



UNIwersytet
Opolski

WYDZIAŁ CHEMII

ul. Oleska 48, 45-052 Opole

Tel. 77 452 71 00

Faks 77 452 71 01

chemia@uni.opole.pl

www.chemia.uni.opole.pl

Opole, 03.11.2015 r.

dr hab. Krzysztof Ejsmont, prof. UO

Katedra Krystalografii

e-mail: Krzysztof.Ejsmont@uni.opole.pl

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr Anity Grześkiewicz

“Relacja między strukturą a aktywnością biologiczną kompleksów wybranych metali z tioamidami, potencjalnych leków terapii antynowotworowej”

wykonanej pod kierunkiem:

prof. dr hab. Macieja Kubickiego

w Zakładzie Krystalografii Wydziału Chemii Uniwersytetu im. Adam Mickiewicza
w Poznaniu

Odkrycie biologicznej aktywności kompleksów platyny w latach 60-tych ubiegłego stulecia zapoczątkowało badania w kierunku zastosowania kompleksów metali w terapii przeciwnowotworowej. Obecnie projektowanie nowych leków opartych na kompleksach metali, stanowi bardzo ważny wkład w rozwój coraz bardziej skutecznych metod chemioterapii i polega głównie na poszukiwaniu kompleksów o większej aktywności i selektywności przy mniejszej toksyczności. Recenzowana przeze mnie rozprawa doktorska wpisuje się w nurt tychże badań, ponieważ podejmuje próbę znalezienia relacji między strukturą a potencjalnym zastosowaniem w terapii przeciwnowotworowej kompleksów cyny, srebra i antymonu z tioamidami lub ich pochodnymi.

Praca doktorska mgr Anity Grześkiewicz obejmuje 206 stron tekstu i składa się z dwóch głównych części: standardowej oraz wysokorozdzielczej rentgenowskiej analizy strukturalnej. W części pierwszej znajdują się trzy rozdziały poświęcone

odpowiednio analizowanym związkom cyny, srebra i antymonu. W każdym w tych rozdziałów Autorka zamieściła dane literaturowe, wyznaczenie i opis struktur, badania biologiczne oraz relacje struktura-aktywność. Każdy z tych rozdziałów kończy podsumowaniem oraz bibliografią. Na część drugą pracy składa się rozdział wprowadzający w zagadnienia wysokorozdzielczej rentgenowskiej analizy strukturalnej oraz rozdział obejmujący część eksperymentalną, wyniki, podsumowanie oraz bibliografię. Ponadto w pracy znajduje się sumaryczne podsumowanie uzyskanych przez Autorkę wyników, wykaz stosowanych skrótów, rycin, wykresów i tabel. W spisie treści został pominięty, znajdujący się na stronie 206, wykaz publikacji Autorki, obejmujący zarówno artykuły związane z tematem rozprawy doktorskiej, jak również spoza tej tematyki. Oceniam bardzo wysoko formę, konstrukcję i strukturę recenzowanej pracy doktorskiej.

Do głównych walorów poznawczych pracy oraz osiągnięć Autorki zaliczam:

- (i) otrzymanie, wyznaczenie struktury oraz charakterystyka spektralna dwóch nowych kompleksów trifenylocyny z tioamidami, posiadających aktywność cytostatyczną i znaczną selektywność wobec komórek mięsaka gładkokomórkowego;
- (ii) wyznaczenie struktur ośmiu nowych kompleksów srebra z trifenylofosfiną oraz tioamidami, charakteryzujących się aktywnością cytostatyczną wobec komórek raka jajnika i raka piersi, z tym jeden z nich z niską toksycznością wobec komórek nietransformowanych;
- (iii) wyznaczenie struktury siedmiu nowych kompleksów antymonu, cechujących się zróżnicowaną aktywnością cytostatyczną wobec komórek raka szyjki macicy;
- (iv) zaobserwowanie wielu ważnych korelacji struktura-aktywność biologiczna, a mianowicie wpływu: tioamidu jako czynnika zwiększającego selektywność kompleksów cyny, -podstawników mogących pełnić rolę donorów w wiązaniach wodorowych na zwiększenie aktywności biologicznej kompleksów srebra; -podstawników chlorkowych i jodkowych na zwiększenie aktywności kompleksów antymonu;

- (v) poszerzenie zasobów bazy danych multipolowych o parametry wiązań chemicznych związków z ugrupowaniem tioamidowym, które są bardzo istotne z biologicznego punktu widzenia;
- (vi) wykonanie analizy topologicznej rozkładu gęstości elektronowej kompleksów o właściwościach antynowotworowych, umożliwiając tym samym poszukiwanie relacji struktura-aktywność biologiczna w szerszym zakresie.

