



---

Poznań dnia 26.08.2022 r.

## RECENZJA

rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu

w dyscyplinie nauki farmaceutyczne

mgr Natalii Piekuś-Słomki

pt. "Zależności struktura-właściwości fizykochemiczne oraz struktura-aktywność biologiczna pochodnych stilbenu."

wykonanej pod kierunkiem promotora dr hab. n. farm. Bogumiły Kupcewicz, prof. UMK

w Katedrze Chemii Nieorganicznej i Analitycznej,

Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu.

Dynamiczny postęp w naukach medycznych i naukach o zdrowiu, w tam także rozwój metod analitycznych, chemometrii oraz biologii molekularnej przyczynił się do odkrywania nowych związków o cennych właściwościach biologicznych. Dlatego precyzyjne określanie zależności pomiędzy strukturą związków chemicznych, a ich właściwościami nabiera dużego znaczenia. Szczególną rolę odgrywa tutaj ilościowa analiza zależności struktura-właściwości (ang. *Quantitative structure-property relationships*, QSPR). Badania te przyczyniają się bowiem do przyspieszania i ograniczania kosztów poszukiwania oraz wdrażania nowych związków o pożądanym właściwościach.

W związku z powyższym, podjęty temat rozprawy doktorskiej skupiony na analizach zależności struktura-właściwości fizykochemiczne oraz struktura-aktywność biologiczna pochodnych stilbenu jest bardzo istotny.

Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska stanowi spójne opracowanie dotyczące ilościowych zależności pomiędzy strukturą badanych związków, opisaną przy użyciu wybranych deskryptorów molekularnych), a wybranymi biologicznymi i fizykochemicznymi właściwościami. Tematyka rozprawy jest w pełni zgodna z zainteresowaniami badawczymi

promotora, Pani prof. Bogumiły Kupcewicz, która jest rozpoznawalnym specjalistą w dziedzinie chemii analitycznej ze szczególnym uwzględnieniem chemometrii.

Układ redakcyjny pracy jest prawidłowy. Rozprawa opracowana jest w formie monografii, liczy 308 stron i zawiera kolejno: spis treści, wykaz stosowanych skrótów, cele pracy, dobrze opracowaną część teoretyczną, materiał i metody wykorzystane w części eksperymentalnej, wyniki, dyskusję, wnioski, streszczenie w języku polskim i w języku angielskim, piśmiennictwo, życiorys zawodowy doktorantki oraz załączniki (publikację przeglądową, kopię plakatu oraz otrzymane widma z badań spektroskopowych). Poszczególne części zostały opisane w sposób jasny i staranny. Praca została napisana poprawnym językiem w sposób zrozumiały, pomimo złożonej i trudnej tematyki obejmującej zarówno aspekty chemiczne, biologiczne, analityczne jak i obliczeniowe. Na uznanie zasługuje widoczna staranność i dbałość o estetykę monografii. Nie stwierdzono poważniejszych błędów edytorskich i redakcyjnych. Niewielka ilość tzw. literówek nie utrudnia lektury i nie wymaga szczególnego wyszczególnienia. Drobne usterki takie jak np. niekonsekwentne stosowanie skrótów pochodzących od języka polskiego i angielskiego w tabeli 4, niewyraźna skala osi odciętych oraz brak tłumaczenia angielskiego słowa *distance* na osi rzędnych ryciny 9, czy brak tłumaczenia angielskiego słowa *leverage* na rycinie w żadnym stopniu nie wpływają na ogólną wysoką wartość merytoryczną pracy. W rozprawie wykorzystano 173 pozycje piśmiennictwa – cytowano zarówno pozycje książkowe, czasopisma naukowe jak również źródła internetowe. Zdecydowana większość z cytowanych pozycji stanowi literatura o cyrkulacji międzynarodowej z ostatnich lat. W mojej opinii brakuje odniesienia się do prac Ś.P. Prof. dr hab. Romana Kaliszana, który był niekwestionowanym specjalistą w analizach QSAR.

Rozprawa jest przygotowana w formie monografii, jednakże jej integralną częścią jest publikacja poglądowa dotycząca związków hybrydowych będących pochodnymi cis-stilbenu pt. „*Hybrid cis-stilbene Molecules: Novel Anticancer Agents*”, opublikowana w czasopiśmie z listy filadelfijskiej o zasięgu międzynarodowym – International Journal of Molecular Sciences (IF=6,208). W związku z tym, że publikacja została już wcześniej zrecenzowana przez specjalistów przed jej opublikowaniem, uważam za niecelowe jej ponowne drobiazgowo analizowanie. Zapoznałem się jednak szczegółowo z jej treścią i stwierdzam, że praca jest kompendium wiedzy w poruszanej tematyce i dowodzi głębokiej znajomości zagadnienia przez doktorantkę. Publikacja ta stanowi solidną podstawę teoretyczną do odpowiedniego zaplanowania badań eksperymentalnych. Godne uwagi jest to, że doktorantka jest pierwszym autorem niniejszej publikacji, dlatego należy wnioskować, że udział doktorantki w jej powstawaniu był wiodący. Ponadto w trakcie analizy bibliometrycznej dorobku doktorantki z wykorzystaniem dostępnych baz danych stwierdziłem, że w listopadowym wydaniu czasopisma Arabian Journal of Chemistry (IF=6,212) ukazała się nowa publikacja autorstwa doktorantki (N. Piekus-Słomka, M. Zapadka, B. Kupcewicz, Methoxy and methylthio-

substituted trans-stilbene derivatives as CYP1B1 inhibitors – QSAR study with detailed interpretation of molecular descriptors, Arabian Journal of Chemistry (2022), doi: <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2022.104204>), która dotyczy tematyki recenzowanej rozprawy. Pod względem formalnym nie można powyższej publikacji brać pod uwagę ponieważ nie została ona załączona do przedłożonej wcześniej dokumentacji. Jednakże dowodzi to uznania uzyskanych wyników na arenie międzynarodowej i świadczy o ciągłości pracy naukowej doktorantki.

