

Dr hab. n. farm. Beata Morak-Młodawska, prof. SUM

Sosnowiec, 12.01.2021

Katedra i Zakład Chemii Organicznej

Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu

ul. Jagiellońska 4, 41-200 Sosnowiec

bmlodawska@sum.edu.pl

tel. 32 364 16 04

**Recenzja rozprawy doktorskiej Pani mgr inż. Marzeny Wyskockiej-Gajda
zatytułowanej:**

**„Badania nad syntezą i działaniem potencjalnych, bioaktywowalnych
enzymatycznie środków kontrastowych do MRI opartych
na kompleksach żelaza(III)”**

**przedstawiona Radzie Dyscypliny Nauki Chemiczne
Politechniki Śląskiej w Gliwicach**

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska Pani mgr inż. Marzeny Wyskockiej-Gajda została przygotowana w Katedrze Chemii Organicznej, Bioorganicznej i Biotechnologii, Wydziału Chemii, Politechniki Śląskiej w Gliwicach, pod kierunkiem Pana dr hab. inż. Nikodema Kuźnika, prof. nadzw. PŚ, którego pasja naukowa od wielu lat koncentruje się wokół syntezy koordynacyjnych układów kompleksowych mogących nieść w sobie zastosowanie jako czynniki kontrastujące w technice rezonansu magnetycznego tkanek i organów żywego organizmu, dając możliwość wysokiej aplikacyjności.

Łączenie fragmentów farmakoforowych w nowych związkach organicznych należy do strategii obecnie powszechnie stosowanych w poszukiwaniu substancji syntetycznych o potencjalnej aktywności biologicznej. Opisane zatem przed Doktorantką nowe pochodne kompleksów żelaza(III) doskonale wpisują się w ten wysoce aktualny, zwłaszcza w chemii medycznej, trend badawczy.



Rozprawa doktorska Pani mgr inż. Marzeny Wyskockiej-Gajda została przygotowana w formie 185-stronicowej rozprawy doktorskiej zawierającej wprowadzenie w tematykę badawczą, przegląd literaturowy, opis przeprowadzonych prac eksperymentalnych omówionych w części badania własne, zwieńczonych podsumowaniem i wyciągnięciem cennych wniosków. Ujmujące jest podziękowanie z wiodącymi słowami Michaela Faradaya „*Work, finish, publish*”, które wskazuje, iż Doktorantka ma pełną świadomość trudnej pracy syntetycznej w interdyscyplinarnym zespole naukowców. Całość jest uzupełniona ogólną charakterystyką dorobku naukowego Doktorantki.

Materiał dysertacji przygotowany został w sposób przejrzysty i staranny, dobrze zostały uwypuklone uzyskane wyniki z uwzględnieniem zaproponowanych metod syntezy, dowodów strukturalnych, nowatorsko zaprojektowanych i otrzymanych związków oraz badań ich właściwości jako substancji kontrastujących jak i badań cytotoksyczności.

Rozprawę doktorską rozpoczyna krótki i bardzo przejrzysty napisany rozdział „*Wprowadzenie i cel pracy*” zawierający kwintesencję prowadzonych badań. Następnie Autorka przygotowała obszerny rozdział poświęcony przeglądowi literaturowemu, w którym na początku opisuje podstawy fizykochemiczne obrazowania magnetyczno-rezonansowego (MRI), rodzaje środków kontrastowych stosowanych w tej metodzie jak i ich mechanizm działania. Doktorantka przedstawiła stan wiedzy dotyczący gadolinowych kontrastów stosowanych w medycynie, ich działania uboczne, wskazuje potencjalne środki kontrastowe budowane na bazie żelaza(III) jak i zwraca uwagę na inteligentne, nowoczesne środki kontrastowe, co jednoznacznie wskazuje, która klasa związków jest w przeprowadzonych badaniach najważniejsza. Do przygotowania tej części rozprawy Doktorantka wykorzystała 125 pozycji literaturowych z 184 cytowanych, doceniając równocześnie wkład naukowy w tą dziedzinę badań zespołu Pana Promotora dr. hab. inż. Nikodema Kuźnika. Większość prac cytowanych przez Doktorantkę dotyczy ostatniego dwudziestolecia co jest wskazówką, iż realizowany temat wiąże się z nowoczesną tematyką badawczą. Niewielki niedosyt pozostawia jedynie brak odniesienia do najnowszego wydania Farmakopei Polskiej, która jest urzędowym kompendium produktów leczniczych.

Wyniki przeprowadzonych prac eksperymentalnych i ich omówienie Doktorantka opisała w rozdziale „*Badania własne*”. Zawiera on wprowadzenie związane z koncepcją i



zaprojektowaniem przeprowadzonych badań, a następnie kolejne cztery zasadnicze części. Najpierw została przedstawiona: synteza symetrycznych, dipodstawionych alkanodiaminy i pentadentatnych ligandów amino-fenolowych, dalej funkcjonalizacja pentadentatnych *N,O*-ligandów, tworzenie kompleksów Fe^{3+} z otrzymanymi *N,O*-ligandami oraz syntezy kompleksów z wybranymi sfunkcjonalizowanymi ligandami. Autorka ukazuje w tej części opracowane przez siebie procedury, wg których otrzymywała nowe związki chemiczne, a następnie ustaliła budowę chemiczną otrzymanych pochodnych biegle interpretując widma 1H , ^{13}C NMR, analizę rentgenostrukturalną pochodnych 3e, 3bb, 3ca oraz widma masowe HR MS. Świadczy to bardzo dobrze o technice pracy Doktorantki i jej doskonałym przygotowaniu warsztatowym. W dalszej części zostają przedstawione i omówione pomiary relaksacyjności otrzymanych kompleksów i proces bioaktywacji. W kolejnej części Autorka omawia pomiary fantomowe a w ostatnim fragmencie cytotoksyczność.

