



**Recenzja rozprawy doktorskiej Pana mgr Mateusza Świrskiego  
pt. „Synteza innowacyjnych małowładczkowych modulatorów  
immunosupresyjnego szlaku adenozyzny”  
wykonanej pod kierunkiem dr hab. Dariusza Cieży i dr Michała Gałęzowskiego  
w Zespole Chemii Związków Heterocyklicznych i Metaloorganicznych  
Wydziału Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego  
oraz firmie biotechnologicznej Ryvu Therapeutics**

Recenzowana rozprawa powstała w ramach pierwszej edycji programu „**Doktorat wdrożeniowy**” – jednego ze szandarowych programów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego, a wniosek projektowy Wydziału Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego uzyskał dofinansowanie w trybie konkursowym.

Drugą najczęstszą przyczyną zgonów, zarówno w Polsce jak i na świecie, zaraz po chorobach układu krążeniowego, są nowotwory. Ze względu na różnorodność postaci raka oraz ciągle niedostatecznie skuteczne terapie, opracowaniem nowych leków onkologicznych zajmuje się wiele firm farmaceutycznych, w tym również innowacyjna firma biotechnologiczna Ryvu Therapeutics, w której zatrudniony jest Autor dysertacji.

Rozprawa ma formę tradycyjną i zawiera kolejno: streszczenia w języku polskim i angielskim, wykaz używanych skrótów, cel pracy, część literaturową, opis badań własnych z podsumowaniem, część eksperymentalną (nazwana preparatywną) i spis cytowanej literatury (170 pozycji). Ambitny cel zakładał opracowanie i syntezę nowych inhibitorów enzymów CD73 i CD39 oraz antagonistów receptora adenozynowego typu  $A_{2A}$  jako potencjalne leki wspomagające terapie antynowotworowe. Cele biologiczne zostały wybrane zgodnie z dobrze ugruntowaną wiedzą o immunosupresyjnym działaniu podwyższonego stężenia adenozyzny w środowisku tkanki nowotworowej. Dlatego inhibicja ektonukleotydaz uczestniczących w syntezie adenozyzny lub blokada receptorów adenozynowych  $A_{2A}$  i  $A_{2B}$  na odpowiednich komórkach układu odpornościowego niweluje ten sposób ucieczki nowotworu spod nadzoru immunologicznego.

Uważam, że wybrane cele biologiczne, punkty wyjściowe do projektowania związków w ramach doktoratu, wsparcie firmowych zespołów: chemii obliczeniowej, biologii strukturalnej i skringowego zapewniły optymalne środowisko do realizacji projektu, a także odpowiednią równowagę pomiędzy możliwościami i ryzykiem osiągnięcia wyznaczonych celów zarówno w samym doktoracie jak i nadrzędnych, jakimi kierują się firmy farmaceutyczne, tj. stworzeniu nowych potencjalnych leków o rzeczywistej wartości komercyjnej.

Początek **wstępu literaturowego** prezentuje obecne problemy immuno-onkologii, podaje niezbędne informacje o adenozyynie i mechanizmie jej działania immunosupresyjnego i wynikających stąd podstawach strategii immunoterapii opartej o inhibicję enzymów CD73 i CD39 i antagonistów receptorów adenozynowych  $A_2$ . Następnie najpierw ogólnie, a później bardzo szczegółowo opisano stan zaawansowania badań klinicznych małowładczkowych związków w odniesieniu do tych celów

biologicznych z podziałem na poszczególne klasy związków oraz leki rozwijane przez poszczególne firmy farmaceutyczne. Motywem przewodnim tej części było omówienie i przedstawienie na ponad 30 schematach szlaków syntetycznych 21 związków rozwijanych przez firmy farmaceutyczne, głównie nieksantynowych antagonistów receptora  $A_{2A}$  oraz nienukleotydowych inhibitorów CD73. Na uznanie zasługuje duża dojrzałość i swoboda w opisywaniu syntezy, komentowanie kluczowych przemian chemicznych, przewagi danej ścieżki (np. mała liczba etapów, możliwość wprowadzania wielu modyfikacji na końcowym etapie, łatwość izolacji końcowych produktów, stereoselektowność, regiospecyficzności, itp.) lub też mankamentów, a także spojrzenie z punktu widzenia procesów technologii produkcji API, tj. skalowania syntezy, minimalizacji potencjalnych zanieczyszczeń czy optymalizacji kosztów. Te ostatnie aspekty są zazwyczaj pomijane w czysto akademickich projektach rozwoju potencjalnych leków, a są bardzo istotne w przypadku planowania syntez w firmach farmaceutycznych. Szczególne wrażenie zrobiły na mnie streszczenia trzech zgłoszeń patentowanych firmy GlaxoSmithKline opisujące pochodne benzotiadiazyny i salicylamidu oraz salicylamidowych związków makrocyclicznych, gdzie w kilku zdaniach i na pojedynczych schematach (odpowiednio 1.49, 1.51 i 1.54) Autor przedstawił zakres modyfikacji strukturalnych i częstotliwość ich występowania. Przekrojowy przegląd literatury, ukazujący m.in. historyczny rozwój kandydatów klinicznych na leki działające na wskazane cele biologiczne, został bardzo dobrze zorganizowany, jak też bogato zilustrowany i stanowi znakomity wstęp i podstawę badań własnych.

