



Prof. dr hab. inż. Agnieszka Adamczyk-Woźniak
Katedra Chemii Fizycznej
Wydział Chemiczny Politechniki Warszawskiej
ul. Noakowskiego 3, 00-664 Warszawa
tel. +48 22 2345737
Email: agnieszka.wozniak@pw.edu.pl

Warszawa, dn. 02 września 2024 r.

RECENZJA
rozprawy doktorskiej

mgr. inż. Krzysztofa Śmiałkowskiego

pt.:

**„OLIGOFUNKCJONALIZACJA KLASTERÓW BORU
JAKO BŁOKÓW BUDULCOWYCH NOWYCH MATERIAŁÓW FUNKCJONALNYCH
I ZWIĄZKÓW BIOAKTYWNYCH”**

wykonanej w ramach kształcenia w Szkole Doktorskiej BioMedChem
Uniwersytetu Łódzkiego i Instytutów PAN w Łodzi

Promotor: prof. dr hab. Zbigniew Leśnikowski

Recenzowana rozprawa została wykonana w Instytucie Biologii i Medycznej Polskiej Akademii Nauk w Łodzi, w którym od lat prowadzi się zaawansowane prace naukowe z zakresu chemii oraz zastosowań medycznych klasterów boru zwanych również klatkami boranowymi. Badania realizowane pod kierunkiem prof. Zbigniewa Leśnikowskiego, promotora rozprawy, cieszą się dużym uznaniem wśród specjalistów w dziedzinie chemii boru na całym świecie. Rozprawa doktorska mgr. inż. Krzysztofa Śmiałkowskiego stanowi twórcze rozwinięcie tej tematyki. Doktorant podjął się mianowicie realizacji niełatwego zadania oligofunkcjonalizacji klasterów boru, która polega na przyłączeniu do ich szkieletu co najmniej trzech podstawników. Otrzymane pochodne mogłyby wykazywać aktywność biologiczną lub stać się budulcami nowych, bioaktywnych materiałów funkcjonalnych. Ich synteza jest więc zdecydowanie zadaniem wartym zachodu. Takie też ambitne cele wyznaczył sobie i konsekwentnie zrealizował mgr inż. Krzysztof Śmiałkowski.

**Politechnika
Warszawska**

ul. Noakowskiego 3
00-664 Warszawa
www.ch.pw.edu.pl

Agnieszka Adamczyk-Woźniak

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska została przygotowana w formie pracy pisemnej, o typowej dla tego typu opracowań strukturze. Głównymi jej elementami są wstęp literaturowy (30 stron) oraz omówienie przeprowadzonych badań (38 stron). Całość opracowania opatrzona została także streszczeniami w językach polskim oraz angielskim. W pracy umieszczono ponadto spis symboli i skrótów (str.: 9, 10) oraz listę cytowanych odnośników literaturowych (str.: 101-108). Cel pracy doktorskiej został jasno postawiony na stronie 21. opracowania, a całość dysertacji zwięźle podsumowana na stronach 99-100. W rozprawie zamieszczono również kopie publikacji, które powstały w oparciu o część uzyskanych przed Doktoranta wyników i zostały dotychczas ogłoszone drukiem.

W części literaturowej swojej pracy doktorskiej, pan mgr inż. Krzysztof Śmiałkowski umiejętnie wprowadził Czytelnika w podjętą tematykę. Kandydat do tytułu doktora zacytował 128 publikacje źródłowe, w tym kilka prac przeglądowych. Doktorant w sposób klarowny opisał budowę poszczególnych typów klastrów boru oraz wybrane właściwości dikarba-closo-dodekaboranów oraz metalokarboranów. Wysoko oceniam zarówno dobór treści jak i sposób ich przedstawienia. Tekst uzupełniają liczne, przejrzyste ilustracje, które znacznie ułatwiają lekturę. Warto podkreślić, że część literaturowa stanowi bardzo dobre omówienie aktualnego stanu wiedzy. Zawiera ona również elementy dyskusji oraz liczne odniesienia do planu badań eksperymentalnych. Świadczy to niewątpliwie o dojrzałości naukowej Doktoranta, który potrafi skrupulatnie przeanalizować dostępne dane, aby następnie twórczo je wykorzystać w realizacji celów badawczych.

