

dr hab. inż. Agnieszka Pladzyk, prof. PG
Katedra Chemii Nieorganicznej
Wydział Chemiczny
Politechnika Gdańska

Gdańsk, 28.08.2025 r.

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

mgr Katarzyny Chmur-Wozińskiej

„Struktura, właściwości fizykochemiczne oraz aktywność przeciwnowotworowa nowych polikarboksyłanowych związków koordynacyjnych oksowanadu(IV)”

Przedstawiona do recenzji praca doktorska Pani mgr Katarzyny Chmur-Wozińskiej została zrealizowana w Katedrze Chemii Ogólnej i Nieorganicznej Uniwersytetu Gdańskiego pod opieką Pana dr hab. Dariusza Wyrzykowskiego, prof. UG. Praca ma postać 70-stronnicowego komentarza do czterech artykułów naukowych z listy JCR oraz listy MEiN. Prace są spójne tematycznie i stanowią podstawę recenzowanej dysertacji.

Przedmiotem rozprawy doktorskiej była synteza, kompleksowa charakterystyka strukturalna oraz określenie właściwości fizykochemicznych nowych związków koordynacyjnych oksowanadu(IV) z wybranymi ligandami polikarboksyłowymi. Równocześnie podjęto badania nad ich aktywnością biologiczną wobec linii komórkowych nowotworów piersi, prostaty i kości. Poruszona tematyka badawcza jest nie tylko niezwykle istotna, ale również wysoce aktualna w kontekście współczesnej chemii medycznej. Dotychczasowe doniesienia naukowe jednoznacznie wskazują, że aktywność biologiczna związków opartych na jonach wanadu, na odpowiednim stopniu utlenienia jest w dużej mierze determinowana przez ich budowę oraz rodzaj i liczbę ligandów w sferze koordynacyjnej. W obliczu narastającej zachorowalności i umieralności na choroby nowotworowe, opracowanie skutecznego związku przeciwnowotworowego stanowi pilne wyzwanie badawcze. Wyniki uzyskane przez Doktorantkę, choć nie stanowią gotowego rozwiązania terapeutycznego, w istotny sposób pogłębiają naszą wiedzę w zakresie zależności pomiędzy strukturą badanych kompleksów wanadu a ich aktywnością biologiczną, wytyczając tym samym nowe kierunki dla przyszłych badań.

W ramach realizacji założonych celów pracy doktorskiej Pani mgr Katarzyna Chmur-Wozińska syntezowała osiem nowych jonowych kompleksów oksowanadu(IV). Związki te zawierały jednostki $[VO(NTA)(H_2O)]^-$, $[VO(acac)(oda)]^-$ oraz $[VO(acac)(tda)]^-$, w których przeciwjonami były wybrane sprotonowane ligandy N-heterocykliczne, takie jak akrydyna, chinolina, izochinolina, 4,4'-dimetoksy-2,2'-bipirydyna czy 1,10-fenantrolina. Struktury i właściwości fizykochemiczne otrzymanych związków, zarówno w fazie stałej, jak i w roztworze, zostały wszechstronnie scharakteryzowane z wykorzystaniem szeregu zaawansowanych technik analitycznych, obejmujących spektroskopię UV-Vis i IR, dyfrakcję rentgenowską (XRD) oraz spektrometrię mas z jonizacją electrospray. Ponadto, stabilność tych kompleksów w roztworach wodnych określona została na podstawie przeprowadzonych pomiarów potencjometrycznych. Aktywność biologiczna zsyntetyzowanych soli została przebadana względem wybranych linii komórkowych, w tym komórek nowotworowych piersi, prostaty i kości, a także komórek

prawidłowych nerek i osteoblastów, co umożliwiło wstępną ocenę ich selektywności cytotoksycznej. Zakres oraz zastosowana metodologia przeprowadzonych badań są w pełni prawidłowe i celowe. Uzyskane wyniki stanowią istotny wkład w rozwój chemii bioorganometalicznej i zostały udokumentowane w formie trzech oryginalnych artykułów naukowych, opublikowanych w renomowanych czasopismach z listy JCR w latach 2024 i 2025, oraz w postaci manuskryptu gotowego do recenzji, zamieszczonego w Aneksie do komentarza Doktorantki. Publikacje te, w których Doktorantka jest pierwszym autorem, osiągnęły łączny współczynnik Impact Factor na poziomie 10,5 oraz sumę 380 punktów zgodnie z wykazem MNiSW obowiązującym w roku ich publikacji, co jednoznacznie świadczy o jakości naukowej uzyskanych rezultatów i ich znaczeniu.