**Cele badawcze** zdefiniowane krótko na początku rozprawy (str. 15) zostały przytoczone jeszcze raz na samym początku badań własnych (str. 65) i dodatkowo skomentowane w odniesieniu do stanu zaawansowania badań klinicznych omówionych w części literaturowej. Słusznie wskazano, że opracowanie nowych małowcząsteczkowych inhibitorów CD73 i antagonistów receptorów  $A_{2A}$  było obarczone mniejszym ryzykiem, a inhibitorów CD39 znacznie większym z powodu braku obiecujących związków o takim profilu aktywności.

Podstawą do projektowania ligandów CD73 i receptorów  $A_2$  stanowiły doniesienia literaturowe, z dużym naciskiem na zgłoszenia patentowe i patenty; wyniki badań przesiewowych biblioteki związków komercyjnych stanowiły potencjalne źródło nowych chemotypów o aktywności w stosunku do obu enzymów, a opracowany wcześniej w Ryvu Therapeutics oryginalny antagonist receptorów  $A_{2A}$ ,  $A_{2B}$  i  $A_1$  oparty na szkielecie imidazo[1,2-*a*]pirazyny był punktem wyjściowym do opracowania związków selektywnie blokujących receptory  $A_2$ . Takie wielotorowe podejście umożliwiało równoległą pracę nad nowymi związkami w każdej grupie oraz zwiększało prawdopodobieństwo osiągnięcia celów w jak najkrótszym czasie.

**Badania własne** nad nowymi inhibitorami CD73 zostały rozpoczęte od syntezy związków referencyjnych z różnych grup chemicznych. Pozwoliło to na praktyczne przetestowanie dostępnych szlaków syntetycznych ale także na wykrycie znacznych rozbieżności w aktywności dla trzech z resynteżowanych związków. Niestety nie jest to rzadkość, że odtworzenie wyników z publikacji czy patentów nie jest możliwe. Ze względu na wyjątkowo niewielki rozmiar i odmienność strukturalną związku **1.171** od pozostałych inhibitorów wykrycie, iż nie oddziałuje on z enzymem CD73 nie jest w sumie wielkim zaskoczeniem. Sugerowany przez Doktoranta błąd w metodzie oznaczania (gdyż drugi nieaktywny związek referencyjny pochodził z tego samego zespołu) jest bardzo prawdopodobny. Ciekawy jestem czy informacja o braku aktywności związków została przekazana do autorów publikacji?

Krótką analizą zależności struktura-aktywność dla związków referencyjnych w oparciu o wartości efektywności lipofilowej doprowadziła do wybrania struktur do dalszych modyfikacji, jednej z grupy benzotiadiazyn (**2.1**), a drugiej pochodnej salicylamidowej (**2.5**). Dla tej ostatniej, dział biologii strukturalnej Firmy uzyskał strukturę krystaliczną kompleksu z CD73, dzięki czemu zidentyfikowane

