



Prof. dr hab. Grzegorz Schroeder

Poznań, 29.07.2019 r.

### RECENZJA

pracy doktorskiej pani mgr Wiolety Anny Białobrzeskiej pt. *„Badania korelacji pomiędzy właściwościami elektrochemicznymi i spektroskopowymi wybranych pochodnych 9,10 – antrachinonu a ich właściwości biologiczne”* wykonanej pod kierunkiem prof. dr hab. inż. Tadeusza Ossowskiego.

Antrachinony to grupa związków szeroko rozpowszechnionych w przyrodzie o wielokierunkowej aktywności biologicznej. Związki te występują głównie w roślinach zielonych takich jak: aloes prawdziwy, kruszyna pospolita czy dziurawiec zwyczajny. Biomasa tych roślin jest obecnie wykorzystywana do otrzymywania leków na bazie antrachinonów. Antrachinony pozyskiwane z wybranych roślin to substancje o potencjalnym zastosowaniu w chemoprewencji nowotworów, to związki o wysokiej aktywności biologicznej, o właściwościach nie tylko regulujących pracę układu pokarmowego (środki przeczyszczające), ale również wykazujących działanie antyoksydacyjne i korzystnie wpływających na nasz organizm. W ostatnim okresie zainteresowanie antrachinonami, jako potencjalnymi lekami skupia się przede wszystkim na pochodnych 9,10-antrachinonu otrzymywanych w laboratoriach. W tym nurcie badań lokuje się przedłożona praca doktorska pani Wiolety Białobrzeskiej pt. *„Badania korelacji pomiędzy właściwościami elektrochemicznymi i spektroskopowymi wybranych pochodnych 9,10 – antrachinonu a ich właściwości biologiczne”* przygotowana w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauki ścisłe i przyrodnicze, dyscyplinie naukowej nauki chemiczne, która została wykonana pod kierunkiem prof. dr hab. inż. Tadeusza Ossowskiego w Katedrze Chemii Analitycznej, Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego.

---

ul. Uniwersytetu Poznańskiego 8, 60-780 Poznań

Tel. 604-817-938

NIP 777 00 06 350, REGON 000001293

[wchem@amu.edu.pl](mailto:wchem@amu.edu.pl)

[www.chemia.amu.edu.pl](http://www.chemia.amu.edu.pl)

Praca doktorska została przygotowana w tradycyjnej formie, liczy 163 strony maszynopisu i jest podzielona na klasyczne rozdziały: wprowadzenie, część literaturową, część eksperymentalną, cel pracy, dyskusje i omówienie wyników, podsumowanie i wnioski, spis literatury, całość zakończona jest streszczeniem w języku polskim i angielskim. W części literaturowej rozprawy doktorskiej obejmującej 48 stron maszynopisu, mgr Wioleta Białobrzaska, w oparciu o dane zawarte w 127 pracach oryginalnych i przeglądowych, przedstawiła informacje obejmujące cztery ważne zagadnienia dotyczące tematyki rozprawy doktorskiej. Omówiła pochodne 9,10-antrachinonu i ich zastosowanie jako antybiotyki antracykliczne, skupiając się nie tylko na mechanizmie działania tych związków jako leków, ale również przedstawiła ich niepożądane efekty oddziaływania. Kardi toksyczność antybiotyków antracyklicznych ogranicza zastosowanie tych ważnych antybiotyków w wielu przypadkach klinicznych. W kolejnej części autorka pracy doktorskiej przedstawiła właściwości 9,10-antrachinonów, omawiając mechanizmy jedno- i dwuelektronowe procesu redoks. Tlen i jego właściwości, dotyczące w szczególności reaktywnych form i ich oddziaływania z żywymi organizmami na poziomie komórkowym, to kolejny rozdział przedstawiony w części literaturowej pracy doktorskiej.

