

**WYDZIAŁ CHEMII**

prof. dr hab. Łukasz JOHN
Kierownik Zespołu Chemii Biomateriałów
Zakład Technologii Chemicznej
ul. F. Joliot-Curie 14
50-383 Wrocław
e-mail: lukasz.john@uwr.edu.pl

Wrocław, 11.10.2024 r.

RECENZJA

**rozprawy doktorskiej Pani mgr Aleksandry Ciesielskiej
pt. „Synteza, właściwości fizykochemiczne pochodnych sulfonamidowych: ocena
oddziaływania z trójwartościowymi jonami metali oraz DNA, właściwości przeciwutleniające i
cytotoksyczność”**

Rozprawa doktorska mgr Aleksandry Ciesielskiej, przygotowana pod opieką Pana prof. dr. hab. Mariusza Makowskiego oraz promotorki pomocniczej Pani dr Sandry Brzeskiej, w Katedrze Chemii Bionieorganicznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego, znakomicie odzwierciedla interdyscyplinarny charakter badań zgodnych z głównymi kierunkami naukowymi tej jednostki. Prof. Mariusz Makowski jest uznanym autorytetem w dziedzinie chemii bionieorganicznej, strukturalnej, analitycznej i teoretycznej, co czyni Jego opiekę nad pracą doktorską Kandydatki szczególnie wartościową.

Rozprawa doktorska mgr Aleksandry Ciesielskiej wpisuje się w aktualne, kluczowe wyzwania medycyny, jakimi są zjawisko lekooporności i walka z chorobami nowotworowymi. Współczesne badania nad nowymi farmaceutykami, mające na celu rozszerzenie spektrum ich działania, są niezwykle istotne w kontekście poszukiwania skuteczniejszych terapii. Praca mgr Ciesielskiej koncentruje się na modyfikacji sulfonamidów, powszechnie stosowanych związków o działaniu przeciwbakteryjnym, w celu zwiększenia ich aktywności biologicznej oraz możliwości interakcji z istotnymi jonami metali, takimi jak Ru(III) i Rh(III). Przeprowadzone badania, dotyczące właściwości elektrochemicznych, kwasowo-zasadowych i cytotoksycznych, stanowią cenny wkład w rozwój tej grupy związków. Dodatkowo, analiza oddziaływań z helisą DNA oraz ocena właściwości przeciwutleniających umożliwiają wszechstronną ocenę potencjalnych właściwości terapeutycznych badanych pochodnych sulfonamidowych. Praca ta stanowi interesujący wstęp do dalszych badań i projektowania innowacyjnych struktur o wysokiej aktywności biologicznej, co ma szansę przyczynić się do postępu w terapii nowotworów i przeciwdziałania lekooporności. **W mojej opinii tak zaplanowane badania wypełniają lukę w obecnej wiedzy z tego obszaru. Tym samym, podjęcie tego tematu jest słuszne, a sama praca ma potencjał, aby wnieść merytoryczny wkład w rozwój ulepszonych substancji terapeutycznych.**

Rozprawa doktorska mgr Aleksandry Ciesielskiej jest pracą wnoszącą istotny wkład w dyscyplinę nauki chemicznej. Praca została przygotowana w formie zbioru artykułów

**WYDZIAŁ CHEMII**

prof. dr hab. Łukasz JOHN
Kierownik Zespołu Chemii Biomateriałów
Zakład Technologii Chemicznej
ul. F. Joliot-Curie 14
50-383 Wrocław
e-mail: lukasz.john@uwr.edu.pl

naukowych, poprzedzonych wprowadzeniem na bazie aktualnych publikacji naukowych oraz opisem metod badawczych, co łącznie stanowi spójną i kompleksową dysertację.

Jednym z kluczowych elementów nowości naukowej w rozprawie jest synteza nowych alkiloaminowych pochodnych sulfonamidowych oraz szczegółowa analiza ich interakcji z trójwartościowymi jonami metali (Ru i Rh) oraz z DNA. Badania te stanowią cenny wkład w rozwój wiedzy na temat potencjalnych zastosowań sulfonamidów jako wielofunkcyjnych leków, zwłaszcza w kontekście przeciwdziałania lekooporności oraz nowotworom. Zastosowanie techniki switchSENSE do badania interakcji tych związków z DNA jest interesującym podejściem, umożliwiającym śledzenie procesów asocjacji i dysocjacji w czasie rzeczywistym, co stanowi istotne uzupełnienie tradycyjnych metod spektroskopowych i elektrochemicznych. Na szczególną uwagę zasługuje kompleksowe podejście do badania właściwości fizykochemicznych i biologicznych badanych pochodnych sulfonamidowych. Autorka przeprowadziła syntezę oraz charakterystykę strukturalną związków przy użyciu technik takich jak spektroskopia NMR, spektrometria mas, analiza elementarna i spektroskopia FTIR. Następnie zbadła właściwości kwasowo-zasadowe, profil elektrochemiczny oraz potencjał koordynacyjny z jonami Ru(III) i Rh(III). Kolejnym istotnym elementem pracy była analiza właściwości przeciwutleniających oraz cytotoksyczności, które mogą mieć znaczenie w kontekście przyszłego zastosowania tych związków jako leków przeciwnowotworowych i przeciwdrobnoustrojowych. Kandydatka wyniki badań własnych opublikowała w dobrych i bardzo dobrych czasopismach specjalistycznych z listy *Journal Citation Reports*, tj. w czterech pracach oryginalnych ogłoszonych na łamach *Polyhedron* (**2022**, 221, 115868; wydawnictwo Elsevier), *The Journal of Physical Chemistry B* (2 artykuły; **2022**, 126, 7238–7251 oraz **2023**, 127, 6620–6627; American Chemical Society) i *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* (**2024**, 316, 124313; Elsevier) oraz w jednej pracy przeglądowej opublikowanej w czasopiśmie *Molecules* (**2021**, 26, 3478; MDPI). Analiza oświadczeń współautorów poszczególnych prac potwierdza wiodącą rolę Doktorantki w prowadzonych badaniach.