zostały kluczowe oddziaływania z białkiem, co ułatwiło projektowanie kolejnych pochodnych. Systematyczne modyfikacje wyjściowego salicylamidu **2.7** (jedyną różnicą w stosunku do **2.5** była zamiana indolu na indazol w obrębie fragmentu sulfonamidowego (12 pochodnych), jak i samego łącznika sulfonamidowego (2 pochodne), mimo potwierdzonego dokowaniem zachowywania podstawowych oddziaływań w miejscu wiążącym, nie doprowadziły do uzyskania związków hamujących CD73. Dopiero niektóre biozosteryczne podmiany grupy amidowej w salicylamidzie (5 z 16) pozwoliły na oznaczenie stałej hamowania na poziomie 10–25 razy słabszym niż dla związku **2.7** i jedynie tioamid wykazał tylko nieznacznie obniżone  $IC_{50}$  (6,1 vs 4,04  $\mu M$  dla **2.7**), ale za to jego efektywność lipofilowa była o prawie dwie jednostki niższa. Kolejne dwie modyfikacje grupy hydroksylowej całkowicie znosiły aktywność nowych związków. Również stosunkowo wymagające syntetycznie pochodne indazolu czy benzimidazolu, zachowujące wszystkie oddziaływania z kompleksu CD73 z **2.5**, okazały się nieaktywne. Prawdopodobnie wiele z tych związków zostało wcześniej otrzymanych w GSK, a w patencie ujęto tylko aktywne pochodne (choć nie dla wszystkich przykładów w zgłoszeniu dane biologiczne były podane). Ostatnim modyfikowanym fragmentem wyjściowej cząsteczki był pierścień benzenowy części salicylamidowej, który zastępowano aromatycznymi pierścieniami heterocyklicznymi (pirydyną, pirazyną lub pirydazyronem) lub wprowadzono niewielkie podstawniki w pozycji C6 (Me, OH, F). Pięć z jedenastu związków wykazało średnią aktywność ( $IC_{50}$  = 15–132  $\mu M$ ), ale w przypadku efektywności lipofilowej uzyskano porównywalne wartości do związku wyjściowego dla pochodnej pirazynowej (**2.84**) i z atomem azotu w miejscu C4 (**2.82**).

Prawdziwym wyzwaniem, obarczonym także dużym ryzykiem niepowodzenia, była próba zaprojektowania i syntezy makrocyclicznych pochodnych salicylamidowych. Odpowiednio dobrany łącznik, usztywniając cząsteczkę w konformacji bioaktywnej, może istotnie zwiększyć powinowactwo w porównaniu do analogów z dużą swobodą konformacyjną. Proces projektowania, selekcji związków na podstawie wyników dokowania oraz ostateczny wybór do syntezy pochodnej dieterowej nie budzi żadnych zastrzeżeń. Doktorant również prawidłowo planował, a w przypadku niepowodzeń, odpowiednio modyfikował ścieżki syntezy, co ostatecznie doprowadziło do otrzymania związku **2.113**. Niestety nie tylko okazał się on nieaktywny względem CD73, ale w tym czasie ujawnione zostało zgłoszenie patentowe firmy GSK na analogiczne związki makrocycliczne, co z oczywistych względów wstrzymało dalsze prace. Należy jednak podkreślić, że bardzo wysoka, nanomolarna aktywność niektórych makrocyclicznych związków ze zgłoszenia, potwierdziła słuszność wybranego kierunku modyfikacji.

W kolejnym etapie próbowano wyjść poza przestrzeń patentową zastrzeżoną przez GSK dla pochodnych benzotiadiazyny. Już w pierwszej grupie ośmiu pochodnych z modyfikacjami podstawnika w pozycji 3 otrzymano związki o średniej aktywności. W drugiej generacji 9 związków, opartych o pochodną 2-indolową (**2.143**) znalazł się analog pozbawiony chloru (**2.168**), który nie tylko miał niższą wartość  $IC_{50}$  ale także wyższą efektywność lipofilową. Co ciekawe, z rozwiązania struktury krystalicznej kompleksu tego związku z CD73 wynikało, że wiąże się on w tym samym miejscu co pochodna salicylamidu **2.5**. Jest to w pewien sposób zaskakujące, ponieważ związek wyjściowy **2.2** zadokowany do modelu opartego na strukturze kompleksu CD73 z **2.5** (str. 69, Rysunek 2.2), wskazał na inne miejsce wiązania. Ciekawi mnie, czy zaprojektowany wspólnie z działem chemii obliczeniowej związek **2.143** dokował się analogicznie jak **2.2**, czy jak **2.168**? Z analizy oddziaływań w strukturze krystalicznej kompleksu **2.168** z CD73, nie mogę zrozumieć jak obecność atomu azotu w pozycji 7 (związek **2.171**) „powoduje zanik oddziaływania z Arg3.28”, podczas gdy atom azotu w pozycji 6 (związek **2.172**) tego nie powoduje i dodatkowo oddziałuje z Asp3.32 (na rysunku **2.8** jest niepodpisany ale rozumiem, że znajduje się w dolnym lewym rogu), a ten poprzedni nie?