Cały dorobek mgr Katarzyny Chmur-Wozińskiej jest znaczący i zawiera publikacje z listy JCR (8), a także liczne doniesienia konferencyjne, zarówno w formie komunikatów ustnych wygłoszonych na konferencjach krajowych (12) i międzynarodowych (1), bądź prezentowanych w postaci posterów (9 krajowe i 2 międzynarodowe). Warto podkreślić, że Doktorantka regularnie pozyskiwała finansowanie na prowadzone badania z programu *Projekty Badań Młodych Naukowców*, służących rozwojowi młodych naukowców oraz doktorantów na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego (lata 2022-2024). Doktorantka rozwijała też swoje umiejętności organizacyjne, biorąc udział w organizowaniu konferencji *Chemia-Biznes-Środowisko* (edycje 2018, 2019 i 2025) czy też pełniąc funkcję Prezesa Naukowego Koła Chemików UG w latach 2018-2020. Całościowy dorobek Pani mgr Katarzyny Chmur-Wozińskiej wskazuje zatem na ukształtowanego pracownika uczelni.

Komentarz do rozprawy doktorskiej został napisany w języku polskim i zachowuje standardowy układ prac naukowych. Materiał, liczący 70 stron, jest przejrzysto podzielony na następujące rozdziały: Spis treści, Wykaz prac naukowych wchodzących w skład rozprawy, Wykaz ważniejszych oznaczeń i skrótów, Wstęp teoretyczny, Cel pracy, Część doświadczalna, Wyniki badań, Podsumowanie oraz Spis bibliograficzny, które obejmuje 90 pozycji z lat 1996-2025. Całość dopełniają streszczenie w języku polskim i angielskim oraz Spis osiągnięć naukowych Doktorantki, a także Aneks zawierający publikacje stanowiące osiągnięcie naukowe Doktorantki w ramach prezentowanej rozprawy razem z niezbędnymi oświadczeniami współautorów, które w sposób jednoznaczny potwierdzają istotny wkład Doktorantki w powstanie tych prac. Pod względem formalnym komentarz ma formę czytelną i estetyczną, język opracowania jest poprawny, a zastosowane nazewnictwo specjalistyczne i chemiczne jest zgodne z obowiązującymi wymogami.

Wstęp teoretyczny, obejmujący 22 strony i prezentuje aktualny stan wiedzy na temat biologicznej aktywności związków wanadu. Większość przywołanej literatury stanowią publikacje z ostatniego dziesięciolecia, co świadczy o poprawnym rozeznaniu Doktorantki w najnowszych doniesieniach naukowych i zapewnia aktualności przedstawionego przeglądu, dotyczącego właściwości przeciwnowotworowych kompleksów wanadu na +4 i +5 stopniu utlenienia. Doktorantka poszerza tę perspektywę, wskazując na inne, istotne właściwości biologiczne omawianych związków, takie jak działanie przeciwwirusowe, przeciwpasożytnicze, przeciwgrybicze i antybakteryjne, a także ich potencjalne zastosowanie w immunoterapii oraz leczeniu chorób układu krążenia i cukrzycy.

Jednym z przytaczanych wyjaśnień wielokierunkowej aktywności tych związków jest podobieństwo jonów oksowanadu(IV) do reszt fosforanowych, co umożliwia im konkurencyjne hamowanie kluczowych procesów metabolicznych zależnych od fosforanów. Doktorantka słusznie jednak zaznacza, że pomimo intensywnych badań, pełny mechanizm działania tych związków nie

został jeszcze ostatecznie wyjaśniony. Wyniki wyraźnie wskazują na ścisły związek między budową związku, zwłaszcza obecnością ligandów zawierających układy aromatyczne, a jego aktywnością biologiczną. Ten fakt jest szczególnie interesujący, zwłaszcza że, jak Doktorantka wskazuje (str. 53), stoi w kontrze do uzyskanych przez Nią wyników.

Przedstawiony przegląd literatury stanowi zatem mocne i merytoryczne uzasadnienie dla podjęcia badań własnych. Bazując na wskazanych zależnościach struktura-aktywność, głównym celem pracy doktorskiej stało się otrzymanie stabilnych kompleksów oksowanadu(IV) z wybranymi kwasami: nitrylotrioctowym, diglikolowym i tiodioctowym oraz ligandami N-heterocyklicznymi, a także kompleksowa ocena ich właściwości fizykochemicznych i przeciwnowotworowych na wybranych liniach komórkowych.