W części poświęconej dyskusji uzyskanych wyników (strony 62-99) Doktorant szczegółowo opisuje przeprowadzone przez siebie eksperymenty. Kandydat do tytułu doktora konsekwentnie realizował kolejne etapy prac, prowadzące ostatecznie do otrzymania nanocząstek, posiadających zdolność równoczesnego wyciszenia dwóch genów. Choć ostatni etap badań przeprowadzony był we współpracy z zespołem Pani prof. Barbary Nawrot i Doktorant nie realizował ich osobiście, to oczywistym jest, że otrzymanie przez Pana mgr. inż. Krzysztofa Śmiałkowskiego odpowiednich substratów było kluczowe w tym przedsięwzięciu. Warto podkreślić, że przeprowadzone przez Kandydata do tytułu doktora syntezy były wieloetapowe, a o ich ostatecznym powodzeniu zadecydowały: uważny dobór metod, ich niezbędne modyfikacje oraz zachowanie odpowiednich warunków ich prowadzenia.

Z obowiązku recenzentki, poniżej przedstawiam listę drobnych niedociągnięć, które zauważyłam w czasie analizy pracy:

- 1) Niezręcznym jest określenie „tworzenie chemicznych podstaw syntezy” (str. 21). Lepiej byłoby napisać „otrzymanie substratów w syntezie”.

Adama - Woźniak

- 2) Związki opisywane w pracy doktorskiej nie zostały ponumerowane w kolejności ich wymieniania w tekście. Na przykład strukturę 6, wymienioną w tekście na str. 62 odnalazłam dopiero na stronie 67 (Schemat 12). Ta sama uwaga dotyczy struktury 13, wymienionej na stronie 62 (wzór na stronie 74). Powtórzenie rysunku lub podanie numeru schematu obok numeru struktury znacznie ułatwiłoby analizę treści pracy.
- 3) Numeracja atomów w strukturach na Schemacie 9 str. 57 jest nieczytelna, nieczytelne są również Rysunki 17, 18, 19 i 23 (str. 71, 72, 86 i 98).
- 4) Podpis pod Rysunkiem 14 jest niepełny.
- 5) Zapisano: „przestrzennie uorganizowany” zamiast „zorganizowany” (str. 66) oraz „krzywe mięknicią” zamiast „mięknicia” (str. 92).
- 6) Dwanaście linijek tekstu rozprawy zostało dosłownie i w całości umieszczone zarówno na stronie 61 (począwszy od linii 2) jak i na stronie 99 rozprawy.

Wymienione powyżej niedoskonałości nie umniejszają mojej wysokiej oceny wartości merytorycznej rozprawy doktorskiej Pana mgr. inż. Krzysztofa Śmiałkowskiego i nie wymagają komentarza Doktoranta.

Poniżej przedstawiam kwestie, do których chciałabym, aby Kandydat do stopnia doktora odniósł się w czasie publicznej obrony rozprawy:

