



Dr hab. Beata Żołnowska

Gdańsk, 13.05.2025

Katedra i Zakład Chemii Organicznej

Wydział Farmaceutyczny GUMed

### **RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ**

**MGR INŻ. OLGI CIUPAK**

**Z WYDZIAŁU CHEMICZNEGO POLITECHNIKI GDAŃSKIEJ**

**PT. „ANALOGI STRUKTURALNE I KONIUGATY KWASU FOLIOWEGO JAKO NOWE INHIBITORY  
SULFATAZY STEROIDOWEJ (STS).”**

Nowotwory złośliwe to jedno z największych wyzwań współczesnej medycyny, a rak piersi – najczęściej diagnozowany nowotwór u kobiet – odpowiada za rosnącą liczbę zachorowań i zgonów. Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC) przewiduje, że do 2050 roku liczba nowych przypadków wzrośnie o 38%, a zgonów – aż o 68%. Główne przyczyny to starzenie się społeczeństwa, postęp diagnostyczny oraz rosnąca ekspozycja na czynniki ryzyka, takie jak otyłość, alkohol i brak aktywności fizycznej. Dane te podkreślają pilną potrzebę rozwoju nowych, celowanych terapii, które będą skuteczniejsze i mniej obciążające dla pacjentów.

Na tle współczesnych strategii walki z chorobami nowotworowymi tematyka podjęta w recenzowanej rozprawie doktorskiej wpisuje się w aktualne nurty badawcze i stanowi cenny wkład w rozwój nowych celów molekularnych, jak i udoskonalanie systemów dostarczania leków oraz zwiększanie selektywności działania terapeutycznego w leczeniu nowotworów hormono zależnych, w szczególności raka piersi. Doktorantka podejmuje w swojej pracy próbę przezwyciężenia ograniczeń znanych dotąd inhibitorów sulfatazy steroidowej (STS), które często wykazują niepożądaną aktywność estrogenową oraz niską selektywność działania. Poprzez racjonalne projektowanie cząsteczek z wykorzystaniem metod *in silico* i syntezy organicznej, opracowała nowe struktury o potencjale terapeutycznym. Należy podkreślić, że rozprawa łączy klasyczne podejście z zakresu chemii leków (projektowanie i synteza inhibitorów) z elementami nowoczesnej koncepcji ukierunkowanego transportu leków, co

**Katedra i Zakład Chemii Organicznej**

Dr hab. Beata Żołnowska | [beata.zolnowska@gumed.edu.pl](mailto:beata.zolnowska@gumed.edu.pl) | Al. Gen. J. Hallera 107, 80-416 Gdańsk  
58 349 12 29, sekretariat – 58 349 12 77 | [organiczna@gumed.edu.pl](mailto:organiczna@gumed.edu.pl)

czyni ją zgodną z aktualnym trendem w badaniach translacyjnych – przejściem od cząsteczki do mechanizmu działania w modelach biologicznych, z potencjałem dalszego rozwoju klinicznego.

Przedstawiony w rozprawie doktorskiej przegląd literatury wskazuje, iż Doktorantka w sposób kompleksowy i szczegółowy zgłębiła tematykę związaną z molekularnymi i farmakologicznymi aspektami terapii nowotworów piersi. Obejmuje on zarówno zagadnienia ogólne dotyczące epidemiologii, czynników ryzyka i klasyfikacji nowotworów piersi, jak i szczegółowe informacje dotyczące roli hormonów steroidowych oraz zastosowania pochodnych kwasu foliowego i ich koniugatów w diagnostyce oraz leczeniu nowotworów. Struktura przeglądu świadczy o dogłębnym zrozumieniu problematyki badawczej oraz umiejętności krytycznej analizy i syntezy aktualnej wiedzy naukowej.

Za główny cel badań Doktorantka postawiła sobie zaprojektowanie, syntezę oraz ocenę biologiczną nowych inhibitorów STS o potencjalnym zastosowaniu w leczeniu nowotworów hormonozależnych. Szczególny nacisk położyła na otrzymanie związków zawierających fragmenty strukturalne kwasu foliowego (FA) oraz syntezę koniugatów STS-FA, co miało umożliwić ukierunkowanie działania tych inhibitorów na komórki nowotworowe wykazujące nadekspresję receptorów kwasu foliowego (FR $\alpha$ ). Zakres pracy obejmował zarówno projektowanie *in silico*, syntezę organiczną, jak i kompleksowe badanie biologiczne *in vitro*, co świadczy o interdyscyplinarnym charakterze pracy i szerokim zakresie kompetencji doktorantki.