W tej części pracy znalazło się nieprecyzyjne, ale istotne sformułowanie: „Tlen jest pierwiastkiem, który jest najbardziej rozpowszechniony na Ziemi. Odpowiada za około jedną czwartą masy Ziemi.” Z danych literaturowych wynika, że skorupa ziemska jest zbudowana w ok. 99% z 8 pierwiastków, najwięcej jest tlenu (ponad 46% masowych), krzemu (ok. 27%), trzecie miejsce zajmuje glin (ok. 8%), a kolejne: żelazo, wapń, magnez, sód i potas; pozostałe 73 trwałe pierwiastki chemiczne stanowią tylko ok. 1% skorupy Ziemi.

Ostatni fragment części literaturowej obejmuje zagadnienia dotyczące budowy kwasu deoksyrybonukleinowego DNA oraz mechanizmu oddziaływania tego kwasu z różnymi związkami chemicznymi. Autorka omówiła również metody badawcze stosowane w badaniach oddziaływania DNA z wybranymi związkami chemicznymi.

Część eksperymentalna to 6 stronicowe opracowanie przedstawiające metody spektroskopowe i elektrochemiczne stosowane w badaniach pochodnych 9,10-antrachinonu i badania biologiczne mające na celu ocenę aktywności cytostatycznej *in vitro* badanych związków. Opisy procedur badawczych są jednoznaczne i bardzo precyzyjne, co świadczy o dobrym opanowaniu przez Doktorantkę warsztatu badawczego i umiejętności jego opisu w literaturze.

W rozdziale „Cel pracy” mgr W. Białobrzaska przedstawiła hipotezę, że istnieje korelacja pomiędzy właściwościami spektroskopowymi i elektrochemicznymi wybranych pochodnych

9,10-antrachinonu a ich aktywnością biologiczną. Badaniami objęto pochodne 9,10-antrachinonu zawierające ugrupowania piperazynowe oraz piperydynowe w pozycji 1 pierścienia antrachinonu. Badaniami objęto jedenaście pochodnych otrzymanych w Katedrze Chemii Analitycznej.

Rozdział „Dyskusja i omówienie wyników”, obejmuje 77 stron maszynopisu. Autorka dysertacji doktorskiej przedstawiała i omówiła wyniki badań dotyczące:

1. oddziaływania wybranych pochodnych antrachinonu z ctDNA z zastosowaniem spektroskopii UV-Vis. Wyzaczyła stałą oddziaływania „K” i porównała uzyskane wyniki dla pochodnych antrachinonu z wynikami uzyskanymi dla układu odniesienia doksorubicyny;
2. charakterystyki elektrochemicznej pochodnych piperazynowych oraz piperydynowych 9,10-antrachinonu oraz wpływu na te wartości różnego stężenia ctDNA obecnego w roztworze analizowanym. Wyzaczyła stosując metody cyklicznej wolamperometrii stałe oddziaływań pochodnych 9,10-antrachinonu z ctDNA i dwufosfatydyloglicerolem - kardiolipiną związkami odpowiedzialnymi w komórkach za przepuszczalność błony komórkowej i porównała te stałe oddziaływań z wynikami uzyskanymi dla układu odniesienia doksorubicyny;
3. mechanizmu oddziaływania wybranych pochodnych antrachinonu z tlenem w DMSO badanych metodą cyklicznej wolamperometrii. Mgr. W. Białobrzaska wyznaczyła wpływ obecności tlenu na wartości potencjałów redukcji/utlenienia pochodnych piperazynowych oraz piperydynowych 9,10-antrachinonu;
4. aktywności przeciwproliferacyjnej *in vitro* dla 7 pochodnych 9,10-antrachinonu oraz trzech układów odniesienia doksorubicyny, DMSO i cisplatyny na 5 liniach komórkowych komórek ludzkiego: raka gruczołu piersiowego (MDA-MB-231 i MCF-7), raka sutka, raka płuc i raka pęcherza. Wyznaczono wartości IC<sub>50</sub> dla wszystkich badanych układów.

Wnioski z przeprowadzonych badań pochodnych 9,10-antrachinonu w pracy doktorskiej można podsumować w następujących stwierdzeniach:

1. w przypadku pochodnych 9,10-antrachinonu zawierających w swojej strukturze podstawniki hydroksylowe oraz piperazynowe (1-OH-4-ppz-AQ, 1-OH-5-ppz-AQ oraz 1-OH-8ppz-AQ) obserwujemy w stosunku do pozostałych badanych pochodnych hamujący wpływ na aktywność proliferacyjną komórek raka na liniach komórek nowotworowych raka gruczołu piersiowego, sutka, płuc i pęcherza.

