

Pittsburgh, 29.09.2025 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej Pani mgr inż. Magdaleny Datty

Rozprawa doktorska Pani mgr inż. Magdaleny Datty pt. *„Pochodne purynowych zasad nukleinowych jako potencjalne związki uwrażliwiające komórki nowotworowe na promieniowanie jonizujące”* została przygotowana w Katedrze Chemii Fizycznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego pod kierunkiem prof. dr. hab. Janusza Raka, przy współudziale dr Magdaleny Zdrowowicz-Żamojć jako promotora pomocniczego.

Tematyka podjęta w pracy dotyczy jednego z najważniejszych i najbardziej aktualnych wyzwań współczesnej onkologii zwiększenia skuteczności radioterapii poprzez zastosowanie nowych, selektywnych radiosensybilizatorów. W dobie narastającej oporności nowotworów na klasyczne schematy terapeutyczne, a także rosnącej potrzeby personalizacji leczenia, poszukiwanie związków zdolnych do uwrażliwienia komórek nowotworowych na promieniowanie jonizujące stanowi problematykę o wyjątkowej wadze medycznej i społecznej. Rozprawa Pani Magdaleny Datty doskonale wpisuje się w ten nurt badań, łącząc w sposób interdyscyplinarny zaawansowaną syntezę i modyfikację chemiczną purynowych zasad nukleinowych, szczegółowe badania ich podatności na radiolizę oraz wieloaspektową walidację w układach biologicznych *in vitro*, obejmującą zarówno testy cytotoksyczności i klonogenności, jak i analizy molekularnych markerów uszkodzeń DNA. Autorka wykazała się imponującą znajomością metodologii z zakresu chemii organicznej, radiochemii oraz biologii molekularnej, a uzyskane wyniki cechują się wysokim stopniem nowatorstwa i dużym potencjałem aplikacyjnym.

Już na wstępie należy podkreślić, że recenzowana rozprawa wyróżnia się nie tylko znakomitą poziomem merytorycznym i interdyscyplinarnością, ale także ponadprzeciętnym dorobkiem naukowym Autorki, obejmującym publikacje w renomowanych czasopismach naukowych (w sumie 16 prac opublikowanych, w recenzji i gotowych do wysłania), zgłoszenia patentowe oraz aktywność w projektach badawczych i na arenie międzynarodowej. Jest to bez wątpienia jeden z najlepszych doktoratów, z jakimi miałem okazję zapoznać się w ostatnich latach.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska, zgodnie z wytycznymi zawartymi w art. 187 ust. 3 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, składa się z części wprowadzającej, obejmującej streszczenie w języku polskim i angielskim, przegląd literaturowy oraz określenie celów badawczych, a także z rozdziału zawierającego szczegółowe omówienie wyników

własnych i wniosków końcowych. Integralnym elementem dysertacji jest spójny tematycznie cykl trzech publikacji opublikowanych w latach 2024–2025 w renomowanych międzynarodowych czasopismach naukowych: *The Journal of Physical Chemistry B*, *Scientific Reports* oraz *European Journal of Medicinal Chemistry*. Wszystkie artykuły tworzą logiczną całość i konsekwentnie rozwijają przyjętą hipotezę badawczą: od projektowania i syntezy nowych pochodnych nukleozydów, poprzez badania ich zachowania w warunkach radiolizy, aż po walidację biologiczną w modelach komórkowych *in vitro*. Publikacje te ukazały się w wysoko notowanych czasopismach z listy filadelfijskiej, co jednoznacznie potwierdza zarówno wysoki poziom merytoryczny uzyskanych wyników, jak i ich rozpoznawalność w międzynarodowej literaturze przedmiotu.

