

Prof. dr hab. n. farm. Beata Morak-Młodawska
Katedra i Zakład Chemii Organicznej
Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu
ul. Jagiellońska 4, 41-200 Sosnowiec
bmlodawska@sum.edu.pl
tel. 32 364 16 04

Sosnowiec, 20.10.2025

**Recenzja rozprawy doktorskiej Pani mgr inż. Dominiki Kozickiej
zatytułowanej:**

**„Związki fosforoorganiczne jako terapeutyki i znaczniki w
diagnostyce medycznej”**

**przedstawiona Radzie Dyscypliny Nauki Chemiczne
Politechniki Śląskiej w Gliwicach**

Recenzja została przygotowana w związku z pismem Przewodniczącej Rady Dyscypliny Nauki Chemiczne, Politechniki Śląskiej w Gliwicach, Pani prof. dr hab. Doroty Neugebauer (pismo z dnia 17.09.2025r).

Informacje ogólne

Pan mgr inż. Dominika Kozicka jest absolwentką Wydziału Chemicznego, Politechniki Śląskiej w Gliwicach. W 2021r. podjęła kształcenie w Szkole Doktorów macierzystej uczelni, realizując badania naukowe w Katedrze Chemii Organicznej, Bioorganicznej i Biotechnologii. Doktorantka posiada w swoim dorobku **10** publikacji naukowych, do których należą prace przeglądowe, monografie jak i prace oryginalne o łącznym wskaźniku oddziaływania **IF = 24,4** i łącznej liczbie punktów ministerialnych wynoszącej 685. Wśród powyższych publikacji znajduje się 5 prac i 2 monografie związane z tematyką rozprawy o wskaźniku oddziaływania **IF = 14,2** i liczbie punktów 405. Prace te zostały opublikowane w czasopiśmie o zasięgu ogólnosiwiatowym jak i rodzimym. Zgodnie z doniesieniami bazy Scopus zostały one już docenione w świecie nauki uzyskując cytowania. Dodatkowo doktorantka jest współautorem dwóch zgłoszeń patentowych, była wykonawcą w grantie programu IDUB, na przełomie lat 2022-2025 uzyskała cztery granty finansowane z subwencji Politechniki Śląskiej i odbyła dwa

staże naukowe: w Instytucie Chemii Organicznej, PAN w Warszawie i w Narodowym Instytucie Onkologii, oddział Gliwice. Za swoje osiągnięcia naukowe została wyróżniona zespołowymi nagrodami JM Rektora Politechniki Śląskiej (2023, 2024r), otrzymała stypendium IDUB w latach 2021-2025 jak i jest laureatką I miejsca w I edycji konkursu 360RG-CHEM Challeng w 2023r. Zaprezentowany dorobek jest znaczący, imponujący i równocześnie wskazuje na pracowitość oraz dojrzałość Doktorantki.

Ocena rozprawy

Badania przedstawione w rozprawie doktorskiej zostały wykonane w Katedrze Chemii Organicznej, Bioorganicznej i Biotechnologii, Politechniki Śląskiej w Gliwicach pod opieką promotorską Pana dr hab. inż. Jakuba Adamka, prof. Pol.Śl., a rolę promotora pomocniczego pełniła Pani dr inż. Anna Kuźnik.

Problematyka dysertacji skupia uwagę na syntezie nowych pochodnych związków fosforoorganicznych, niosących potencjał biologiczny przeciwnowotworowy i przeciwbakteryjny, jak i możliwości aplikacyjne w postaci stania się znacznikami w diagnostyce medycznej. Badania Doktorantki zatem poruszają aktualną i ważną tematykę naukową, dotyczącą chorób cywilizacyjnych do których należą choroby nowotworowe, bakteryjne czy problemy oporności wielolekowej. Na pierwszych stronach dysertacji znajdują się podziękowania złożone Panu Promotorowi i Pani Promotor pomocniczej, oraz osobom zaangażowanym w realizację badań, które potwierdzają dojrzałość Doktorantki i istotę zespołowej pracy naukowej.

Rozprawa doktorska Pani mgr inż. Dominiki Kozickiej została przygotowana w postaci 185 stronicowej tradycyjnej dysertacji. Rozprawa zawiera rozdziały: *Założenia i Cele Pracy, Część literaturową, Omówienie wyników, Podsumowanie i Wnioski, Część eksperymentalną, Streszczenie, Abstract, Literaturę*. Praca zawiera również wykaz stosowanych skrótów i oznaczeń, dorobek naukowy Doktorantki i załączniki w postaci widm NMR. Przegląd piśmiennictwa zawarty w części literaturowej został przygotowany bardzo ciekawie i przejrzysto. Doktorantka omawia w nim znaczenie biologiczne układów bifosforowych, metody otrzymywania układów 1-amino-1,1-bifosforowych, ukazuje bifosfoniany jako związki wykorzystywane w ukierunkowanym transporcie leków jak i jako znaczniki w diagnostyce medycznej. Przegląd ten jest bardzo bogaty a Doktorantka na łamach tej części dysertacji zaprezentowała ponad 100 różnych struktur chemicznych oznaczonych cyframi

rzymskimi. Do przygotowania tej części rozprawy Doktorantka wykorzystała 174 referencje z 204 wszystkich cytowanych prac. Rozdział ten powstał w oparciu o literaturę większości ostatnich 15 lat, co wskazuje, iż ten nurt badań jest bardzo aktualny.