Opis części doświadczalnej, mimo zwięzłości, jest treściwy i rzeczowy. Zaplanowane przez Doktorantkę syntezy charakteryzują się prostotą i efektywnością, pozwalając na otrzymanie zaplanowanych układów kompleksowych z bardzo dobrą wydajnością, co ma kluczowe znaczenie dla powtarzalności badań na tym etapie. Jako substrat wyjściowy do wszystkich syntez posłużył kompleks $\text{VO}(\text{acac})_2$. W pierwszym etapie poddano go reakcji z odpowiednim kwasem (H_3nta , H_2oda lub H_2tda), co pozwoliło na uzyskanie trwałych prekursorów zawierających jon wanadu na +4 stopniu utlenienia. Następnie, prekursory te poddano reakcji z odpowiednio dobranymi ligandami N-heterocyklicznymi, co ostatecznie prowadziło do powstania docelowych związków kompleksowych. Warto podkreślić ważny aspekt metodologii – wszystkie syntezy zostały przeprowadzone w środowisku wodnym, co stanowi istotną zaletę opracowanej procedury. Reagenty były dozowane w równomolowych stosunkach, a przebieg reakcji był łatwy do monitorowania.

Z całości przedstawionego materiału wynika, że projekt badawczy mgr Katarzyny Chmur-Woźnińskiej był przemyślany, starannie zaplanowany i konsekwentnie realizowany. Prace rozpoczęto od syntezy dwóch nowych kompleksów wanadu(IV) z kationami chinolinowym i akrydynowym, które otrzymano w postaci monokryształów nadających się do badań rentgenostrukturalnych. Badania aktywności biologicznej tych związków wobec linii komórkowych raka prostaty (PC3) i piersi (MCF-7) ujawniły istotną zależność pomiędzy strukturą kationu, liczbą i układem pierścieni aromatycznych, a skutecznością przeciwnowotworową, przy czym najwyższą aktywność wykazał związek z kationem 1,10-fenantrolinowym. Brak selektywności wobec komórek nowotworowych zaobserwowany na tym etapie, stał się impulsem do modyfikacji dalszej pracy - Doktorantka zaprojektowała i otrzymała kolejne serie związków, zawierające anion $[\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})]^-$ z różnymi kationami N-heterocyklicznymi. Nowe układy wykazały zmieniony profil biologiczny – aktywność wobec komórek kostniakomięsaka (MG-63) i prawidłowych osteoblastów (hFOB 1.19), przy ograniczonej skuteczności wobec wcześniej testowanych linii nowotworowych. Badania sugerują, że związki efektywnie wnikają do wnętrza komórek, gdzie mogą ulegać redukcji do form wanadu(III), które są biologicznie bardzo aktywne.

Kolejnym, zaawansowanym etapem badań była synteza i charakterystyka trzech nowych heteroligandowych kompleksów z anionem $[\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})]^-$ zawierających sprotonowaną chinolinę, izochinolinę lub akrydynę. Dla wszystkich związków określono pełną strukturę krystalograficzną oraz przeprowadzono wszechstronną charakterystykę fizykochemiczną w fazie stałej i w roztworze. Cennymi elementami pracy była współpraca z teoretykami, która pozwoliła na powiązanie zaobserwowanej aktywności biologicznej ze strukturą elektronową i konformacyjną badanych układów dzięki zastosowaniu obliczeń metodą DFT. Ważnym było też określenie trwałości tych związków w roztworach w szerokim zakresie pH, które wskazują, że w roztworach

wodnych $[\text{VO}(\text{acac})(\text{Hoda})]$ i $[\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})]^-$, współistnieją w równowadze, w przeciwieństwie do anionu $[\text{VO}(\text{nta})(\text{H}_2\text{O})]^-$, który ulega hydrolizie.

Ostatnia praca Doktorantki skupiała się na syntezie związków opartych na $[\text{VO}(\text{acac})(\text{tda})]^-$, zawierających sprotonowaną chinolinę lub akrydynę, oraz na ocenie ich cytotoksyczności wobec agresywnych komórek raka piersi (MDA-MB-231 i MCF-7). Kluczowym aspektem było również przeprowadzenie analizy porównawczej właściwości fizykochemicznych uzyskanych soli. Przeprowadzone badania kierują uwagę na ważne kwestie. Po pierwsze, wyniki wskazują na znaczący potencjał terapeutyczny otrzymanych związków. Po drugie, ujawniły, że zamiana aksjalnego atomu tlenu w ligandzie oda na atom siarki w ligandzie tda prowadzi do istotnej zmiany rozkładu gęstości elektronowej w anionie $[\text{VO}(\text{acac})(\text{tda})]^-$. Ta cenna obserwacja może stanowić podstawę do planowania dalszych badań, mających na celu precyzyjne określenie mechanizmu działania oraz selektywności badanych układów, co jest niezbędne do pełnej oceny ich potencjału aplikacyjnego. W mojej opinii, te zagadnienia stanowią naturalny i obiecujący kierunek dalszej kariery naukowej Doktorantki.

Komentarz autorski jest zwięzły, stąd moje uwagi są ograniczone. Poniżej zamieszczam te, które zwróciły moją uwagę, a także pytania uzupełniające.