Po dokładnym zapoznaniu się z dysertacją nasunęły mi się pewne ogólne pytania, do których chciałbym, aby Doktorantka odniosła się podczas publicznej obrony swojej pracy doktorskiej:

1. Jakie są potencjalne ograniczenia techniki switchSENSE w kontekście badania interakcji z DNA, a jakie są jej zalety w porównaniu do tradycyjnych metod spektroskopowych?



WYDZIAŁ CHEMII

prof. dr hab. Łukasz JOHN
Kierownik Zespołu Chemii Biomateriałów
Zakład Technologii Chemicznej
ul. F. Joliot-Curie 14
50-383 Wrocław
e-mail: lukasz.john@uwr.edu.pl

2. Czy możliwe jest dalsze modyfikowanie badanych pochodnych sulfonamidowych w celu zwiększenia ich aktywności biologicznej? Jeśli tak, to jakie zmiany strukturalne mogłyby być rozważone?
3. W jaki sposób uzyskane wyniki dotyczące właściwości przeciwutleniających mogłyby zostać przełożone na potencjalne zastosowanie kliniczne badanych związków?

Jako recenzent mam również kilka uwag krytycznych i pytań szczegółowych, które nasunęły się podczas czytania niniejszej rozprawy:

1. W mojej opinii tytuł rozprawy jest zbyt długi i osobiście skróciłbym go w następujący sposób: „Synteza i właściwości nowych sulfonamidów: oddziaływanie z kationami Ru^{3+} i Rh^{3+} , DNA oraz aktywność biologiczna”. Jestem ciekaw opinii Kandydatki;
2. Doktorantka stosuje w tekście niepoprawne określenia dotyczące związków koordynacyjnych, tj. „związki kompleksowe” lub „kompleksy”, które nie są zalecane przez Unię Chemii Czystej i Stosowanej;
3. Na stronie 31 znajduje się następujący fragment: „W komórkach jony metalu występują głównie w postaci związków koordynacyjnych, na przykład atomem centralnym chlorofilu A jest jon Mg^{2+} , witaminy B12 – Co^+ , a hemu – Fe^{2+} ”. Proszę o komentarz na jakim stopniu utlenienia jest kation kobaltu w witaminie B12. Czy jest możliwe, że stopień utlenienia ulega zmianie pod wpływem określonych czynników?
4. Proszę o komentarz dotyczący wydajności syntezy pochodnych NethylS, NpropylS i NbutylS. Czy są to wydajności zadowalające i konkurencyjne? Z czego wynika stosunkowo niska wydajność tych pochodnych?
5. Proszę o uzasadnienie wyboru ludzkich linii komórkowych HB2 i SKBr3 do badań aktywności biologicznej otrzymanych związków. Podobnie proszę o uzasadnienie wyboru szczepów bakterii oraz drożdży.
6. Czytając część dotyczącą wyników badań własnych, analizowanie treści utrudniał brak rysunków możliwych struktur, wykresów i równań reakcji, które można było znaleźć dopiero w załączonych do dysertacji publikacjach.
7. Czy prowadząc badania opisane w artykule P2 obserwowano powstawanie związków koordynacyjnych typu ML_3 ?
8. Czy podjęto próby krystalizacji otrzymanych związków koordynacyjnych? Jeśli tak, to jakie metody stosowała Doktorantka?

**WYDZIAŁ CHEMII**

prof. dr hab. Łukasz JOHN
Kierownik Zespołu Chemii Biomateriałów
Zakład Technologii Chemicznej
ul. F. Joliot-Curie 14
50-383 Wrocław
e-mail: lukasz.john@uwr.edu.pl

Na pozostały dorobek naukowy mgr Aleksandry Ciesielskiej składają się 4 artykuły opublikowane w czasopismach specjalistycznych, takich jak: *Water* (2 prace; MDPI), *Applied Sciences* (MDPI) oraz *Open Chemistry* (De Gruyter). Ponadto Kandydatka prezentowała wyniki swoich badań na 20 międzynarodowych konferencjach w formie komunikatów ustnych oraz plakatów. Jest również współautorką 2 zgłoszeń patentowych. Oprócz tego odbyła dwa krótkie staże naukowe, mianowicie na Wydziale Chemii Lwowskiego Narodowego Uniwersytetu im. Iwana Franki oraz na Wydziale Chemii Uniwersytetu Florenckiego. Mgr Ciesielska była również wykonawczynią w dwóch projektach OPUS Narodowego Centrum Nauki (zakładam, że ich kierownikiem był/jest prof. Makowski) oraz kierowała również małymi grantami wyłonionymi w ramach konkursów dla doktorantów.

Reasumując, po uważnej analizie przesłanej dokumentacji jestem przekonany, że Pani mgr Aleksandra Ciesielska jest już ukształtowaną młodą Naukowniczą, podejmującą ciekawe kierunki badań i posiadającą wszelkie predyspozycje pozwalające na analizę wyników i wyciąganie trafnych wniosków naukowych. Stwierdzam, że przedłożona do recenzji rozprawa doktorska Pani mgr Aleksandry Ciesielskiej spełnia wymogi i warunki określone w Ustawie z 20 lipca 2018 r. "Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce" (Dz.U. z 2023 r. poz. 742 z późn. zm.) stawiane pracom składanym przez osoby ubiegające się o stopień naukowy doktora i **wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauki Chemiczne Uniwersytetu Gdańskiego o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów postępowania.**