

March 5, 2021

Recenzja rozprawy doktorskiej przedstawionej przez mgr. Diane Kalinowska

**“Wyznaczenie struktury molekularnej związków o potencjale farmakologicznym z wykorzystaniem metodologii bazującej na rentgenowskiej spektroskopii absorpcyjnej”**

przedłożonej Radzie Naukowej Instytutu Fizyki Polskiej Akademii Nauk

Przesłana mi do oceny rozprawa doktorska p. magister Diany Kalinowskiej została wykonana pod kierunkiem Dr. hab. Marcina Klepki w Instytucie Fizyki Polskiej Akademii Nauk. Eksperymenty zostały wykonane w Instytucie Fizyki PAN, Warszawskim Uniwersytecie Medycznym, a także przy dwóch źródłach synchrotronowych, Elettra w Trieście (Włochy) i SRLI w Nakhon Ratchasima (Tajlandia). Praca składa się z pięciu głównych części: Wstęp, Metodologia, Część eksperymentalna i metodyka analizy danych, Struktury molekularne badanych kompleksów zawierająca analizę wyników i Podsumowanie. Na końcu pracy czytelnik może znaleźć trzy rozdziały materiałów dodatkowych i liczący 119 pozycji spis literatury.

Tematem pracy było zbadanie struktury molekularnej bioaktywnych, niekryształicznych kompleksów z pochodnymi tetrazolowymi (MD i MG). Doktorantka badała structure molekularna kompleksów jonów miedzi i srebra w postaci proszku jak i roztworów o dwóch różnych stężeniach w celu uzyskania trójwymiarowych molekularnych modeli najbliższego otoczenia atomowego. Pomiaru aktywności cytotoksycznej i mikrobiologicznej wykazały, że kompleksy miedzi i srebra miały inna aktywnosc niz wyjściowych ligandów. Materiał badawczy stanowiły ludzkie linie komórkowe pierwotnego i przerzutowego raka jelita grubego i ludzka linia komórkowa przerzutowego raka prostaty. Co ciekawe, największe wartości przeżywalności wykazały komórki raka jelita grubego.

Długofalowym celem pracy jest znalezienie związku chemicznego, który zwalcza infekcje bakteryjna bądź wirusowa albo niszczy komórki nowotworowe bez atakowania zdrowych komórek. Badania podstawowe i ich zastosowanie do znalezienia nowych leków są niezmiernie ważną dziedziną nauki, która obejmuje również małowczątkowe środki lecznicze stosowane w onkologii. Tak więc praca ma bardzo ambitny cel mimo, że w oczywisty sposób praca nie mogła zawierać badań klinicznych.

Lekoodporność jest jednym z największych problemów współczesnej medycyny. Doktorantka opisuje pokrótce problem lekoodporności aczkolwiek po przeczytaniu tego paragrafu czułem pewien niedosyt. Uważam, że dobrze byłoby zastąpić go dłuższym paragrafem, który potraktowałby lekoodporność, jako problem cywilizacyjny a także poruszył złożoność i koszt badań klinicznych. Jest to szczególnie istotne w czasie, kiedy brak lekarstwa może zaafektować życie setek tysięcy ludzi.

Układ rozprawy można określić jako typowy, aczkolwiek wstęp 'historyczny' jest nieco zbyt obszerny i niekiedy oparty na publikacjach, które nie określiłbym jako *peer-review*. Opis metod stosowanych w badaniach jest często zbyt ogólny. Udokumentowanie potrzeby użycia synchrotronu jest bardzo wnikliwe. Jednakże chętnie dowiedziałbym się dlaczego doktorantka wybrała akurat synchrotron w Tajlandii i co jest szczególnie w linii BL8. Chętnie również dowiedziałbym się o problemach logistycznych związanych z przesłaniem (bądź przewiezieniem) bioaktywnych próbek do Tajlandii, co ze względu na zmiany temperatury i inny obszar celny niekoniecznie musiało być trywialne. Takie szczegóły są zwykle pomijane w publikacji, ale nie muszą być pomijane w pracy doktorskiej, która często jest ważnym źródłem informacji dla innych pracowników kiedy doktorantka opuści laboratorium.

Niestety, doktorantka nie dochowała należytej staranności przy końcowej redakcji pracy. Na przykład rysunek 19c ma opisy, które są mało czytelne. Moje zastrzeżenie budzi także sformatowanie i wybór niektórych cytacji. Format referencji typu "[56] P. Faller, et al., *Coord. Chem. Rev.* **256** (2012) 2381" nie pozwala na łatwe zidentyfikowanie wszystkich autorów publikacji, co powoduje, że wyszukanie publikacji doktorantki w spisie literatury jest bardzo utrudnione. Tak jak już napisałem poprzednio, styl pracy doktorskiej nie wymaga maksymalnej zwięzłości czego zwykle wymagamy w publikacji. Także, unikałbym cytowania artykułów z nie recenzowanych lub 'historycznych' publikacji, jeżeli nie jest to absolutnie konieczne.

Moje uwagi w żaden sposób nie zmniejszają wartości naukowej przedstawionej mi do recenzji pracy, a raczej powinny być potraktowane jako szczypta soli, bez której recenzja byłaby bezbarwna. Czytając, widzę ogrom pracy doświadczalnej, a także trafną analizę popartą wiedzą i intuicją. Opis metod syntetyzowania związków i pomiary w Warszawskim Uniwersytecie Medycznym pokazują, że doktorantka szuka aparatury nie tylko w swoim labie czy w najbliższym otoczeniu, ale potrafi poszukać miejsca, które posiada aparaturę pozwalającą najlepiej rozwiązać problem naukowy.

Rozprawa magister Diany Kalinowskiej jest rezultatem połączonego spojrzenia strukturalnego, biochemicznego i obliczeniowego ma interesującą grupę kompleksów. Wyniki i wnioski wyciągnięte z badań są wartościowe i powinny być szybko opublikowane.

Podsumowując stwierdzam, że przedłożona rozprawa całkowicie spełnia wszystkie wymagania określone w ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, stopniach naukowych i tytule naukowym i wnoszę o dopuszczenie Pani mgr Diany Kalinowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Dr. Wlodek Minor  
Harrison Distinguished Professor of Molecular  
Physiology and Biological Physics

P. O. Box 800736 Charlottesville, Virginia 22908-0736  
Phone: 434-243-6865 Fax: 434-243-2981 E-mail: [wladek@iwonka.med.virginia.edu](mailto:wladek@iwonka.med.virginia.edu)  
<http://minorlab.org> (UVA Messenger Mail, Box 800736)  
FedEx address: Room 4223 Pinn Hall, 1340 Jefferson Park Avenue, Charlottesville, VA 22908