Cel rozprawy został bardzo trafnie określony i doskonale wpisuje się w aktualny stan wiedzy oraz wieloletni dorobek naukowy zespołu badawczego pod kierunkiem dr. hab. inż. Sebastiana Demkowicza z Katedry Chemii Organicznej Politechniki Gdańskiej. Zespół ten od lat konsekwentnie rozwija badania nad inhibitorami STS, tworząc bogatą bibliotekę związków o wysokiej aktywności biologicznej. Praca Pani Olgi Ciupak stanowi naturalną i bardzo wartościową kontynuację tych działań, wnosząc jednocześnie świeże podejście i nowe rozwiązania. Dzięki temu jej cel badawczy nie tylko jest jasno sformułowany, ale też silnie osadzony w realiach aktualnych wyzwań naukowych i terapeutycznych.

Doktorantka zaprojektowała i zsyntetyzowała 36 nowych finalnych związków, obejmujących trzy serie. Pierwsza seria (IA-L) prezentuje pochodne 6-(1-fenilo-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)naftalen-2-ylu, w których pierścień fenyłowy został zastąpiony układem naftalenowym w celu oceny wpływu tej modyfikacji na aktywność inhibitorów STS. Druga seria (IIA-B, IIIA-B, IVA-B, VA-B) została zaprojektowana z myślą o naśladowaniu struktury kwasu foliowego, obejmując fragmenty 1,2,3-triazolu, kumaryny, flawonów oraz tyraminy

(pochodne A i B). Trzecia seria (VIA-L) zawiera pochodne oparte na pierścieniu triazolowym, reszcie kwasu glutaminowego oraz atomie fluoru, złożone z dwunastu izomerów różniących się położeniem łańcucha kwasu glutaminowego i rodzajem ugrupowania estrowego. Dodatkowo, opracowano koniugat kwasu foliowego z inhibitorem STS (VII), stanowiący połączenie obu struktur. W tym miejscu należy podkreślić, że Doktorantka uzyskała bardzo dobre wydajności reakcji, co świadczy o Jej wysokiej biegłości w zakresie projektowania i przeprowadzania syntez chemicznych. Efektywność reakcji i dobór warunków syntezy są kluczowe dla uzyskania związków o oczekiwanej strukturze. Ponadto, udane przeprowadzenie tych reakcji stanowi dowód na umiejętności optymalizacji procesów chemicznych, co jest niezbędne w kontekście poszukiwania nowych związków o specyficznych funkcjach biologicznych.

Zastosowanie przez Doktorantkę techniki dokowania molekularnego jest dobrze uzasadnione i pozwala na wyselekcjonowanie związków o najlepszym potencjale. Dodatkowe analizy takie jak symulacje w programie Discovery Studio, świadczą o głębokim zrozumieniu procesów molekularnych i identyfikacji interakcji ligand-receptor. Użycie tych narzędzi pozwoliło na uzyskanie trafnych i wartościowych wyników, które stanowiły podstawę dalszych eksperymentów.

**Pytanie: Proszę o doprecyzowanie, na czym dokładnie polegało projektowanie związków z wykorzystaniem modelowania molekularnego w programie AutoDock Vina 1.1.2? Czy w ramach tego etapu zastosowano dodatkowe narzędzia wspomagające analizę farmakoforową? Czy proces projektowania opierał się głównie na zaproponowanej przez Doktorantkę, intuicyjnej modyfikacji podstawników R1-R5 (H, Cl, Br, F) w celu wytypowania układów o najwyższym potencjale oddziaływania z centrum aktywnym celu molekularnego?**

Jednym z kluczowych osiągnięć przedstawionej do recenzji pracy jest szczegółowa analiza *in vitro* serii pochodnych amidosiarczanowych 6-(1-fenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)naftalen-2-ylu (IA-L). Badania wykazały wysoką aktywność inhibicyjną tych związków wobec STS oraz w testach komórkowych z linią MCF-7, a wyniki zostały udokumentowane w publikacji w czasopiśmie *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. Kolejnym istotnym aspektem pracy była ocena biologiczna analogów kwasu foliowego zawierających ugrupowanie amidosiarczanowe (serie IIA-B, IIIA-B, IVA-B, VA-B, VIA-L). Wyniki testów wykazały, że większość związków posiadała aktywność inhibicyjną wobec STS. Doktorantka przeprowadziła również wstępne badania mechanizmu transportu tych analogów, sugerując, że niekoniecznie odbywa się on poprzez receptory kwasu foliowego. Wyniki tych badań stanowiły

podstawę manuskryptu, który w trakcie przygotowywania rozprawy doktorskiej znajdował się w recenzji w *European Journal of Medicinal Chemistry*, i który w efekcie został zaakceptowany do publikacji 10 kwietnia 2025 w tymże czasopiśmie.