Nie ulega wątpliwości, że ta część zakończyła się sukcesem, gdyż otrzymano związki znacząco hamujące działanie CD73, których nie obejmuje ochrona patentowa. Dzięki rozwiązaniu struktury krystalicznej kompleksu oraz przeprowadzonej analizie struktura-aktywność, możliwy jest dalszy efektywny rozwój tego chemotypu.

Ścieżka rozwoju nowych inhibitorów CD73 i CD39 opartych na obiecujących wynikach badań przesiewowych komercyjnej biblioteki kilkudziesięciu tysięcy związków, okazała się wielkim rozczarowaniem. Wykrycie aktywności dla czterech związków, w tym dla trzech wobec enzymu CD39 oraz podwójnej aktywności dla jednego związku dawało nadzieję na opracowanie całkowicie nowatorskich inhibitorów. Niestety, resyntezywane związki okazały się nieaktywne wskazując, że wyniki badań przesiewowych były fałszywie pozytywne. To bolesne i dość kosztowne, ale też jakże cenne doświadczenie, które spowodowało modyfikacje obowiązujących w firmie Ryvu procedur dotyczących weryfikacji tzw. „hitów” z badań przesiewowych.

Ostatnia część rozprawy dotyczyła modyfikacji struktury, opracowanego w Firmie, nieselektywnego antagonisty receptorów adenozynowych opartego o szkielet imidazo[1,2-*a*]pirazyny. Doktorant zajmował się poszukiwaniem optymalnych podstawników w pozycjach 2, 5 i 6, otrzymując 32 pochodne oraz przeprowadził syntezę związku opartego o układ pirolo[1,2-*a*]pirazyny. Dzięki otrzymanym zależnościom struktura-aktywność oraz równoległej pracy innych członków zespołu zaangażowanych w projekt, Doktorant otrzymał związki o subnanomolarnej i nanomolarnej aktywności antagonistycznej w stosunku do obu podtypów receptora A<sub>2</sub> i zróżnicowanej selektywności względem receptora A<sub>1</sub>. Wybrana do dalszych badań pochodna **2.271** posiadała znaczącą przewagę nad związkami badanymi klinicznie gdyż w przeciwieństwie do nich wykazywała wysoką aktywność względem receptora A<sub>2A</sub> również przy wysokich stężeniach adenozyny, co naśladowało warunki panujące w mikrośrodowisku guza. Antynowotworowe działanie związku zostało potwierdzone także w eksperymentach *in vivo*, gdzie w zależności od użytego modelu jednoczesne podanie z odpowiednim przeciwciałem prowadziło do znacznego lub prawie całkowitego zahamowania wzrostu guza nowotworowego u myszy. Otrzymane przez Doktoranta ligandy będące antagonistami receptorów adenozynowych, zostały ujęte w dwóch zgłoszeniach patentowych, w których sumarycznie opisano ponad 430 związków, co świadczy o jakości i skali projektów prowadzonych w firmie Ryvu.

**Podsumowując**, całość przedstawionych w pracy doktorskiej wyników badań własnych jest imponująca. Nie wliczając resyntezy związków referencyjnych oraz hitów z badań przesiewowych, Doktorant otrzymał ponad sto końcowych związków, które często wymagały wieloetapowych syntez. Wykazał się doskonałą znajomością chemii organicznej, umiejętnością planowania ścieżek syntetycznych dla zaprojektowanych związków, prowadzeniem wielu różnorodnych reakcji chemicznych, procesów oczyszczania i analizy spektralnej produktów. Pragnę zwrócić uwagę na wielokrotnie powtarzany cykl badawczy: projektowanie nowych związków, planowanie i wykonania syntez, badania aktywności *in vitro* i analiza SAR, z której wnioski prowadzą do następnej generacji pochodnych. Świadczy to o intensywności przeprowadzonych badań i ich bardzo dobrej organizacji.

**Część preparatywna** (61 stron) została bardzo starannie przygotowana i nie mam do niej uwag. Zaskoczył mnie jednak brak części eksperymentalnych badań *in vitro*, *in vivo* oraz modelowania molekularnego. Sądzę, że skoro w pracy naukowej przedstawiane są wyniki aktywności biologicznej, to należy także, choćby skrótowo, opisać metodykę tych badań. Jest to o tyle istotne, że np. w przypadku oznaczania aktywności antagonistów receptorów adenozynowych, w rozprawie użyto w kilku miejscach pojęcia „powinowactwo”, a w tabelach podane zostały wartości parametru K<sub>B</sub>, które zostały otrzymane w eksperymentach funkcjonalnych, gdzie mierzono zapewne stężenie wtórnego przekaźnika, a nie siłę bezpośredniego oddziaływania liganda z receptorem. Jeśli pominięcie tych części wynikało z konieczności ochrony IP firmy Ryvu, to uważam, że powinno to być wyraźnie zaznaczone.