W rozprawach doktorskich opartych na pracach wieloautorskich istotnym zagadnieniem jest określenie wkładu doktoranta. Analiza zgromadzonych oświadczeń współautorów pozwala stwierdzić, że udział Pani Magdaleny Datty w realizacji badań był znaczący i dominujący. Autorka brała udział we wszystkich etapach projektu: od formułowania koncepcji badawczej, poprzez syntezę i charakterystykę otrzymanych związków, aż po analizę i interpretację wyników oraz przygotowanie manuskryptów. Każdy ze współautorów rzetelnie określił swój wkład, a tym samym należy uznać, że wszyscy wyrazili zgodę na włączenie publikacji do przewodu doktorskiego.

Część wstępna dysertacji została opracowana bardzo starannie i stanowi znakomite wprowadzenie do problematyki badawczej. Autorka w sposób klarowny przedstawiła aktualny stan wiedzy dotyczący radioterapii nowotworów, ze szczególnym uwzględnieniem roli elektronów niskoenergetycznych (LLE) w uszkodzaniu DNA oraz koncepcji stosowania radiosensybilizatorów. Na uwagę zasługuje umiejętne połączenie przeglądu literatury z uzasadnieniem własnych badań. Magdalena Datta wykazała się doskonałą orientacją w literaturze światowej, zarówno klasycznej, odnoszącej się do roli modyfikowanych nukleozydów, jak i najnowszych doniesień dotyczących projektowania małowymiarowych związków uwrażliwiających komórki na promieniowanie jonizujące. Cele rozprawy zostały zdefiniowane logicznie i obejmują zarówno aspekty syntetyczne i radiochemiczne, jak i biologiczne, co nadaje pracy wyraźny charakter interdyscyplinarny. Struktura tekstu jest przejrzysta, a narracja konsekwentnie prowadzi czytelnika od przeglądu literatury do części eksperymentalnej.

Na tle wielu doktoratów, w których część literaturowa ma charakter opisowy, dysertacja Magdaleny Datty wyróżnia się tym, że przegląd został wykorzystany jako narzędzie do sformułowania hipotezy badawczej i uzasadnienia przyjętej strategii. Widać tu dużą dojrzałość naukową Autorki i umiejętność krytycznej analizy.

Drobne uwagi redakcyjne można odnieść do spójności stosowanej terminologii i oznaczeń. W tekście pracy pojawiają się określenia *radiosensybilizator* oraz *radiouczulacz*, podczas gdy dla zachowania jednolitości należałoby konsekwentnie używać jednego z tych terminów, przy czym właściwszym, w opinii recenzenta, jest *radiosensybilizator*. Niejednolitość występuje również w wykazie skrótów, gdzie część pojęć rozwinięto w języku angielskim, a część pozostawiono bez objaśnienia, co utrudnia szybkie odnalezienie definicji. W spisie literatury i w wykazie publikacji spotykamy różny sposób zapisu tytułów czasopism, raz w formie skrótów zgodnych z bazami bibliograficznymi, innym razem w pełnym brzmieniu. Ponadto w części wstępnej obok skrótu *PJ* (promieniowanie jonizujące) stosowane są skróty angielskie, co wprowadza pewną niekonsekwencję. Są to jednak kwestie czysto formalne, które nie mają wpływu na bardzo wysoką wartość merytoryczną rozprawy.

Najważniejsze osiągnięcia naukowe przedstawione w rozprawie można podzielić na trzy zasadnicze obszary:

1. Projektowanie i synteza nowych pochodnych purynowych

Autorka zaprojektowała i otrzymała szereg zmodyfikowanych analogów adeniny i 2'-deoksyadenozyny, wprowadzając do ich struktury grupy funkcyjne o silnych właściwościach elektronoakceptorowych, takich jak $-\text{SCF}_3$ czy $-\text{CF}_3$, zwiększające podatność na oddziaływanie elektronów niskoenergetycznych. Nukleozydy, jako bezpośrednie komponenty DNA, są naturalnym celem molekularnym radioterapii, a ich chemiczne modyfikacje mogą w sposób kontrolowany modulować podatność materiału genetycznego na uszkodzenia wywołane promieniowaniem jonizującym. Strategia przyjęta przez Doktorantkę wyróżnia się prostotą syntetyczną, ale jednocześnie wysokim stopniem oryginalności i racjonalnym uzasadnieniem, opartym na obliczeniach kwantowo-chemicznych i analizie stałych Hammetta.