Kulminacją badań Doktorantki było otrzymanie i charakterystyka koniugatu kwasu foliowego z inhibitorem STS (związek VII). Badania *in vitro* potwierdziły że zarówno sam koniugat jak i uwolniony z niego inhibitor (związek 158) charakteryzują się dobrą aktywnością inhibicyjną wobec STS, porównywalną z Irosustatem. Eksperyment z użyciem DTT potwierdził mechanizm rozpadu koniugatu poprzez redukcję mostka disiarczkowego. Niemniej jednak, próby potwierdzenia transportu koniugatu do komórek z nadekspresją FR $\alpha$  poprzez te receptory nie dały jednoznacznych rezultatów, a test PAMPA sugerował słabą przenikalność zarówno koniugatu, jak i uwolnionego inhibitora przez błony komórkowe. Te wyniki, choć nie potwierdziły pierwotnych założeń dotyczących mechanizmu celowania, są niezwykle ważne dla dalszego projektowania tego typu hybryd molekularnych.

**Pytanie: Jakich spodziewa się Pani kluczowych parametrów farmakokinetycznych (ADME), a w szczególności lipofilowości, dla najbardziej obiecujących serii i pojedynczych związków wyłonionych z Pani badań, takich jak pochodne amidosiarczanowe 6-(1-fenilo-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)naftalen-2-ylu (IA-L), analogi kwasu foliowego z rdzeniami triazolowymi (VIA-L, zwłaszcza VIK), oraz koniugat kwasu foliowego STS-FA (VII) i jego uwolniony inhibitor (158)?**

**W szczególności, biorąc pod uwagę wyniki testu PAMPA wskazujące na niską przepuszczalność przez błony związku VII i 158, jak te obserwacje korelują z Pani przewidywaniami dotyczącymi ich absorpcji i dystrybucji? Czy spodziewa się Pani, że różnice w strukturze chemicznej między poszczególnymi seriami obiecujących inhibitorów (np. naftalenowy rdzeń w IA-L w porównaniu do motywów analogów kwasu foliowego w VIA-L) będą znacząco wpływać na ich profil ADME i lipofilowość?**

Z pełnym przekonaniem stwierdzam, że praca doktorska dostarcza istotnych dowodów na skuteczność inhibitorów STS, a osiągnięcia Doktorantki mają kluczowe znaczenie dla przyszłych badań nad leczeniem chorób nowotworowych piersi. Jednocześnie jako recenzent chciałbym zasugerować kilka możliwych kierunków dalszych badań, które mogłyby przyczynić się do jeszcze lepszego zrozumienia mechanizmu działania opracowanych inhibitorów STS oraz ich potencjalnego zastosowania terapeutycznego. Moje sugestie mają na celu jedynie otwarcie przestrzeni do dyskusji na temat możliwości rozwoju tego fascynującego tematu, a nie stanowią wskazania na jakiegokolwiek niedociągnięcia pracy. W pracy wstępnie zbadano rolę receptora kwasu foliowego  $\alpha$  (FR $\alpha$ ) w transporcie badanych związków. W celu

potwierdzenia tej hipotezy i dokładniejszego zrozumienia procesu internalizacji, warto byłoby rozważyć wykorzystanie mikroskopii konfokalnej do wizualizacji wnikania znakowanych inhibitorów lub koniugatów w komórkach z nadekspresją FR $\alpha$  oraz komórkach kontrolnych z niską ekspresją tego receptora. Uzupełnieniem tych badań mogłyby być eksperymenty wysycenia receptorów z użyciem różnych stężeń kwasu foliowego, co pozwoliłoby dokładniej określić powinowactwo badanych związków do FR $\alpha$ .

