli dwie pozostałe recenzje będą pozytywne wnoszę do Rady Naukowej o dopuszczenie Pana mgr. inż. Jakuba Cebuli do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki biologiczne.



Podpisano przez/ Signed by:
Wojciech
Kamysz
Data/ Date: 15.09.2025 14:01
mSzafir

