

Dr hab. MARIUSZ MAKOWSKI,  
profesor nadzwyczajny UG

Gdańsk, 31 stycznia 2017 r.

## Recenzja

rozprawy doktorskiej **Magister Marty Anny Fik**

zatytułowanej:

**„Wieloaspektowe badania właściwości nowych kompleksów metali d-elektronowych”.**

Przedstawiona mi do oceny praca doktorska Mgr Marty Anny Fik wykonana została pod kierunkiem prof. dr hab. Violetty Patroniak w Zakładzie Chemii Bionieorganicznej Wydziału Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. Rozprawa przedstawiona została w postaci tzw. „spinki” 5 publikacji, przy powstawaniu których Doktorantka miała znaczący udział. Wyniki badań zostały opublikowane w następujących czasopismach: *Eur. J. Med. Chem.*, *New J. Chem.*, *Polyhedron* (2x) oraz *Eur. J. Inorg. Chem.*. Są to bez wątpienia solidne pozycje literaturowe o wysokim współczynniku wpływu.

Chemia bionieorganiczna należy do dynamicznie rozwijających się dyscyplin, stanowiących połączenie chemii nieorganicznej i biochemii. Udział jonów metali jest niezbędny w wielu ważnych procesach życiowych, takich jak oddychanie, transport ładunku, przemiana materii, rozwój organizmu, przekazywanie bodźców nerwowych czy ochrona przed czynnikami toksycznymi i mutagennymi. W miarę odkrywania nowych układów biologicznych zawierających jony metali oraz dzięki zastosowaniu nowoczesnych technik laboratoryjnych i obliczeniowych zwiększa się liczba prowadzonych badań w celu dokładniejszego poznania funkcji i mechanizmów ich działania. Jednym z ważniejszych odkryć w chemii bionieorganicznej było zastosowanie *cis*-platyny w leczeniu chorób nowotworowych. Nieustannie trwają też poszukiwania nowych połączeń metali z różnego rodzaju ligandami o potencjalnym zastosowaniu jako metaloterapeutyki. Aby jednak zadanie to mogło być wykonane musi być spełniony szereg warunków, w tym m. in. warunek dotyczący możliwości określenia precyzyjnych cech wiązań wewnątrz powstających układów, co w konsekwencji pozwoli na poprawne projektowanie leków czy terapii.



Cel przedstawionej mi do oceny rozprawy – co słusznie zauważyła Autorka – oddaje jej tytuł. W zasadzie jest to lakoniczne (tu jako wielka zaleta) oraz jednocześnie bardzo precyzyjne ujęcie celu badań. W pracy doktorskiej zostały zsyntezowane, fizykochemicznie scharakteryzowane oraz przebadane pod względem mechanizmów działania na zdrowych i nowotworowych komórkach nowe połączenia jonów  $Ag^+$ ,  $Cu^+$ ,  $Fe^{2+}$  oraz  $VO^{2+}$  i  $VO_2^+$  z organicznymi ligandami. Jako ligandów użyto układy połączenia polipirydynowe: 6,6''-dimetylo-2,2';6',2''-terpirydynę i 6,6'''-dimetylo-2,2';6',2'';6'',2'''-tetrapirydynę, a także nowo otrzymane ligandy hydrazynowe z jednostką benzoksazolową: 2-(1-metylo-2(pirydino-2-ylometyleno)hydrazinylo)benzokazol lub benzotiazolową: 2-(1-metylo-2-(pirydino-2-ylmetyleno)-hydrazinylo)benzotiazol. Doktorantka zauważyła, że najbardziej obiecującą grupą związków poddaną badaniom są helikaty srebra(I) i miedzi(I). Ważnym celem w toku prowadzonych przez Doktorantkę prac było badanie właściwości magnetycznych połączeń żelaza(II) w poszukiwaniu nowych nanoprzełączników opartych na zjawisku *spin crossover*. Prowadzone też było poszukiwanie katalizatorów rozkładu materii organicznej oraz znaczenia helikalnej struktury związków kompleksowych srebra(I) w procesie uzdatniania wody.

Struktura pracy doktorskiej Mgr Marty Anny Fik jest typowa dla tego rodzaju opracowań. Jej pierwszą część stanowi 3-stronicowe streszczenie w języku angielskim. Na kolejnych stronach przedstawiona została *Ankieta dorobku naukowego* Doktorantki, z dokładnym opisem wykonanych prac w każdej z publikacji oraz niezmiernie precyzyjnym określeniem procentowego udziału autorów każdej z prac. Swoją drogą nasuwa się pytanie jakimi regułami kierowała się Doktorantka w określeniu swojego udziału na 30,5% w pracy nr 2. Pani Magister jest współautorką 5 publikacji o sumarycznym współczynniku wpływu >13. W czterech z tych prac jest Ona pierwszym autorem. Prace te mają (stan na 9.01.2017 roku) tylko 11 cytowań, ale jest to materiał dopiero co opublikowany i na pewno indeks ten będzie wzrastał. Na uwagę zasługuje wszechstronność prowadzonych i stosowanych przez Doktorantkę technik od syntezy poprzez techniki spektroskopowe, spektrometryczne, miareczkowanie fluorescencyjne do testów cytotoksyczności. Tak szeroki wachlarz stosowanych przez Panią Martę Annę Fik technik badawczych jest ogromną zaletą w rozwoju naukowym Pani Marty Anny Fik, zważywszy na fakt, iż obserwuje się aktualnie tendencję wąskiego specjalizowania w pracy badawczej. Dobrze to wróży dalszemu rozwojowi Doktorantki. Wyniki badań, w których prowadzeniu uczestniczyła Pani Fik prezentowane były