Rezultaty pracy doktorskiej wskazują, że cel pracy postawiony we wstępie rozprawy został w pełni zrealizowany, a uzyskane wyniki znacznie poszerzają wiedzę podstawową z zakresu struktury i aktywności biologicznych kompleksów metali. Przedstawiona rozprawa doktorska, a w szczególności dobre opanowanie technik badawczych stosowanych w podczas realizacji tej pracy udowodniły, że Autorka posiadała umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej oraz interpretacji uzyskanych wyników. Jednakże podczas obrony publicznej chciałbym wysłuchać komentarza i odpowiedzi Autorki na następujące zagadnienia:

- (i) jakie przesłanki skłoniły do poszukiwania korelacji danych z analizy powierzchni Hirszfelda z aktywnością biologiczną ?
- (ii) co kryje się za sformułowaniami w podsumowaniu na stronie 188: „umożliwiono lepsze poznanie problematycznego do tej pory atomu siarki” oraz „po raz pierwszy zmierzono się z atomem srebra” ?
- (iii) czy na stronie 55 stwierdzenie: „w przypadku kompleksów Sb(II)” jest błędne, czy znane są takie kompleksy?
- (iv) dlaczego różna jest liczba wykonanych eksperymentów badania aktywności biologicznej kompleksów cyny (Tabela 1.12, strona 24) i dlaczego nie podano tej liczby dla kompleksów srebra (Tabela 2.7, strona 52) ?

Z kolei poniżej wymieniam drobne usterki edytorskie, na które natrafiłem podczas lektury dysertacji:

- (i) na stronie 12 w Tabeli 1.3 zamiast układ jednoskośny, jest jego angielska nazwa, podobnie w Tabeli 2.7 na stronie 52 znajduje się „cell lines”;

(ii) Autorka stosuje dowolność w stosowaniu znaku oddzielającego część całkowitą od części dziesiętnej, na przykład w Tabelach 1.10 i 1.11 na stronie 23 stosuje zarówno kropkę jak i przecinek;

(iii) w bibliografii Autorka nie stosuje jednolitego systemu zapisu pozycji literaturowych; inicjały imion autorów generalnie zamieszcza za nazwiskiem, ale czasami inicjały te znajdują się przed nazwiskiem autora (strona 81, pozycje 15-18), a jeszcze czasem podaje pełne imiona (strona 189, pozycja 1); generalnie stosuje skróty nazw cytowanych czasopism, jednak czasami podaje ich pełną nazwę mimo ich znacznej popularności (strona 189, pozycja 3).

Przytoczone przez mnie powyżej niedociągnięcia redakcyjne nie umniejszają w żadnej mierze wartości i mojej wysokiej oceny recenzowanej pracy.

W podsumowaniu stwierdzam, że mgr Anita Grześkiewicz przedstawiła w swojej pracy doktorskiej wiele nowych i oryginalnych wyników badań, które pozwoliły na sformułowanie wartościowych wniosków. Wobec powyższego stwierdzam, że rozprawa doktorska mgr Anity Grześkiewicz spełnia warunki określone w Ustawie z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki oraz Rozporządzenia MNiSW z dnia 22 września 2011 roku i wnoszę do Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu o dopuszczenie mgr Anity Grześkiewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Biorąc pod uwagę fakt, iż jest to praca wysoce nowatorska, będąca dorobkiem głębokich przemyśleń, analiz i systematycznych badań oraz jej wysoki poziom naukowy, wnoszę dodatkowo do Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu o wyróżnienie pracy doktorskiej mgr Anity Grześkiewicz.

Krzysztof Gjsmont