



UMCS
INSTYTUT NAUK CHEMICZNYCH

UNIwersytet MARII CURIE-SKŁODOWSKIEJ W LUBLINIE

WYDZIAŁ CHEMII, INSTYTUT NAUK CHEMICZNYCH

Dr hab. Renata Łyszczek, prof. UMCS

Lublin, dnia 8.09.2025 r.

Katedra Chemii Ogólnej, Koordynacyjnej i Krystalografii

Instytut Nauk Chemicznych

Wydział Chemii

Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie

Recenzja

rozprawy doktorskiej mgr Katarzyny Chmur-Wozińskiej

**pt. „Struktura, właściwości fizykochemiczne oraz aktywność przeciwnowotworowa
nowych polikarboksylianowych związków koordynacyjnych oksowanadu(IV)”**

Przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska Pani mgr Katarzyny Chmur-Wozińskiej została wykonana w Katedrze Chemii Ogólnej i Nieorganicznej na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego pod kierunkiem dr hab. Dariusza Wyrzykowskiego, prof. UG.

Jednym z kluczowych wyzwań współczesnej chemii jest poszukiwanie związków chemicznych o potencjale przeciwnowotworowym, które wyróżniają się wysoką selektywnością działania przy jednocześnie niskiej toksyczności. Związki kompleksowe metali przejściowych stanowią doskonałą platformę do projektowania i otrzymywania takich związków, ze względu na różnorodność centr metalicznych oraz ligandów, które wpływają na finalne właściwości otrzymanych połączeń koordynacyjnych. Odpowiedni dobór bloków budulcowych umożliwia modelowanie związków o zadanych cechach strukturalnych, które decydują o aktywności biologicznej.

Podjęta przez Doktorantkę tematyka badań, obejmująca polikarboksylianowe związki kompleksowe oksowanadu(IV) w kontekście ich potencjalnej aktywności



przeciwnowotworowej, jest nie tylko w pełni uzasadniona, ale również niezwykle wartościowa z naukowego punktu widzenia. Chciałam podkreślić trafność i wagę podjętej przez Doktorantkę tematyki badawczej, która wpisuje się w aktualne trendy chemii medycznej i koordynacyjnej, a zarazem przyczynia się do racjonalnego projektowania nowej generacji leków antynowotworowych.

Rozprawa doktorska Pani mgr Katarzyny Chmur-Wozińskiej została przygotowana w formie spójnego cyklu czterech oryginalnych artykułów naukowych, z których trzy zostały opublikowane w renomowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym takich jak: *Molecules*, *Polyhedron* oraz *Chemistry-A European Journal* o łącznym współczynniku oddziaływania $IF=10,5$ i sumarycznych punktach ministerialnych $MNiSW=380$. Wkład Doktorantki w załączonych pracach został jasno określony na podstawie oświadczeń wszystkich autorów. Warto podkreślić, że w artykule opublikowanym w *Chemistry-A European Journal*, Doktorantka jest także autorem korespondencyjnym. Publikacje naukowe będące podstawą rozprawy doktorskiej został poprzedzony autoreferatem liczącym 69 stron, obejmującym pięć rozdziałów (wstęp teoretyczny, cel pracy, część doświadczalna, wyniki badań i podsumowanie), spisem bibliografii, streszczeniem w języku polskim i angielskim, oraz spisem osiągnięć naukowych. Załączone artykuły naukowe będące przedmiotem rozprawy doktorskiej zostały uzupełnione bardzo obszernymi materiałami dodatkowymi, które pozwoliły na pełne i rzetelne udokumentowanie zakresu oraz przebiegu prowadzonych badań.

Rozprawa doktorska rozpoczyna się wykazem prac wchodzących w skład dysertacji a następnie została opatrzona spisem oznaczeń i skrótów stosowanych w pracy. Pierwszy rozdział rozprawy ma charakter wprowadzający i obejmuje przegląd teoretyczny, w którym Doktorantka w sposób klarowny przedstawiła zagadnienia stanowiące podstawę podjętych problemów badawczych. Doktorantka scharakteryzowała wanad uwzględniając jego występowanie w środowisku naturalnym, metabolizm związków wanadu w organizmach żywych a także ich toksyczność. Kolejne treści dotyczą zastosowania związków wanadu w medycynie ze szczególnym uwzględnieniem ich właściwości przeciwcukrzycowych i przeciwnowotworowych. W kontekście tematyki rozprawy doktorskiej, Doktorantka szczegółowo opisała aktualny stan badań naukowych dotyczących wykorzystania związków wanadu w terapii nowotworów. Na szczególną uwagę zasługuje forma prezentacji tj.