w sumie na 14 konferencjach krajowych i zagranicznych. Bardzo wysoko oceniam aktywność Doktorantki w pozyskiwaniu funduszy na badania. Kierowała Ona jednym projektem badawczym w ramach programu PRELUDIUM oraz uczestniczyła jako wykonawca w projekcie OPUS finansowanych przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju. Pani Fik odbyła dwa staże u laureata Nagrody Nobla w dziedzinie chemii prof. Jean-Marie Lehna w Laboratorium Chemii Supramolekularnej w Institut de Science et d'Ingenierie Supramoleculaires (ISIS) w Strasbourg we Francji. Ten fakt jest już wystarczającą rekomendacją jakości prowadzonych przez Doktorantkę badań. Pani Marta Fik była członkiem zespołu, który otrzymał Nagrodę Zespołową II stopnia Rektora UAM za osiągnięcia naukowe w 2015 roku.

Kolejną, najobszerniejszą część opracowania stanowi *Przewodnik po publikacjach stanowiących rozprawę doktorską*. Przewodnik został podzielony na pięć części, tj.: *Wstęp, Cel pracy, Omówienie wyników, Wnioski i Literaturę*. Następnie dołączone zostały kopie opublikowanych prac, wchodzących w skład rozprawy oświadczenia współautorów oraz załączniki. Przewodnik został napisany w sposób właściwy i zawiera najistotniejsze informacje.

W związku z tym, iż wyniki badań, do których odnosi się Doktorantka zostały już opublikowane w bardzo dobrych czasopismach i kilkakrotnie zrecenzowane przez fachowców, dalsze ich recenzowanie mija się z celem. Pozwolę sobie w tym miejscu wskazać w kilku punktach, najważniejsze moim zdaniem osiągnięcia Doktorantki. Należą do nich wykazanie:

- aktywności cytotoksycznej badanych połączeń kompleksowych na poziomie stężeń mikromolowych,
- selektywności antyproliferacyjnej wybranych helikatów srebra(I) wobec komórek raka piersi T47D,
- wpływu wielkości helikatów na aktywność cytostatyczną,
- DNA-zależnego mechanizmu działania pod kątem cytotoksyczności wszystkich badanych związków kompleksowych,
- zahamowania namnażania komórek poprzez interkalację DNA w przypadku związków kompleksowych wanadu(IV/V),
- nekrozy komórek oraz apoptozy odpowiednio przez helikaty miedzi(I) i srebra(I) z tetrapirydyną,



- aktywności cytotoksycznej związków kompleksowych wanadu(IV/V) z tetrapirydyną wobec komórek raka piersi T47D.

Ponadto Doktorantka może się pochwalić wykrystalizowaniem dwóch nowych związków kompleksowych żelaza(II) i zbadaniem ich właściwości magnetycznych oraz zsyntezowaniem związków kompleksowych soli srebra(I) z ligandem benzotiazolowym o charakterze monomerycznym i helikalnym, które mogą być poddawane recyklingowi i nie ulegają zatruciu pod wpływem indywidualów obecnych w matrycy.

Doktorantka nie ustrzegła się pewnych błędów edytorskich i niezgrabności językowych. Podczas czytania rzuca się w oczy nadmiernie używane i odmieniane przez przypadki słowo „eksplorować”, „właściwości magnetyczne” czy „branie aktywnego udziału Doktorantki w dyskusji z recenzentami prac”. Jednak nie mają one wpływu na moją bardzo pozytywną ocenę i wysoką jakość wykonanych przez Kandydatkę badań.

Rozprawa zawiera wymagane elementy nowości naukowej potwierdzone wynikami naukowymi wchodzącymi w jej skład. Przedłożona mi do oceny rozprawa spełnia wszystkie wymagania stawiane ustawą o tytule i stopniach naukowych z dnia 14 marca 2003 r. (Dz. Ust. nr 65, poz. 595) oraz Rozporządzenie Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodach doktorskich, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora (Dz.U. nr 204, poz. 1200, z dnia 22 września 2011 r.) a także zwyczajowe kryteria stawiane rozprawom doktorskim i wnoszę o dopuszczenie rozprawy mgr Marty Anny Fik do publicznej obrony. Biorąc pod uwagę moją wysoką ocenę dysertacji, wnoszę o jej wyróżnienie.

Gdańsk, 31.01.2017r

KIEROWNIK  
Pracowni Oddziaływan Medycznych i Farmakologicznych  
  
dr hab. Mariusz Makowski, prof. UG