Kluczowa część eksperymentalna jest bardzo dobrze zaprojektowana i zrealizowana w oparciu o gruntowną i szeroką wiedzę teoretyczną, umiejętności i kompetencje doktorantki. Logicznie przedstawione etapy badawcze obejmują:

- „ilościową analizę zależności zdolności do inhibicji izoenzymu CYP1B1 od struktury pochodnych trans-stilbenu, w oparciu o macierz deskryptorów molekularnych.
- analizę zależności właściwości fluorescencyjnych pochodnych trans-stilbenu w stanie stałym od struktury związków opisanej przez udziały słabych oddziaływań międzycząsteczkowych w powierzchni Hirshfelda oraz globalne deskryptory reaktywności.
- syntezę nowych pochodnych cis-stilbenu, mających stanowić podstawę do utworzenia połączeń hybrydowych z kwasami hydroksamowymi. Fizykochemiczną charakterystykę otrzymanych związków oraz badania ich cytotoksyczności wobec wybranych linii komórek nowotworowych oraz prawidłowych.
- analizę wpływu struktury pochodnych trans-stilbenu i cis-stilbenu na wartość współczynnika podziału oktanol-woda wyznaczonego eksperymentalnie metodą chromatograficzną”.

Metodyczne i staranne zaplanowanie badań świadczy o wysokim poziomie naukowym doktorantki i całego zespołu badawczego na czele z promotorem pracy.

W celu osiągnięcia złożonych wcześniej celów badawczych, doktorantka wykorzystwała szeroki panel technik instrumentalnych (spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego, spektrofotometria w podczerwieni, spektrofluorymetria, dyfraktometria, wysokosprawna chromatografia cieczowa) oraz obliczeniowych (regresja metodą najmniejszych kwadratów, wielokrotna regresja liniowa, regresja wektorów nośnych oraz algorytm K-najbliższych sąsiadów). Wykorzystanie tak szerokiego warsztatu naukowego doktorantki jest dowodem na jej dojrzałość naukową.

Na podstawie przeprowadzonych badań zarówno analitycznych, fizykochemicznych jak i chemometrycznych oraz analizy literaturowej, doktorantka prawidłowo sformułowała wnioski. Wykazała wpływ wybranych elementów strukturalnych analizowanych pochodnych

trans-stilbenu na zdolność do inhibicji CYP1B1. Zasugerowała również wpływ występujących w sieci krystalicznej oddziaływań międzycząsteczkowych na wydajność kwantową fluorescencji w stanie stałym badanych pochodnych trans-stilbenu. Zidentyfikowała także zależność między elektrofilowością związków, a właściwościami fluorescencyjnymi. Przeprowadzone badania pozwoliły na wyznaczenie wartości współczynnika log P dla pochodnych cis i trans stilbenu. Ponadto efektem prac doktorantki jest stworzenie modelu predykcyjnego pozwalającego przewidywać wartość współczynnika podziału oktanol-woda na podstawie struktury pochodnych cis i trans stilbenu.

Pomimo tego, że rozprawa charakteryzuje się cenną wartością merytoryczną szczególną uwagę zwróciłem na dwa aspekty, które wymagałyby odniesienia się do nich ze strony doktorantki:

#### 1. dotyczy modelu QSAR

W zbiorze testowym jest 20 związków a model wybrany jako optymalny ma 5 zmiennych (deskryptorów) w równaniu. Zazwyczaj przyjmuje się zasadę, że na jeden deskryptor w modelu powinno się mieć minimum 5 związków (zatem powinno być min. 25). W związku z tym ten warunek nie jest spełniony. Czy doktorantka może to wyjaśnić/ odnieść się do tego?

#### 2. dotyczy fluorescencji

Dlaczego doktorantka badała właściwości fluorescencyjne tylko w stanie stałym a nie ma badań w roztworze (roztworach różnych rozpuszczalników)?

Rozprawę mgr Natalii Piekus-Słomki oceniam bardzo wysoko. Stanowi ona cenny materiał źródłowy. Oprócz wyraźnej wartości merytorycznej pracy, ma ona także potencjał aplikacyjny. Nie wnoszę żadnych zastrzeżeń merytorycznych do recenzowanej pracy. **Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska w pełni odpowiada warunkom stawianym na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne. Praca stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, a jej autorka wykazała umiejętności samodzielnego prowadzenia badań naukowych.** W związku z powyższym zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne Collegium Medicum w Bydgoszczy UMK w Toruniu z wnioskiem o dopuszczenie mgr Natalii Piekus-Słomki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK  
Katedry i Zakładu Chemii  
Nieorganicznej i Analitycznej  
*Jan Matysiak*  
prof. dr hab. Jan Matysiak