Ponadto, ponieważ obecna praca koncentruje się głównie na badaniach *in vitro*, kolejnym logicznym krokiem byłoby przeprowadzenie badań *in vivo* na modelach zwierzęcych z wszczepionymi nowotworami wykazującymi nadekspresję FR $\alpha$ . Pozwoliłoby to ocenić skuteczność terapeutyczną i profil toksyczności najbardziej obiecujących inhibitorów oraz koniugatu STS-FA (VII).

Dodatkowo, badania toksyczności *in vitro* na liniach komórkowych pochodzących z zdrowych tkanek umożliwiłyby ocenę potencjalnych działań cytotoksycznych wobec komórek nie będących celem terapeutycznym. Czy Doktorantka rozważała powyższe kierunki podczas planowania badań, bądź czy ma własne przemyślenia dotyczące dalszego rozwoju tej tematyki?

W trakcie recenzowania pracy nasunęło mi się kilka kwestii wymagających doprecyzowania:

- Czy związki IV A i B były dobrze rozpuszczalne w warunkach testu enzymatycznego i komórkowego? Czy brak aktywności wynika z braku rozpuszczalności? Str. 120
- W jakim celu dane w tabeli 3.15 zostały zaznaczone kolorem czerwonym. Autorka nie wyjaśnia tego w tekście. Str. 123-125
- Jakie dodatkowe badania biologiczne Doktorantka proponuje w celu wyjaśnienia drogi wnikania inhibitora do wnętrza komórki, o której pisze: „inhibitory te muszą pokonywać inną drogę do wnętrza komórki, np. może to być transport oparty na anionowych transporterach związków organicznych [124]–[126], jednak aby tego dowieść należałoby przeprowadzić dodatkowe badania biologiczne.”
- Jaka była czystość otrzymanych w pracy związków?

Pod względem formalnym praca została przygotowana właściwie, uwzględniając poprawność językową, stylistyczną oraz interpunkcyjną. Układ i struktura pracy są standardowe dla tego typu opracowań. Praca zawiera wykaz skrótów i symboli, streszczenia w języku polskim i angielskim, część literaturową, cel i zakres pracy, badania własne,

podsumowanie, dorobek naukowy, część eksperymentalną, bibliografię oraz wykaz rysunków, schematów i tabel.

Pod względem redakcyjnym i graficznym praca przygotowana została starannie, liczy łącznie 256 stron numerowanych, zawiera 33 rysunki, 31 schematy, 28 tabel i 3 odniesienia do stron internetowych, 123 pozycje piśmiennictwa cytowanego, z czego 55 pozycji pochodzi z ostatniego piętnastolecia, co świadczy o aktualności przeglądu literatury.

Do obowiązków recenzenta należy wskazanie zauważonych błędów popełnionych w trakcie przygotowywania manuskryptu rozprawy. Poniżej przedstawiam spostrzeżenia dotyczące zagadnień formalnych i redakcyjnych:

- Brak w podpisie rysunku 1.6. numeru identyfikacyjnego PDB dla struktury STS
- Schemat 1.3 – brak na schemacie podpisu Addukt 1.
- Strona 47, pojedyncze błędy interpunkcyjne oraz błąd typograficzny.
- Str. 63 – powinno być klirens zamiast kirens; str. 69 – powinno być nerkowokmórkowy zamiast nerokowokomórkowy; str. 77 – powinno być Streptomyces zamiast Stveptomyces; str. 99 – powinno być 6-bromo-2-naftalen zamiast 6-bromo-2-naftolen
- Liczne błędy w nazewnictwie: str. 99, 101, 102, 151 – 6-(1-fenylo-1H-1,2,3-triazol-4-ylo)naftalen-2-ylo zamiast 6-(1-fenylo-1H-1,2,3-triazolo-4-ylo)naftaleno-2-ylo;  
od strony 162 do 181 oraz dalsze nazwy związków zawierają błędną nazwę podstawnika triazolo-4-ylo zamiast triazol-4-ylo;  
związki 95, 96, 97, IIA, 98, IIB zawierają błędną nazwę podstawnika naftaleno-2-ylo zamiast naftale-2-ylo;  
od strony 183 do 187 oraz 193-197 nazwy związków zawierają błędną nazwę podstawnika chromeno-2-ylo zamiast chromen-2-ylo;  
błędne nazwy podstawników tj. sulfamoksy (zw. 112, 114), sulfamiloksy (zw. IVA, IVB, VB), powinno być sulfamoiloksy
- Str. 185 – błędnie podpisana struktura 104, powinno być 105
- Str. 186 – błędnie podpisana struktura 104, powinno być IIIA
- Str. 231 – Pomyłka w strukturze związku 147 (brak sililu), błędnie podpisana struktura (jest 148, zamiast 147);
- Str. 240 – Punkt 5.3.4 Procedura badania transportu związków do wnętrza komórek przez FRa. Doktorantka opisuje „Procedura ta była analogiczna do metodyki przedstawionej w podrozdziale 5.5.3” W pracy nie ma jednak procedury 5.5.3.
- Tabela 3.5 – brak objaśnienia pod tabelą skrótu dla Ref.