2. Badania radiochemiczne i mechanistyczne

Zsyntezowane związki poddano szczegółowym eksperymentom radiolitycznym, obejmującym zarówno radiolizę stacjonarną, jak i modelowanie kwantowe profili DEA. Wyniki jednoznacznie wskazują, że obecność grupy trifluorometylowej ułatwia eliminację fragmentów anionowych i prowadzi do powstawania reaktywnych form tlenu. Autorka wykazała, że procesy te zachodzą z różną wydajnością w zależności od środowiska, co wnosi istotny wkład do zrozumienia mechanizmów uszkodzeń DNA indukowanych promieniowaniem jonizującym. Dodatkowo zidentyfikowano produkty dimeryczne z mostkiem dwusiarczkowym, co stanowi interesującą wskazówkę dotyczącą losów metabolitów tych związków. Całość badań ma zatem duże znaczenie dla badań podstawowych, ponieważ dotyczy jednego z

kluczowych zagadnień radiobiologii jaką jest rola elektronówiskoenergetycznych w radiacyjnych uszkodzeniach biocząsteczek.

3. Walidacja uzyskanych wyników w układach biologicznych

Mocną stroną pracy są szeroko zakrojone i konsekwentnie przeprowadzona badania biologiczne. Otrzymane pochodne poddano testom cytotoksyczności i klonogennym, wykazując wyraźny efekt radiosensybilizujący, szczególnie w komórkach nowotworu prostaty (PC3). Badania cytometryczne i mikroskopowe wykazały znaczące zwiększenie liczby podwójnych pęknięć nici DNA oraz indukcję apoptozy. Analiza lokalizacji subkomórkowej potwierdziła obecność sygnałów odpowiadających zarówno dA-NHbenzylOCF₃, jak i dA-NHbenzylSCF₃ w frakcjach cytoplazmatycznej oraz jądrowej, co dowodzi zdolności obu pochodnych do przekraczania błony komórkowej i akumulacji wewnątrz komórki, w tym w jądrze komórkowym. Jednocześnie Autorka wykazała, że związki te nie ulegają fosforylacji ani nie wbudowują się w genomowy DNA, co wskazuje, że mechanizm ich działania różni się od klasycznych analogów nukleozydów i może obejmować alternatywne szlaki, związane z modulacją odpowiedzi komórki na stres oksydacyjny lub zakłóceniem procesów naprawy DNA. Takie wnioski są nie tylko oryginalne, ale także niezwykle inspirujące dla dalszych badań nad radiosensybilizatorami nowej generacji.

W tej części recenzji należy podkreślić wyjątkowy charakter pracy. Autorka nie ograniczyła się do syntezy i badań fizykochemicznych, lecz przeprowadziła kompleksową weryfikację aktywności biologicznej nowych związków. Tego rodzaju interdyscyplinarne podejście, łączące chemię organiczną, radiochemię i biologię molekularną, jest rzadkością na poziomie doktoratu i świadczy o bardzo wysokim poziomie kompetencji badawczych Pani Magdaleny Datty.

Ponadto, na szczególne podkreślenie zasługuje imponujący dorobek naukowy Pani Magdaleny Datty, który znacząco wykracza poza ramy recenzowanej rozprawy. Autorka jest współautorką licznych publikacji w czasopiśmie międzynarodowych, a także kilku manuskryptów pozostających w przygotowaniu. Wyniki jej badań były prezentowane na licznych konferencjach krajowych i zagranicznych, zarówno w formie wystąpień ustnych, jak i posterów, co świadczy o aktywnym udziale w życiu naukowym i umiejętności popularyzacji własnych osiągnięć. Doktorantka wykazuje również dużą samodzielność w zdobywaniu środków na badania, gdyż była beneficjentką grantów dla młodych naukowców, w tym programów BMN oraz UGrants. Co więcej, jej aktywność obejmuje również sferę wdrożeniową. Pani Magdalena Datta jest współautorką zgłoszeń patentowych, które dokumentują potencjał aplikacyjny jej badań w obszarze nowych sensybilizatorów i materiałów (koniugatów) do zastosowań terapeutycznych. Tego rodzaju osiągnięcia są rzadkością na etapie doktoratu i świadczą o dojrzałości

badawczej, dalekowzroczności oraz otwarciu na współpracę między nauką (badania podstawowe) a praktyką (badania aplikacyjne).