- 1) Niezrozumiały jest fragment zamieszczony w punkcie 1 na stronie 45 rozprawy. Szczególnie niewłaściwe jest określenie „siła zasad stosowanych do aktywacji grupy C-H” (str. 45). Grupę C-H mogą aktywować sąsiadujące podstawniki, zwiększając jej kwasowość. Zasada umożliwia oderwanie protonu od tej grupy. W zależności od mocy zasady, taka deprotonacja zachodzi lub też nie. Powstająca sól reaguje następnie z czynnikiem alkilującym, jak np. zostało to przedstawione na Schematach 4 i 5. Określenie „aktywacja grupy C-H” pojawia się następnie również na str. 51, 52, 69, 70, 75 oraz 78 rozprawy.
- 2) W dysertacji zabrakło niektórych szczegółowych przepisów preparatywnych, których podanie umożliwiłoby odtworzenie przeprowadzonych eksperymentów. Opisy zawarte w pracy, takie jak np.: „po standardowej obróbce mieszaniny reakcyjnej i oczyszczeniu produktu za pomocą chromatografii kolumnowej” (str. 70) są zdecydowanie niewystarczające. Większość przepisów odnalazłam dopiero w załączonym tekście artykułu (i) lub materiałach uzupełniających do publikacji (ii). Materiały uzupełniające nie zostały jednak dołączone do tekstu ocenianej rozprawy, co zdecydowanie powinno mieć miejsce.

Adalajda - Wosniak

W oparciu o badania przeprowadzone w ramach ocenianej pracy doktorskiej powstały dotychczas dwie publikacje w czasopiśmie o zasięgu światowym:

(i) **Śmiałkowski, K.**; Sardo, C.; Leśnikowski, Z. J. Metallacarborane synthons for molecular construction—oligofunctionalization of cobalt bis(1,2-dicarbollide) on boron and carbon atoms with extendable ligands. *Molecules*, **2023**, 28, 4118;

(ii) Bednarska-Szczepaniak, K.; Ebenryter-Olbińska, K.; Gajek, G.; **Śmiałkowski, K.**; Suwara, J.; Fiedorowicz, L.; Leśnikowski Z. Synthesis of DNA-boron cluster composites and assembly into functional nanoparticles with dual, anti-EGFR, and anti-c-MYC oncogene silencing activity *Chem. Eur. J.*, **2024**, e202303531.

Trzecia praca jest obecnie w przygotowaniu. W jednej z wymienionych publikacji Doktorant jest pierwszym autorem, co wraz z załączonymi oświadczeniami współautorów świadczy o wiodącej roli Pana mgr. inż. Krzysztofa Śmiałkowskiego w jej powstaniu.

Podsumowując, Pan mgr inż. Krzysztof Śmiałkowski przygotował bardzo dobrą rozprawę doktorską, w oparciu o bogaty, skrupulatnie udokumentowany materiał doświadczalny. Oceniana dysertacja prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną Kandydata w zakresie specjalizacji chemia medyczna (dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplina nauki medyczne). Wskazuje ona również na umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej przez Doktoranta. Przedmiotem przedstawionej do oceny rozprawy jest oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, jakim była synteza oligofunkcjonalizowanych klasterów boru, wykorzystanych następnie do otrzymania ich terapeutycznych kompozytów z kwasami nukleinowymi. Mając na uwadze powyższe kwestie, stwierdzam, iż przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska Pana mgr. inż. Krzysztofa Śmiałkowskiego pt.: „OLIGOFUNKCJONALIZACJA KLASTERÓW BORU JAKO BLOKÓW BUDULCOWYCH NOWYCH MATERIAŁÓW FUNKCJONALNYCH I ZWIĄZKÓW BIOAKTYWNYCH” w pełni spełnia ustawowe kryteria stawiane rozprawom doktorskim (zgodnie z art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce). W związku z tym, wnoszę o dopuszczenie mgr. inż. Krzysztofa Śmiałkowskiego do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne w specjalizacji chemia medyczna.

Ze względu na bogaty materiał doświadczalny zawarty w przedstawionej do recenzji pracy doktorskiej oraz zaprojektowanie i otrzymanie nowych związków, które już znalazły niezmiernie ciekawe zastosowania, wnioskuję do Rady Naukowej Instytutu Biologii Medycznej PAN o wyróżnienie rozprawy mgr. inż. Krzysztofa Śmiałkowskiego.



Prof. dr hab. inż. Agnieszka Adamczyk-Woźniak