- "str. 13 – brakuje cytowania przy zamieszczonej informacji w zdaniu „Kompleks wanadu i naproksenu spowalniał adhezję i rozprzestrzenianie się komórek.”
- str. 17 i 18 – uwaga edytorska dotycząca zbyt grubych linii nawiasów we wzorach strukturalnych prezentowanych związków kompleksowych,
- str. 33 - W początkowej części opisu Doktorantka stwierdza, że na sposób koordynacji jonu VO^{2+} wpływa rodzaj zastosowanego przeciwjonu, jednak jako przykłady podaje nie tylko jony (np. NH_4^+ , Eu^{3+}), lecz także związki niejonowe, takie jak akrydyna czy cholina. Należy zauważyć, że w dalszej części pracy terminologia jest stosowana już poprawnie, co wskazuje, iż powyższa nieścisłość jest raczej rezultatem chwilowego przeoczenia lub skrótu myślowego niż braku zrozumienia omawianych pojęć;
- str.34 – pod Rysunkiem 1 zamieszczony jest błędny opis,
- str. 38 – Tabela 5 zawiera niepoprawne czcionki w zapisie grup przestrzennych przedstawionych związków kompleksowych, na stronie sąsiedniej obecne są identyczne błędy,
- str. 39 – w moim odczuciu zapisu „atomem wodoru grupy NH^+ kationu” jest niepoprawny,
- str. 40 – małe potknięcia edytorskie w pierwszym akapicie;
- str. 43 – Doktorantka pisze o trzech izomerach $[\text{VO}(\text{acac})(\text{oda})]^-$ - myślę, że warto byłoby zamieścić ich wzory, aby móc w pełni przeanalizować parametry termodynamiczne i charakter wiązań chemicznych
- str. 49 – w Tabeli 8 – określenie efektu jako „słabszy” w porównaniu do substancji wzorcowej jest sformułowaniem nieprecyzyjnym. Brakuje tu konkretnych, ilościowych danych, które pozwoliłyby na obiektywną ocenę skali zaobserwowanego zjawiska. Tym samym, wartość poznawcza takiego stwierdzenia jest ograniczona.
- Co więcej, na tej samej stronie Doktorantka trafnie zauważa, że „zarówno liczba, jak i sposób aranżacji pierścieni aromatycznych w strukturze kationu mogą wpływać na toksyczność związku”. Obserwacja ta jest niezwykle cenna i wskazuje na kluczowy kierunek analizy. W związku z powyższym, niezbędne wydaje się jej rozwinięcie. Proszę zatem o doprecyzowanie w jaki dokładnie sposób te czynniki strukturalne modyfikują aktywność? Czy możliwe jest wskazanie konkretnych cech strukturalnych, jak np. wielkość kationu,

moment dipolowy, hydrofobowość, które korelują z zaobserwowanymi zmianami w toksyczności?

- Wyniki badań sugerują znaczący potencjał terapeutyczny otrzymanych związków. Proszę omówić, jakie dalsze kroki badawcze są planowane lub rekomendowane, aby przenieść te wstępne obserwacje bliżej zastosowań klinicznych, na przykład w kontekście badań *in vivo* lub mechanizmów oporności komórek nowotworowych.
- W ostatniej pracy zamieszczona o istotnej zmianie rozkładu gęstości elektronowej po zamianie atomu tlenu na atom siarki. Jakie konkretne hipotezy można wysunąć na temat tego, w jaki sposób ta zmiana na poziomie molekularnym może wpływać na aktywność biologiczną i selektywność badanych kompleksów? Czy planowane są badania obliczeniowe lub spektroskopowe, aby dogłębnie zbadać te zjawiska?

Pragnę jeszcze raz podkreślić, że Pani mgr Katarzyna Chmur-Wozińska podjęła się bardzo ważnego problemu badawczego, a wyniki uzyskane stanowią nowy i wartościowy materiał poszerzający wiedzę w zakresie zależności potencjału biologicznego związków kompleksowych oksowanadu(IV) od struktury tych układów.

Podsumowując, stwierdzam, że postawiony przez Panią mgr Katarzynę Chmur-Wozińską cel pracy został osiągnięty, a przedstawiony mi do recenzji komentarz do rozprawy doktorskiej pt. *„Struktura, właściwości fizykochemiczne oraz aktywność przeciwnowotworowa nowych polikarboksylanowych związków koordynacyjnych oksowanadu(IV)”* spełnia wymogi formalne i zwyczajowe stawiane pracom doktorskim, określone Ustawą z dnia 20 lipca 2018 – Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (Dz. U. z 2018, poz. 1668 z późn. zm.). Jednocześnie wnoszę do Rady Dyscypliny Nauki Chemiczne Uniwersytetu Gdańskiego wniosek o dopuszczenie Pani mgr Katarzyny Chmur-Wozińskiej do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki chemiczne.