Rozprawa doktorska mieści się w zakresie interdyscyplinarnych dysertacji i składa się zarówno z obszernej części chemicznej jak i równie bogatej części badań biologicznych, weryfikujących aktywności farmakologiczne. W ramach badań części chemicznej Pani Dominika Kozicka skupiła uwagę na zaprojektowaniu i syntezie zróżnicowanych strukturalnie pochodnych 1-amino-1,1-bisfosforowych, następnie wykonaniu modyfikacji wybranej pochodnej na dwóch drogach:

- ✓ poprzez zbudowanie koniugatów z wyselekcjonowanymi substancjami o określonej aktywności biologicznej tj.: betulina, chlorambucylem, indometacyną, 5-karboksyuracylem, kwasem mykofenolowym,
- ✓ poprzez wprowadzenie grupy trifenylofosfoniowej, nadającej funkcję tzw. liganda mitochondrialnego.

Kolejnym wyzwaniem postawionym przez Doktorantkę było stworzenie połączenia molekuly **8a** z deferoksamina w celu zbudowania liganda mogącego być zastosowanym w diagnostyce medycznej. Druga część badań zawartych w rozprawie to weryfikacja potencjału przeciwnowotworowego, przeciwbakteryjnego jak i analizy stabilności otrzymanego znacznika diagnostycznego PET z radioaktywnym cyrkonem w wybranych testach. Idea i zaplanowane badania w sposób bardzo czytelny zostały ukazane na schemacie nr 2 zawartym w rozdziale Założenia i Cel Pracy, w który Doktorantka również jasno ukazuje, iż jej tematyka jest rozwinięciem nurtów badawczych prowadzonych przez Panią dr inż. Annę Kuźnik i Pana dr hab. inż. Jakuba Adamka, prof. Pol.Śl.

Autorka w swych badaniach opracowała szereg procedur, wg których otrzymywała w wieloetapowych skomplikowanych reakcjach nowe związki chemiczne. Należy bardzo wysoko docenić ogrom pracy syntetycznej wykonany przez Doktorantkę w laboratorium chemii organicznej. Warsztat chemiczny został zaprojektowany wnikliwie, logicznie z dużą wiedzą związaną z mechanizmami przebiegających reakcji i został zrealizowany w sposób profesjonalny. Warto zwrócić uwagę, że Doktorantka wykorzystywała do swoich syntez reaktory ciśnieniowe, prowadziła reakcje wspomagane ultradźwiękami jak i kriostatem. Bardzo wysoko doceniam umiejętności dokonywania żmudnych i nie rzadko trudnych analiz strukturalnych opierających się na analizie widm spektroskopii NMR (^1H , ^{13}C , ^{31}P NMR), IR

oraz wysokorozdzielczej spektrometrii mas HRMS. Pragnę wskazać, że wyniki badań zostały opisane rzetelnie bez pominięcia negatywnych rezultatów, ukazano wyniki niesatysfakcjonujących wydajności reakcji chemicznych i sposoby wprowadzania innych warunków poprawiających tą wydajność, czy problemy dotyczące oczyszczania wybranych pochodnych, co jako recenzent bardzo doceniam. Ponadto Autorka podjęła trud optymalizacji biegnących reakcji, tłumaczy prawidłowości danych syntez prowadzące do uzyskania związków o określonej budowie. Doktorantka w grupie nowych pochodnych otrzymała substancje będące mieszaninami diastereoizomerów, co wymagało wnikliwej analizy spektroskopowej w celu określenia składu, ponieważ próby rozdzielenia z użyciem HPLC nie przyniosły oczekiwanych rezultatów. Podejmowała również trud syntezy kompleksu metaloorganicznego z izotopem cyrkonu, który finalnie ze względu na trudności badano w postaci zestryfikowanej formy. W niniejszej pracy w części eksperymentalnej zostało opisanych 51 nowych struktur chemicznych (w tym mieszaniny diastereoizomerów), których budowa została poparta wnikliwymi analizami strukturalnymi, a widma wybranych związków zostały zamieszczone na końcu rozprawy w rozdziale załącznik.

Drugą częścią badań, które zostały zaprezentowane w dysertacji są badania biologiczne weryfikujące tezy prawdopodobnych aktywności farmakologicznych. Badania aktywności przeciwnowotworowej otrzymanych wybranych nowych pochodnych, jak zostało wskazane, zostały wykonane w kooperacji z Pracownią Molekularnych Mechanizmów Terapii Nowotworów, Narodowego Instytutu Onkologii w Gliwicach, Centrum Biotechnologii Politechniki Śląskiej i Katedrą Inżynierii i Biologii Systemów. Badania mikrobiologiczne Doktorantka wykonywała we współpracy z Katedrą Chemii Nieorganicznej, Analitycznej i Elektrochemii macierzystej uczelni i Centrum Biotechnologii Politechniki Śląskiej, a badania stabilności chelatów z radioaktywnym cyrkonem w Zakładzie Radiofarmacji i Obrazowania Laboratoryjnego PET, Narodowego Instytutu Onkologii, oddział Gliwice.