zamieszczone tabele, w których Doktorantka umieściła dostępne informacje literaturowe dotyczące badanych związków kompleksowych oksowanadu(IV) wraz z ich wzorami strukturalnymi oraz wyniki badań aktywności cytotoksycznej względem różnych nowotworowych linii komórkowych. Doktorantka omówiła także proponowane mechanizmy aktywności biologicznej związków wanadu i przeprowadziła analizę wykorzystania związków kompleksowych wanadu, jako nowatorskiego kierunku w projektowaniu leków, kładąc nacisk na wpływ cech strukturalnych na aktywność biologiczną tych połączeń. W zakończeniu części teoretycznej, Doktorantka przedstawiła trudności w prowadzeniu badań dotyczących aktywności biologicznych związków wanadu a w szczególności połączeń kompleksowych, wskazując na liczne czynniki związane z właściwościami chemicznymi tych związków jak też czynnikami zewnętrznymi, które należy uwzględnić w finalnej interpretacji otrzymanych danych. Starannie opracowana część teoretyczna stanowi przemyślane i merytorycznie spójne wprowadzenie do tematyki rozprawy, jednocześnie dostarczając logicznego uzasadnienia dla sformułowanego celu pracy, którym było określenie struktury i właściwości nowych związków kompleksowych opartych o oksowanad(IV) oraz wybrane ligandy polikarboksylanowe oraz określenie ich aktywności biologicznej na linie komórkowe nowotworów piersi, prostaty i kości. Tak sformułowany cel pracy obejmował trzy główne obszary badań, z których pierwszy dotyczył zaprojektowania i syntezy związków oksowanadu(IV) z ligandami karboksylanowymi takimi jak: nitrylotrioctan, diglikolan oraz tiodioctan oraz heterocyklicznymi związkami organicznymi takimi jak: akrydyna, chinolina, izochinolina oraz 4,4'-dimetoksy-2,2'-bipirydyna, jako przeciwwjonami anionowych połączeń kompleksowych. Drugi zakres badań obejmował charakterystykę strukturalną i fizykochemiczną otrzymanych związków w fazie stałej jak również w roztworze. Ostatni etap badań dotyczył badań aktywności biologicznej otrzymanych związków wanadu względem linii komórek nowotworowych (MCF-7, MDA-MB-231, PC3, MG-63) oraz prawidłowych (HEK-293, hFOB). Otrzymane związki zostały charakteryzowane takimi metodami badawczymi jak: analiza elementarna, spektroskopia w podczerwieni, spektroskopia UV-Vis, rentgenowska analiza strukturalna monokryształów, pomiary potencjometryczne, spektroskopia mas oraz obliczenia teoretyczne. Obszerne badania biologiczne zostały przeprowadzone w Pracowni Sensybilizatorów Biologicznych



Katedry Chemii Fizycznej Uniwersytetu Gdańskiego oraz w Katedrze i Zakładzie Patofizjologii Farmaceutycznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Doktorantka otrzymała 8 soli kompleksowych złożonych z anionowych jonów kompleksowych, w których sfera koordynacyjna wanadu(IV) w 3 związkach zawierała ligand oksydo, anion karboksylanowy (nitrylotrioctanowy) oraz jeden akwa ligand. W pozostałych 5 związkach, otoczenie koordynacyjne atomu centralnego zostało wysyczone przez ligandy: oksydo, karboksylanowy (diglikolanowy lub tiodioctanowy) oraz acetyloacetonianowy. W zewnętrznej sferze koordynacyjnej znajdowały się kationowe formy N-heterocyklicznych związków organicznych zawierających jeden atom azotu oraz cząsteczki wody (5 związków). Odpowiedni dobór heterocyklicznego związku, umożliwił Doktorantce otrzymanie monomerycznych anionowych związków kompleksowych. We wszystkich badanych kompleksach, atomy centralne wykazywały zniekształcone oktaedryczne otoczenie koordynacyjne a ligandy oda i tda przyjmowały konformację *fac*. W fazie stałej stabilizacja struktur krystalicznych badanych związków następowała głównie poprzez wiązania wodorowe. Na szczególne podkreślenie zasługuje fakt, że Doktorantka prowadziła także badania mające na celu określenie trwałości jonów kompleksowych w roztworach wodnych oraz identyfikację i rozkład form kompleksów w zależności od pH roztworów wodnych, które zostały wyznaczone dla kompleksów zawierających ligandy tiodioctanowe oraz diglikolanowe. Doktorantka wykazała, że heteroligandowe aniony kompleksowe $[VO(acac)(tda)]^-$ oraz $[VO(acac)(oda)]^-$ są trwałe w szerokim zakresie pH w odróżnieniu do anionu $[VO(nta)(H_2O)]^-$, który hydrolizuje w roztworze wodnym o pH powyżej 5. Przeprowadzone obliczenia teoretyczne okazały się być zgodne z eksperymentalnymi badaniami potencjometrycznymi i pozwoliły na określenie charakteru wiązań metal-atom donorowy liganda.