Pochodne te wykazują silną interkalację z badanym DNA, a proces redukcji elektrochemicznej tych związków jest procesem odwracalnym;

2. w przypadku pochodnych 9,10-antrachinonu zawierających w swojej strukturze podstawniki piperazynowe i piperydynowe w pozycji 1 pierścienia aromatycznego obserwuje się podobny hamujący wpływ na aktywność proliferacyjną komórek raka na liniach komórek nowotworowych raka gruczołu piersiowego, sutka, płuc i pęcherza. Związki te posiadają podobne właściwości elektrochemiczne i spektroskopowe, a wyznaczone stałe oddziaływania K z ctDNA posiadają podobne wartości, niższe niż w przypadku pochodnych 9,10-antrachinonu zawierających podstawniki hydroksylowe.

Analiza wyników badań uzyskanych w pracy doktorskiej nasuwa kilka pytań szczególnie ważnych dla badań w obszarze chemii medycznej:

1. czy na podstawie przeprowadzonych badań, w celu znalezienia najskuteczniejszych leków przeciwnowotworowych, można ustalić, z jakimi parametrami strukturalnymi i fizykochemicznymi związków chemicznych należy korelować aktywność biologiczną rozumianą, jako hamujący wpływ leków na aktywność proliferacyjną komórek raka;
2. czy każdy związek chemiczny wykazujący silne właściwości antyproliferacyjne na liniach komórek nowotworowych jest potencjalnym kandydatem na lek przeciwnowotworowy;
3. jaki jest mechanizm oddziaływania ctDNA z badanymi pochodnymi 9,10-antrachinonu zawierającymi w swojej strukturze podstawnik hydroksylowy, podstawnik różnicujący aktywność biologiczną badanych pochodnych antrachinonu.

Praca doktorska napisana jest w języku polskim, uwzględniającym fachowe słownictwo chemiczne. Rezultaty pracy doktorskiej wskazują, że cel pracy postawiony we wstępie rozprawy został zrealizowany. Autorka dysertacji doktorskiej przeprowadziła pomiary spektroskopowe, elektrochemiczne i badania aktywności biologicznej pochodnych 9,10-antrachinonu korelując między sobą uzyskane wyniki. Ustaliła wpływ podstawników w strukturze 9,10-antrachinonu na aktywność biologiczną tych związków.

Dorobek naukowy pani Wiolety Białobrzeskiej składa się z sześciu współautorskich prac oryginalnych, opublikowanych w czasopiśmie z listy filadelfijskiej, z tego dwie prace obejmujące tematykę pracy doktorskiej. Ponadto mgr W. Białobrzaska jest współautorką czterech prac spoza listy filadelfijskiej.

Przedstawiona rozprawa doktorska udowodniła, że Doktorantka posiadała umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej oraz interpretacji uzyskanych wyników, z zakresu spektroskopii i elektrochemii, wykazała się ogólną wiedzę teoretyczną w zakresie nauk chemicznych, a przedstawiona praca, której wyniki opublikowano w kilku publikacjach w czasopiśmie specjalistycznych stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego.

Podsumowując stwierdzam, że rozprawa doktorska pani mgr Wiolety Anny Białobrzskiej pt. *„Badania korelacji pomiędzy właściwościami elektrochemicznymi i spektroskopowymi wybranych pochodnych 9,10-antrachinonu a ich właściwości biologiczne”* wykonanej pod kierunkiem prof. dr hab. inż. Tadeusza Ossowskiego spełnia zwyczajowe i prawne wymogi stawiane pracom doktorskim zgodnie z przepisami ustawy z dnia 14 marca 2003 roku „O stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki” (Dz. U. nr 65 poz. 595 z późniejszymi zmianami) i wnioskuję do Rady Wydziału Chemii, Uniwersytetu Gdańskiego o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Prof. dr hab. G. Schroeder