Należy zwrócić uwagę, iż wykonane pomiary fantomowe jak i cytotoksyczność zostały zrealizowane w ramach współpracy międzynarodowej z zespołem Pana prof. Kazuya Kikuchi z Uniwersytetu w Osace, w Japonii, co wysoce podnosi rangę wykonanych badań. Jest wiadome, iż rozdział „*Badania własne*” jest ściśle związany z rozdziałem „*Część eksperymentalna*”, w którym można odnaleźć wszystkie dokładne przepisy dotyczące syntezy, analizy strukturalnej i badań bioaktywowalnych, potencjalnych środków kontrastowych. Całość dysertacji została zwieńczona w rozdziale „*Podsumowanie i wnioski*”, w którym Autorka precyzuje starannie wnioski z wykonanych prac badawczych oraz potwierdza pozytywną weryfikację hipotezy badawczej. Na podstawie badań właściwości fizycznych tj. pomiarów relaksacji jak i obrazowania MRI można stwierdzić, że kompleksy żelaza(III) dorównują stosowanym w leczeniu kompleksom gadolinu. Dodatkowo uzyskane wyniki wskazują na możliwość zmiany tych właśnie właściwości fizycznych na skutek selektywnego działania enzymu. Można śmiało stwierdzić, iż uzyskane wyniki badawcze są nowatorskie i wysoce obiecujące. Jako recenzent bardzo doceniam ogrom pracy syntetycznej zrealizowany przez Doktorantkę w laboratorium chemii organicznej jak i umiejętność dokonywania żmudnych analiz strukturalnych. Przeprowadzone badania bardzo właściwie wpisują się w aktualną tendencję związaną z możliwościami diagnostycznymi wykorzystywanymi w chorobach cywilizacyjnych. Interesujące są także wyniki badań cytotoksyczności w stosunku do linii komórek nowotworowych szyjki macicy HeLa. W tym miejscu chciałabym dodać, iż



dobrze byłoby poznać toksyczność badanych związków wobec komórek prawidłowych nerki, wątroby czy też serca aby można było określić pełny panel cytotoksyczności.

Chciałabym tym samym zapytać, czy tego rodzaju badania są rozważane.

Podsumowując rozprawę doktorską przygotowaną przez Panią mgr inż. Marzenę Wyskocką-Gajda należy podkreślić, iż została ona napisana starannie, poprawnym językiem, a na pochwałę zasługują bardzo estetycznie przygotowane wzory struktur chemicznych. Z obowiązku recenzenta wspomnieć muszę o drobnych błędach edycyjnych i nieścisłościach w zapisie nazwy ^1H NMR w postaci ^1H -NMR. Wspomniane w tym miejscu drobne niedociągnięcia w niczym nie umniejszają wartości przedstawionej rozprawy, która w opinii recenzenta zasługuje na wysoką ocenę.

Całkowity dorobek naukowy Doktorantki, w którego skład wchodzi cztery prace oryginalne opublikowane w czasopismach o zasięgu ogólnosiwiatowym w latach 2015-2020 o sumarycznym **IF=17,246** oraz jedna praca przeglądowa zaprezentowana na łamach *Wiadomości Chemicznych*, uważam za bardzo dobry. Prace te już zostały zauważone w literaturze, co jest wysokim osiągnięciem jak na tak młodego naukowca. W swoim dorobku Pani mgr inż. Marzena Wyskocka-Gajda posiada również osiem komunikatów zjazdowych zaprezentowanych na zjazdach ogólnopolskich i międzynarodowych. Doktorantka odbyła także praktykę miesięczną w Centrum Onkologii Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie, oddział w Gliwicach, w Zakładzie Chemii Molekularnej co uważam, iż pozytywnie wpłynęło na jej rozwój badawczy. Należy podkreślić, iż Doktorantka była również stypendystką w latach 2012-2014 stypendium *DoktoRIS* - Program stypendialny na rzecz innowacyjnego Śląska współfinansowany przez Unię Europejską w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego.

Podsumowując stwierdzam, iż rozprawa doktorska Pani mgr inż. Marzeny Wyskockiej-Gajda, spełnia wszelkie wymagania ustawy (Ustawy o Tytule Naukowym i Stopniach Naukowych). Wnoszę zatem do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Chemiczne, Politechniki Śląskiej w Gliwicach o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Mając na uwadze oryginalność przedstawionych badań, ich aplikacyjność, multidyscyplinarny charakter jak i bardzo dobry dorobek naukowy Doktorantki uważam, iż rozprawa ta zasługuje na wyróżnienie, niemniej jednak analizując wymagania

dotyczące wyróżnień prac doktorskich aprobowane przez Radę Wydziału Chemicznego Politechniki Śląskiej, uchwała Nr 91/2016/2017 z dnia 22.03.2017, nie mogą tego ze względów formalnych uczynić.

Sosnowiec, dnia 12 stycznia 2021 r. Dr hab. n. farm. Beata Morak-Młodawska, prof. SUM

PROFESOR SUM BADAWCZO-DYDAKTYCZNY
Katedry i Zakładu Chemii Organicznej
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
Beata Morak-Młodawska
dr hab. n. farm.
Beata Morak-Młodawska prof. SUM