Zsyntezowane przez Doktorantkę związki kompleksowe oksowanadu(IV) zostały przebadane pod względem aktywności antynowotworowej. Sprawdzone działanie kompleksów na bazie liganda nitrylotrioctanowego na linii komórkowej: MCF-7, PC3 oraz HaCaT. Działanie tych związków było uzależnione od zastosowanego stężenia związku kompleksowego a największą aktywność przeciwnowotworową zaobserwowano względem komórek raka prostaty. Heteroligandowe kompleksy w oparciu o ligand diglikolanowy wykazywały działanie cytotoksyczne względem linii komórkowych raka piersi (MCF-7 oraz



MDA-MB-231) jak również nienowotworowe linie komórkowe nerek (HEK-293), które także było zależne od stężenia kompleksu, przy czym ich skuteczność była niższa niż doksorubicyny. Siedem związków kompleksowych było badanych pod kątem aktywności antynowotworowej wobec nowotworu kości (MG-63) oraz prawidłowych ludzkich komórek (hFOB). Podobnie jak poprzednio skuteczność tych związków była uzależniona od stężenia anionowych kompleksów. Niektóre kompleksy wykazywały także większą selektywność niż cisplatyna dla linii MG-63. W odniesieniu do przeprowadzonych badań nad aktywnością przeciwnowotworową, Doktorantka dokonała porównania aktywności antynowotworowej otrzymanych jak również wcześniej opisanych w literaturze związków kompleksowych starając się znaleźć korelacje między strukturą soli kompleksowych a ich aktywnością biologiczną a w szczególności określić wpływ struktury przeciwjonów na te aktywności. Autoreferat zamyka bibliografia liczącą 90 starannie dobranych i aktualnych pozycji literaturowych.

W podsumowaniu mogę stwierdzić, że część teoretyczna jak też omówione wyniki badań własnych zostały bardzo dobrze opracowane pod względem merytorycznym i graficznym. Rozprawa doktorska Pani mgr Chmur-Wozińskiej prezentuje wysoką wartość naukową i posiada znaczny potencjał aplikacyjny. Na szczególne uznanie zasługuje kompleksowy charakter przeprowadzonych badań oraz nowatorskie ujęcie problematyki, które pozwoliło w sposób rzetelny i przekonujący wykazać zależność między strukturą a aktywnością przeciwnowotworową otrzymanych związków oksowanadu(IV). Liczne tabele zamieszczone w pracy umożliwiają przejrzyste ukazanie korelacji między strukturą związków a ich aktywnością biologiczną, co jednoznacznie podkreśla istotną rolę chemii koordynacyjnej w racjonalnym projektowaniu nowych leków, w tym nowej generacji leków przeciwnowotworowych opartych na wanadzie. Praca została znakomicie zaplanowana i metodycznie zrealizowana, stanowiąc istotny wkład w rozwój badań nad nowymi związkami o potencjale terapeutycznym.

Lektura recenzowanej rozprawy doktorskiej nasunęła mi pytania, na które prosiłabym Doktorantkę o odniesienie się w trakcie obrony doktorskiej:

1) Trzy artykuły naukowe, na których opiera się rozprawa doktorska przeszły już gruntowny proces recenzji i były poddane ocenie. Czwarta praca została bardzo rzetelnie przygotowana a liczne rysunki obrazujące wyniki badań biologicznych zawierają



porównanie analizowanych heteroligandowych związków kompleksowych oksowanadu(IV) z cisplatyną, jako odnośnikiem oraz chinoliną i akrydyną. Moje pytanie brzmi, czy w wykonanych badaniach uwzględniono fakt, że w stosowanych solach kompleksowych związki te były w formie sprotonowanej i czy ten czynnik w ogóle może mieć jakieś znaczenie?