Zostały wykonane testy cytotoksyczności w stosunku do ludzkiej linii kostniakomięsaka U-2 OS, nienowotworowej linii ludzkich fibroblastów skóry BJ1-hTERT, linii komórkowej kostniakomięsaka MG-63, mysiej linii fibroblastów L-929, ludzkiej linii gruczolakoraka płuc A549, nowotworu żołądka AGS z zastosowaniem leków referencyjnych, jak i badania aktywności przeciwnowotworowej kombinacji wybranych związków z dotychczas stosowanymi lekami przeciwnowotworowymi. Badania aktywności przeciwbakteryjnej dotyczyły analizy toksyczności w stosunku do szczepu bakterii *Staphylococcus aureus*.

Uzyskane przez Doktorantkę wyniki aktywności biologicznej były zróżnicowane i zależne od struktur badanych związków, co Autorka wnikliwie omawia poruszając analizę zależności struktura-aktywność (SAR). W tym miejscu jako recenzent chciałabym zwrócić uwagę na pewną nieścisłość lub raczej niedogodność w czytaniu rozprawy, ponieważ wyniki badań biologicznych tj.: tabele czy też wykresy, Doktorantka zamieściła w rozdziale omówienie wyników a nie w rozdziale wyniki, co wywołuje pewien chaos w czytaniu rozprawy. Dodatkowo chciałabym zapytać jakie testy biologiczne są zaplanowane dla niezbadanych pod kątem aktywności biologicznej związków w tym pochodnych TPP⁺. Chciałabym również zapytać dlaczego do badań aktywności przeciwbakteryjnej wytypowano tylko szczep *Staphylococcus aureus*? Analizując wyniki badań biologicznych chciałabym również zapytać czy Doktorantka mogłaby wskazać możliwe inne cele molekularne w stosunku do których badane związki mogłyby wykazywać aktywność?

Oceniając rozprawę doktorską przygotowaną przez Panią mgr inż. Dominikę Kozicką pragnę wskazać, że została ona przygotowana w sposób jasny i przejrzysty, ale Doktoranta nie ustrzegła się pewnych błędów edytorskich takich jak: brak spisu rycin i tabel czy też przesunięcia chemiczne w opisach widm NMR, w części eksperymentalnej powinny być zapisane z przecinkiem a nie kropką jak to ma miejsce w języku angielskim.

Wskazane uwagi absolutnie nie zmniejszają walorów poznawczych rozprawy doktorskiej, a służą skorygowaniu niedociągnięć stylistycznych w przyszłości. Natomiast wartym podkreślenia są mocne strony rozprawy do których należą: aktualność zaprezentowanej tematyki, przemyślane, kompleksowe i multidyscyplinarne podejście badawcze czy też wykorzystanie nowoczesnych narzędzi badawczych w przedstawionych badaniach.

Podsumowanie

Przeprowadzone badania bardzo właściwie wpisują się w nowoczesne trendy związane z projektowaniem nowych substancji bioaktywnych, które mogą zostać wykorzystane w leczeniu chorób cywilizacyjnych. Zaprezentowany dorobek naukowy Doktorantki jest w opinii recenzenta wysoce znaczący, nowatorski i obiecujący. Rozprawa doktorska Pani mgr inż. Dominiki Kozickiej w pełni prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną jak i umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej w interdyscyplinarnym zespole.

Podsumowując stwierdzam, iż rozprawa doktorska Pani mgr inż. Dominiki Kozickiej spełnia wszelkie wymogi stawiane pracom doktorskim, zgodnie z art. 187

ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2023 poz. 742) w związku z czym zwracam się do Rady Dyscypliny Nauki Chemiczne, Politechniki Śląskiej w Gliwicach z wnioskiem o nadanie Pani mgr inż. Dominice Kozickiej stopnia doktora w dyscyplinie nauk chemicznych.

Mając na uwadze oryginalność i aktualność przedstawionych badań, ich znaczący, nowatorski charakter, realizację badań w zespołach interdyscyplinarnych jak również bogaty dorobek naukowy Doktorantki zwracam się do Wysokiej Rady z wnioskiem o wyróżnienie rozprawy doktorskiej Pani mgr inż. Dominiki Kozickiej.

Sosnowiec, dnia 20 październik 2025r.

prof. dr hab. n. farm. Beata Morak-Młodawska

PROFESOR BADAWCZO-DYDAKTYCZNY

Katedry i Zakładu Chemii Organicznej
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Podpisano odręcznie przez autora

prof. dr hab. n. farm. Beata Morak-Młodawska