**Cytowana literatura** jest aktualna i naprawdę adekwatna, o czym przekonałem się często do niej sięgając. Niemniej jednak, czytelnikowi bardzo ułatwiłoby lekturę podanie w spisie tytułu publikacji (co ciekawe tytuły są obecne w przypadku patentów), a dodanie aktywnego (tj. przenoszącego do danej publikacji na stronę wydawnictwa) kodu DOI byłoby też z punktu widzenia recenzenta bardzo przydatne. Obecnie wiele wydawnictw naukowych właśnie w takim standardzie przygotowuje spisy cytowanej literatury. Mimo iż nie wpływa to na w żaden sposób na zawartość informacyjną, to jednak przyjęło się, że nazwy czasopism są podawane w jednolity sposób – w pełnej lub skróconej formie.

**Pod względem edycyjnym**, praca została bardzo starannie opracowana. Podczas wielokrotnego czytania rozprawy natknąłem się jedynie na kilka literówek, co przy tak obszernej pracy jest zupełnie zanedbywalne. Drobne błędy zaznaczyłem bezpośrednio w wersji elektronicznej. Bardzo odpowiada mi zwięzły styl Autora, precyzja opisów oraz logiczna i spójna narracja. Imponuje żelazna konsekwencja numeracji struktur i schematów. Jedyną i trochę zaskakującą uciążliwością był brak końcowej struktury w schematach syntetycznych. Zmuszało to do częstego powracania do znajdującego się kilka stron wcześniej, schematu przedstawiającego zaprojektowaną serię związków. W wersji elektronicznej hiperlinkowany spis treści pozwalał na szybkie przemieszczanie się po tekście, a dodatkowo aktywne odesłania do schematów, rysunków i tabel (szczególnie gdy były odległe) bardzo ułatwiały odnajdywanie odpowiednich miejsc. Szkoda, że również odnośniki literaturowe nie przenosiły do końcowego spisu.

Oprócz komentarzy już wpisanych bezpośrednio w tekście omawiającym poszczególne części rozprawy, poniżej przedstawiłem kilka dodatkowych uwag z prośbą o wyjaśnienie podczas obrony.

- W wykazie skrótów występują niemalże wyłącznie te chemiczne, a pominięto takie skróty jak HTS, cAMP, IC<sub>50</sub> – ten ostatni szczególnie powinien być wyjaśniony, gdyż jak wyżej wspomniałem, w części eksperymentalnej nie ma opisu metod oznaczania aktywności biologicznej.
- Nie można po zdaniu: „W 2020 roku odnotowano ok. 19 mln nowych przypadków zachorowań oraz prawie 10 mln zgonów wywołanych przez choroby nowotworowe [5].” cytować pracy z 2018 roku.
- W abstrakcie stwierdzono, że wyniki badań przesiewowych komercyjnej biblioteki związków dały wyniki fałszywie pozytywne ze względu na obecność zanieczyszczeń. Natomiast w krótkim omówieniu wyników dla resyntezy czterech tzw. hitów (str. 98) podano, że „Najprawdopodobniejszym wyjaśnieniem rozbieżności wyników jest obecność nieorganicznych zanieczyszczeń w komercyjnych próbkach. Jony metali mogą zaburzać działanie testu aktywności, prowadząc do uzyskania fałszywie pozytywnych rezultatów.” Trudno nie zgodzić się, że jest to najbardziej prawdopodobne wyjaśnienie, jednak niepotwierdzone faktycznym wykryciem tych zanieczyszczeń. Pewne wątpliwości budzi fakt, że te nieorganiczne zanieczyszczenia (jony metali) powodujące fałszywie pozytywne wyniki testów wystąpiły tylko w czterech z kilkudziesięciu tysięcy przetestowanych próbek. Ponieważ rozprawa nie zawiera opisu eksperymentów oznaczania aktywności, nie możemy określić jak ew. obecność jonów metali mogłaby wpływać na wyniki. Jeśli tylko nie naruszałoby to poufności informacji Firmy, to chętnie dowiedziałbym się bliższych szczegółów, gdyż rozbieżności pomiędzy wynikami oznaczeń biologicznych dla komercyjnie nabywanych związków, a resyntezy w własnych laboratoriach, faktycznie się zdarzają, a bardzo rzadko w pracach naukowych są opisywane i wyjaśniane.
- Skrót LLE w wykazie został rozwinięty jako „wydajność lipofilowa”, co nie jest najszcześniejszym tłumaczeniem „lipophilic ligand efficiency”. Jednak przy pierwszym pojawieniu się skrótu w tekście (str. 67) został on prawidłowo wyjaśniony jako „efektywność lipofilowa”. Podany został