2) W syntezie związków kompleksowych z ligandami polikarboksyłanowymi Doktorantka stosowała ten sam prekursor jonów oksowanadowych(IV) tj. $\text{VO}(\text{acac})_2$. Czy Doktorantka podejmowała próby syntezy z wykorzystaniem innych związków wyjściowych wanadu(IV) i czy miałyby one istotny wpływ na strukturę uzyskanych połączeń i aktywność przeciwnowotworową? I jako kontynuację pytania, czy były stosowane inne metody otrzymywania związków (np. solwotermalne), które często wpływają na końcową strukturę otrzymywanych związków.

3) Czy na podstawie zgromadzonej wiedzy i dużego doświadczenia, przewiduje Pani, iż związki wanadu będą w przyszłości stosowane w terapiach antynowotworowych?

W zakończeniu recenzji, mogę stwierdzić, iż Doktorantka legitymuje się ona imponującym dorobkiem naukowym. Oprócz 4 publikacji wchodzących w skład recenzowanej pracy doktorskiej jest ona również współautorką 5 innych publikacji naukowych z listy filadelfijskiej a także autorką rozdziału w monografii, który stanowi świetne wprowadzenie teoretyczne w tematykę związaną z wanadem. Ponadto, Doktorantka prezentowała wyniki badań w formie aż 13 komunikatów ustnych oraz 11 posterów na konferencjach krajowych i międzynarodowych. Doktorantka prowadziła także trzy Projekty Badań dla Młodych Naukowców w latach 2022-2024. Na uwagę zasługuje zaangażowanie Doktorantki w działalność organizacyjną na rzecz Uniwersytetu Gdańskiego, która obejmuje m.in. organizację Konferencji Chemia-Biznes-Środowisko w kilku edycjach, organizację Dni Otwartych Wydziału Chemii w pięciu edycjach, prowadzenie warsztatów chemicznych w ramach projektu Zdolni z Pomorza 2.0 czy też działalność w Naukowym Kole Chemików UG.

W podsumowaniu, w oparciu o lekturę autoreferatu i dołączonych prac naukowych jak również analizę całkowitego dorobku naukowego mogę potwierdzić doskonałe merytoryczne przygotowanie Pani mgr Katarzyny Chmur-Wozińskiej, a także umiejętność



samodzielnego prowadzenia badań naukowych. Rozprawa doktorska stanowi nowość naukową w zakresie poszukiwania nowych, skutecznych i selektywnych związków o aktywności przeciwnowotworowej na bazie oksowanadu(IV). Podjęte przez Doktorantkę oryginalne badania mają charakter interdyscyplinarny i ukazują znaczenie chemii koordynacyjnej w projektowaniu nowych związków o szerokim spektrum aktywności biologicznych w tym antynowotworowych.

Rozprawa doktorska Pani mgr Katarzyny Chmur-Woźnińskiej pt. „Struktura, właściwości fizykochemiczne oraz aktywność przeciwnowotworowa nowych polikarboksyłanowych związków koordynacyjnych oksowanadu(IV)” spełnia wymagania ustawowe stawiane rozprawom doktorskim w sprawie nadania stopnia doktora wg Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r., poz. 1668 z późn. zm.). Na tej podstawie przedkładam Radzie Dyscypliny Nauki Chemiczne Uniwersytetu Gdańskiego o dopuszczenie Pani mgr Katarzyny Chmur-Woźnińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Zgodnie z regulaminem wyróżniania rozpraw doktorskich przez Radę Dyscypliny Nauki Chemiczne Uniwersytetu Gdańskiego, wnoszę o wyróżnienie rozprawy doktorskiej Pani mgr Katarzyny Chmur-Woźnińskiej. Podstawą tego wniosku jest uzyskanie wyników badań cechujących się wybitnymi walorami poznawczymi opublikowanymi w formie trzech oryginalnych artykułów naukowych w czasopismach o odpowiedniej klasyfikacji, które przyczyniają się do rozwoju wiedzy w zakresie projektowania i otrzymywania nowej generacji związków kompleksowych o działaniu antynowotworowym bazujących na jonach oksowanadu(IV) i ligandach polikarboksyłanowych.

