

**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, 04.11.2024 r.

RECENZJA

rozprawy doktorskiej Pani mgr Karoliny Ciesielskiej

pt. „Synteza, badania strukturalne i aktywność przeciwnowotworowa nowych fluorowanych α -aminofosfonianów”

Recenzowana rozprawa doktorska mgr Karoliny Ciesielskiej, przygotowana pod kierunkiem prof. dr hab. Donaty Pluskoty-Karwatki oraz promotora pomocniczego dr. Dariusza Wawrzyniaka na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, jest ambitnym i nowatorskim przedsięwzięciem badawczym. Praca koncentruje się na poszukiwaniu nowych fluorowanych α -aminofosfonianów o potencjalnej aktywności przeciwnowotworowej, co stanowi istotny i aktualny temat w dziedzinie chemii i chemii medycznej. W dobie nieustających poszukiwań skutecznych terapii przeciwnowotworowych, otrzymywanie nowych związków chemicznych ma ogromny potencjał w tworzeniu innowacyjnych leków, które mogą zrewolucjonizować terapie leczenia.

Badania mgr Ciesielskiej są interdyscyplinarne, łączą zaawansowaną syntezę chemiczną z biologią, co powoduje, że są cennym wkładem w oba te obszary nauki. Tematyka pracy idealnie wpisuje się w zainteresowania naukowe, które od lat z sukcesami rozwija Promotorka, a także odpowiada na potrzeby dynamicznie rozwijającej się chemii biomedycznej. **Aktualność i strategiczne znaczenie tej rozprawy podkreślają jej wartość dla przyszłych badań oraz ma ona potencjalny wpływ na rozwój nowych terapii przeciwnowotworowych.**

Tematyka pracy dotyczy syntezy nowych związków o spodziewanym działaniu przeciwnowotworowym, z naciskiem na wykorzystanie atomu fluoru do modulowania ich właściwości biologicznych i farmakologicznych. Badania koncentrowały się na α -aminofosfonianach, które są analogami naturalnych α -aminokwasów i wykazują szerokie spektrum aktywności biologicznej, w tym przeciwnowotworową oraz inhibicję urokinazy, enzymu związanego z progresją chorób nowotworowych. **W mojej opinii praca Karoliny Ciesielskiej wnosi istotny wkład w rozwój chemii medycznej, szczególnie poprzez nowatorskie podejście do syntezy związków fluorowanych metodą mechanochemiczną, wpisującą się w zasady zielonej chemii.** Wprowadzenie tej metody umożliwiło syntezę imin, będących



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

prekursorami α -aminofosfonianów na drodze hydrofosfonylacji, w sposób bardziej przyjazny dla środowiska. Otrzymane związki zostały szczegółowo scharakteryzowane za pomocą spektrometrii mas (HRMS), spektroskopii NMR jąder ^1H , ^{13}C , ^{19}F i ^{31}P (włączając techniki dwuwymiarowe) oraz metod krystalograficznych, co pozwoliło na potwierdzenie ich struktury oraz określenie konfiguracji absolutnej centrum chiralności, co jest istotne z punktu widzenia potencjalnej aktywności biologicznej.

Nowością naukową dysertacji są związki otrzymane podczas syntezy fluorowanych α -aminofosfonianów oraz ich zbadanie jako inhibitorów urokinazy. Fluor wprowadzony do cząsteczek związków organicznych znacząco wpłynął na ich lipofilowość, co z kolei poprawiło ich biodostępność i profil farmakokinetyczny. Badania nad inhibicją urokinazy, które zostały dodatkowo wzbogacone techniką dokowania molekularnego, wykazały, że fluorowane α -aminofosfoniany mogą być obiecującymi kandydatami do zastosowania w terapii celowanej chorób nowotworowych. Na szczególną uwagę zasługują badania cytotoksyczności, które wykazały, że związki te charakteryzują się wysoką aktywnością wobec różnych linii komórkowych ludzkich nowotworów. Niemniej jednak, praca posiada pewne niedociągnięcia, które mogą być przedmiotem dalszej dyskusji. Po pierwsze, zebrane wyniki cytotoksyczności α -aminofosfonianów obejmują szeroką gamę linii komórkowych nowotworów, jednakże brakuje porównania z innymi znanymi inhibitorami urokinazy w tych samych warunkach eksperymentalnych. Pozwoliłoby to lepiej ocenić efektywność nowo zsyntezowanych związków w odniesieniu do już istniejących związków farmakologicznych. Po drugie, przedstawiona w rozprawie strategia syntezy imin, oparta na procesach mechanochemicznych, została opisana jako przyjazna dla środowiska, jednakże zabrakło dokładniejszej analizy wpływu tej metody w kontekście środowiskowym i oceny cyklu życia wytworzonych związków chemicznych, w porównaniu do tradycyjnych metod syntezy chemicznej (chodzi o analizę teoretyczną bazującą na dostępnych narzędziach służących do tego typu opisu). Myślę, że w tym kontekście ciekawymi metodami dodatkowej analizy w aspekcie środowiskowym byłyby narzędzia: *Life Cycle Assessment (LCA)*; ocena cyklu życia),¹ zielonej gwiazdy² czy wybranych wskaźników metrycznych, takich jak *E-factor (E)*, *atom economy (AE)*, *reaction mass efficiency (RME)*,³ itp. Proszę, aby Kandydatka odniosła się do tego komentarza podczas publicznej obrony rozprawy doktorskiej.