Całokształt dorobku Autorki potwierdza, że mamy do czynienia z osobą o dużym potencjale naukowym, zdolną nie tylko do prowadzenia badań na najwyższym poziomie, lecz także do inicjowania nowych kierunków poszukiwań i współpracy interdyscyplinarnej. Już na tym etapie kariery Magdalena Datta posiada portfolio osiągnięć, które w pełni predestynuje ją do roli samodzielnego badacza i lidera projektów naukowych.

Pomimo niewątpliwie wysokiej wartości naukowej rozprawy, a także bardzo starannego przygotowania jej treści, warto sformułować kilka pytań i uwag, które choć nie podważają zasadności uzyskanych wyników, mogą przyczynić się do pełniejszego zrozumienia niektórych aspektów pracy i stanowić interesujący punkt wyjścia do dyskusji podczas publicznej obrony.

1. W rozprawie wykazano, że badane pochodne nie ulegają fosforylacji ani nie wbudowują się w DNA, a mimo to znacząco zwiększają liczbę podwójnych pęknięć nici DNA i nasilają apoptozę. Jakie mechanizmy molekularne, poza bezpośrednią reakcją z elektronami niskoenergetycznymi, mogą Pani zdaniem odpowiadać za ten efekt?
2. Jeden z otrzymanych i szczegółowo zbadanych związków zawiera fluorowany tioeter ($-SCF_3$), który z jednej strony zwiększa powinowactwo cząsteczki do elektronu, ale z drugiej może być podatny na metabolizm oksydacyjny. Czy planowane są dalsze badania nad trwałością tej klasy pochodnych w osoczu lub w warunkach enzymatycznych? Jak Autorka ocenia ich potencjalną biodostępność i profil farmakokinetyczny w kontekście dalszych badań?
3. W pracy przekonująco pokazano, że wprowadzenie grupy $-SCF_3$ sprzyja powstawaniu reaktywnych produktów radiolizy. Czy mogłaby Pani szerzej uzasadnić wybór właśnie tego podstawienia? Jakie potencjalne korzyści lub ograniczenia mogłyby się wiązać z zastąpieniem go innymi silnie elektronoakceptorowymi grupami?
4. W badaniach wykazano, że komórki nowotworowe różnego pochodzenia (PC3 i MCF-7) różnią się istotnie pod względem reakcji na kombinację związku i promieniowania, co przypisano sprawności mechanizmów naprawy DNA i obecności białka p53 w komórkach raka piersi. Jakie znaczenie praktyczne, Pani zdaniem, mają te różnice? Czy mogą one stanowić wskazówkę dla przyszłej personalizacji terapii?
5. Mając na uwadze uzyskane dotychczas wyniki, które z potencjalnych kierunków badań uważa Pani za najważniejsze dla dalszego rozwoju opracowanych pochodnych: pogłębione eksperymenty w

warunkach hipoksji, analizy stabilności w osoczu i innych płynach ustrojowych, czy też raczej badania *in vivo*? Jakie są Pani własne plany badawcze w tym obszarze i które zagadnienia chciałaby Pani rozwijać w pierwszej kolejności, traktując je jako naturalną kontynuację doktoratu?