również wzór, że  $LLE = (pIC_{50} - cLogP)$  i od tego miejsca, LLE występuje w tabelach obok wartości aktywności związków wyrażonej jako  $IC_{50}$  i jest dyskutowana podczas omawiania zależności struktura-aktywność. Jednak dopiero na stronie 83 znajdujemy wyjaśnienie, że: „Efektywność lipofilowa jest przydatnym sposobem ewaluacji ligandów o zróżnicowanej aktywności i lipofilowości. Najbardziej interesującymi kandydatami do rozwoju są jak najbardziej aktywne cząsteczki o niskiej lipofilowości, co przekłada się na wysokie wartości LLE.” Również dopiero tutaj znajdują się odnośniki do odpowiednich publikacji.

- W rozprawie nie znalazłem wzmianki o programie wykorzystanym do obliczenia  $cLogP$ . Szkoda też, że w tabelach z aktywnościami nie podano wartości  $cLogP$ .
- Str. 102 „W skrajnym przypadku **2.211** uzyskałem selektywnego antagonistę  $A_{1R}$ .” – w tabeli 2.7 (str. 100) wartości  $K_B$  dla  $A_{2A}R$  i  $A_{2B}R$  zadziwiająco się powtarzają – to sugeruje jakiś błąd (kopiowania?). Jeśli jednak są one poprawne, to czy na pewno można określić związek **2.211** jako selektywny do receptora  $A_1$  ( $K_B = 3$  nM) skoro w przypadku receptora  $A_{2A}$   $K_B = 19$  nM?
- Podpisy pod rysunkami kompleksów inhibitorów z CD73 powinny zawierać wyjaśnienia użytych kolorów i rodzajów oddziaływań.

Powyższe uwagi i komentarze w niczym nie umniejszają naukowych osiągnięć Doktoranta i mojej bardzo wysokiej oceny recenzowanej rozprawy. Co więcej, uważam że praca jest znakomitym potwierdzeniem zasadności wprowadzenia programu „Doktorat wdrożeniowy”. Praca wykonana w dobrze zorganizowanej i zarządzanej firmie, dysponującej nowoczesnym wyposażeniem oraz odpowiednimi środkami finansowymi, otwiera często możliwości niedostępne dla ośrodków akademickich. Dodatkowo, wdrożeniowy charakter, narzuca wyższe wymagania, jak też jest przyczyną utrudnień, jak np. porzucenie rozwoju interesującej serii związków „ze względów biznesowych” lub też z powodu opublikowania zgłoszenia patentowego przez konkurencję. Rozprawa jest przykładem prawdziwego wyścigu z czasem i z największymi firmami farmaceutycznymi. Jestem rozczarowany, że zasady przyznawania wyróżnień prac doktorskich nadawanych w dyscyplinie nauki chemiczne na UJ uniemożliwiają przyznanie nagrody Panu Mateuszowi, tylko dlatego, że nie posiada On udokumentowanego dorobku, tj. „minimum 4 publikacji z listy filadelfijskiej lub sumarycznego IF powyżej 10, prac związanych z rozprawą doktorską”, a jest „jedynie” współautorem dwóch międzynarodowych zgłoszeń patentowych, a związki które opracował posiadają znaczącą przewagę nad kandydatami klinicznymi i mogą stać się podstawą powstania nowego leku wspomagającego terapię nowotworów...

**Podsumowując, stwierdzam, że przedstawiona do recenzji praca doktorska spełnia wszystkie wymogi określone w Ustawie – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 r. poz. 85 z późn. zm.), w związku z czym wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauk Chemicznych Uniwersytetu Jagiellońskiego o przyjęcie pracy i dopuszczenie mgr Mateusza Świrskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

  
Andrzej Bojański