Praca charakteryzuje się wyjątkową starannością i precyzją w opracowaniu. Rysunki, schematy oraz tabele zostały wykonane z należytą dokładnością, co zdecydowanie ułatwia

¹ Vink, E. T. H.; Rábago, K. R.; Glassner, D. A.; Gruber, P. R. *Polym. Degrad. Stab.* **2003**, *80*, 403–419.

² Ribeiro, M. G. T. C.; Machado, A. A. S. C. *J. Chem. Edu.* **2011**, *88*, 947–953.

³ Stark, A.; Ott, D.; Kralisch, D.; Kreiser, G.; Ondruschka, B. *J. Chem. Edu.* **2010**, *87*, 196–201.

**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

sprawną analizę treści dysertacji. Zauważone przeze mnie nieliczne usterki edytorskie nie wpływają na ogólną wysoką ocenę pracy i są zrozumiałe w kontekście jej obszerności i szczegółowości. Jediną istotną uwagę stanowi nieprawidłowe określenie struktur molekularnych związków mianem struktur krystalicznych na rysunkach 5–7 oraz 9–12. Poza tym stwierdzam, że po starannym zapoznaniu się z dysertacją jestem przekonany, że Karolina Ciesielska opanowała umiejętność posługiwania się klarownym i precyzyjnym językiem naukowym, poprawnie analizuje wyniki badań oraz wyciąga trafne i uzasadnione wnioski. Dowiodła tym samym, że jest dojrzałą Badaczką, świadomą celów swoich badań i efektywnie organizującą pracę eksperymentalną. Podczas publicznej obrony proszę, aby Doktorantka ustosunkowała się do następujących pytań, które po przeczytaniu rozprawy doktorskiej wynikają z czystej ciekawości recenzenta:

1. Jakie korzyści wynikają z zastosowania metody mechanochemicznej w porównaniu z metodami tradycyjnymi w kontekście ekologii oraz efektywności reakcji?
2. W jaki sposób obecność fluoru wpływa na zdolność α -aminofosfonianów do inhibicji urokinazy w porównaniu z niefluorowanymi analogami?
3. Jakie inne enzymy, poza urokinazą, mogłyby stanowić potencjalne cele dla opracowanych α -aminofosfonianów i jak można by to sprawdzić?
4. Czy przewidywana w badaniach aktywność przeciwnowotworowa opiera się wyłącznie na inhibicji urokinazy, czy istnieją inne mechanizmy działania tych związków?

Wyniki prac wchodzących w skład dysertacji zostały dotychczas opisane w jednej publikacji z listy *Journal Citation Reports (JCR)*, tj. w *Molecules* ($IF_{2023} = 4,200$; wydawnictwo MDPI) oraz w jednej pracy, która jest w recenzji. Ponadto Doktorantka bardzo aktywnie prezentowała wyniki swoich badań na międzynarodowych konferencjach (9) w formie komunikatów ustnych (6) oraz plakatowych (3). Aktywność tę oceniam bardzo wysoko, tym bardziej, że w większości przypadków Doktorantka podjęła się przygotowania wystąpień ustnych. Z kolei na pozostały dorobek publikacyjny Kandydatki składają się trzy artykuły opublikowane w czasopiśmie z listy *JCR*, tj. w *Amino Acids* ($IF_{2023} = 3,27$; Springer), *Bioorganic Chemistry* ($IF_{2023} = 4,50$; Elsevier) oraz *Forest Ecology and Management* ($IF_{2023} = 3,70$; Elsevier).

Podsumowując, rozprawa doktorska Karoliny Ciesielskiej stanowi wartościowy wkład w badania nad nowymi związkami o potencjalnym zastosowaniu w terapiach nowotworowych. Praca charakteryzuje się wysoką innowacyjnością, zwłaszcza w zakresie

**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

zastosowania zasad zielonej chemii oraz wprowadzenia fluoru do struktury związków fosforoorganicznych. Na podstawie uważnej analizy przestanych do recenzji dokumentów stwierdzam, że **przedłożona rozprawa doktorska Pani mgr Karoliny Ciesielskiej spełnia wszystkie wymogi i warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce stawiane pracom składanym przez osoby ubiegające się o stopień naukowy doktora** i stąd wnioskuję do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Chemiczne UAM o dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów wszczętego postępowania doktorskiego.