Podsumowując, rozprawa doktorska Pani Magdaleny Datty jest dziełem o niewątpliwiej wartości naukowej. Łączy w sobie kompetencje z zakresu chemii organicznej, radiochemii i biologii molekularnej, tworząc przykład pracy o charakterze innowacyjnym i interdyscyplinarnym. Autorka nie tylko zaprojektowała i zsyntetyzowała nowe pochodne purynowe, ale także przeprowadziła kompleksową analizę ich zachowania w warunkach radiolizy w roztworze i układach biologicznych. Tak całościowe podejście jest rzadkością na poziomie rozprawy doktorskiej i świadczy o dojrzałości naukowej Doktorantki. Na szczególne uznanie zasługuje również całokształt dorobku Pani Magdaleny Datty, obejmujący publikacje w renomowanych czasopismach międzynarodowych, zgłoszenia patentowe, kierowanie grantami badawczymi oraz aktywny udział w konferencjach krajowych i zagranicznych. Tak bogaty dorobek naukowy, osiągnięty na etapie doktoratu, jest zjawiskiem absolutnie wyjątkowym i w pełni potwierdza, że mamy do czynienia z osobą o ogromnym potencjale badawczym i predyspozycjach do dalszej kariery naukowej na najwyższym poziomie.

Biorąc pod uwagę wartość merytoryczną, interdyscyplinarność oraz staranność redakcyjną rozprawy, a także imponujący całkowity dorobek naukowy Autorki, stwierdzam z pełnym przekonaniem, że praca ta spełnia wszystkie wymagania określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 r., poz. 85 z późn. zm.) i wnoszę o dopuszczenie mgr inż. Magdaleny Datty do publicznej obrony przed Wysoką Radą Dyscypliny Nauki Chemiczne Uniwersytetu Gdańskiego.

Jednocześnie, podkreślając wyjątkowość przedstawionych wyników oraz całokształt osiągnięć Autorki, pragnę z całą mocą zaznaczyć, że rozprawa ta w pełni zasługuje na wyróżnienie. Jest to praca, która łączy wysoki poziom naukowy z interdyscyplinarnością: od opracowania nowych pochodnych purynowych, przez szczegółowe badania ich zachowania w warunkach radiolizy, aż po kompleksową walidację biologiczną. Uzyskane wyniki nie tylko poszerzają wiedzę na temat mechanizmów działania radiosensybilizatorów, lecz także mają wyraźny potencjał aplikacyjny w onkologii, mogąc w przyszłości przyczynić się do opracowania nowych strategii terapeutycznych.

Na tle wielu prac doktorskich które recenzowałem, oceniana rozprawa wyróżnia się bogatym i imponującym dorobkiem naukowym. Pani mgr Magdalena Datta jest współautorką 16 publikacji w renomowanych czasopismach z listy filadelfijskiej, co stanowi jednoznaczny dowód na międzynarodową

widoczność i uznanie jej badań. Jest także współautorką zgłoszeń patentowych dotyczących innowacyjnych rozwiązań w obszarze radiosensybilizatorów i nanomateriałów, a ponadto realizowała własne projekty badawcze finansowane w ramach konkursów BMN oraz programu UGrants. Warto podkreślić także dużą aktywność konferencyjną Doktorantki, która prezentowała wyniki swoich badań na prestiżowych konferencjach w kraju i za granicą, co świadczy o umiejętności komunikowania wyników w międzynarodowym środowisku naukowym. Tego rodzaju aktywność, obejmująca publikacje, granty, patenty i obecność na międzynarodowej arenie, dalece przekracza wymagania stawiane doktorantom i świadczy o ogromnym potencjale badawczym Autorki.

Dlatego z pełnym przekonaniem wnoszę o wyróżnienie rozprawy doktorskiej Pani Magdaleny Datty, uznając ją za przykład pracy na najwyższym poziomie, stanowiącej wzorzec zarówno pod względem jakości badań, interdyscyplinarności, jak i odwagi w podejmowaniu ambitnych wyzwań badawczych. Jestem głęboko przekonany, że dorobek Pani Magdaleny Datty już dziś predestynuje ją do roli samodzielnego badacza i lidera w obszarze nauk chemicznych i biomedycznych.

Łączę wyrazy szacunku,

Dr hab. Janusz M. Dąbrowski, prof. UJ