➤ Brak pełnego cytowania odnośników 94 i 114.

Pragnę podkreślić jednak, że przedstawione uwagi mają głównie charakter techniczny, redakcyjny, natomiast w żadnym stopniu nie wpływają na wartość merytoryczną pracy.

Dorobek naukowy Doktorantki obejmuje 12 publikacji naukowych, z których część została opublikowana w renomowanych czasopismach międzynarodowych, takich jak *Journal of Medicinal Chemistry*, *Journal of Catalysis*, *ACS Applied Materials & Interfaces* oraz *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. Do najważniejszych osiągnięć należy zaliczyć publikację w *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* (2021, 36, 238–247), której wyniki stanowią istotny wkład w realizację pracy doktorskiej.

Doktorantka jest również autorką 8 komunikatów konferencyjnych, z czego na trzech konferencjach naukowych prezentowała wyniki bezpośrednio związane z tematyką rozprawy doktorskiej. Wśród nich należy wymienić udział w międzynarodowej konferencji EFMC Young Medicinal Chemist Symposium (Rzym, 2024), podczas której Doktorantka wygłosiła prezentację ustną.

W trakcie studiów doktoranckich Doktorantka pełniła funkcję kierownika projektu badawczego PRELUDIUM finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki. Ponadto brała aktywny udział w realizacji innych projektów badawczych, takich jak SONATA, TANGO, CEUS-UNISON oraz COMBATING CORONAVIRUS, co potwierdza zarówno szeroki zakres zainteresowań naukowych Doktorantki, jak i jej kompetencje w pracy zespołowej.

Praca doktorska mgr inż. Olgi Ciupak stanowi istotny krok w opracowaniu nowych strategii terapeutycznych opartych na selektywnym hamowaniu sulfatazy steroidowej (STS) z wykorzystaniem koniugatów z kwasem foliowym jako układów celujących, co może przyczynić się do rozwoju skuteczniejszych terapii nowotworów hormonozależnych. Doktorantka wykazała się bardzo dobrą znajomością zagadnień związanych z projektowaniem i syntezą związków bioaktywnych oraz dużą samodzielnością w planowaniu i realizacji eksperymentów chemicznych. Posiada zaawansowane umiejętności w zakresie syntezy organicznej, a wyniki uzyskane w trakcie realizacji rozprawy zostały opublikowane w renomowanych czasopismach naukowych, stanowiąc wymierny wkład w rozwój badań nad terapiami przeciwnowotworowymi. Dodatkowo, pozyskanie finansowania zewnętrznego na realizację badań stanowi istotne osiągnięcie, świadcząc o zdolności Doktorantki do skutecznego pozyskiwania środków na projekty naukowe. Współpraca przy badaniach biologicznych natomiast potwierdza jej umiejętność pracy w interdyscyplinarnych zespołach. Wszystkie te aspekty świadczą o gotowości Doktorantki do prowadzenia samodzielnych badań.

Podsumowując, praca wyróżnia się wysokim poziomem merytorycznym, rzetelnością wykonania oraz istotnym wkładem w rozwój badań nad mechanizmami molekularnymi związanymi z inhibicją sulfatazy steroidowej oraz potencjalnym wykorzystaniem analogów strukturalnych i koniugatów kwasu foliowego w terapii nowotworów hormonozależnych, co stanowi fundament dla przyszłych badań w tej dziedzinie.

### **Wniosek końcowy**

Na podstawie analizy przedstawionej mi do recenzji rozprawy doktorskiej Pani mgr inż. Olgi Ciupak pt.: „Analogi strukturalne i koniugaty kwasu foliowego jako nowe inhibitory sulfatazy steroidowej (STS).” wykonanej pod kierunkiem Pana dr hab. inż. Sebastiana Demkowicza, prof. PG oraz Pana dr inż. Mateusza Daśko stwierdzam, że przedłożona do oceny rozprawa doktorska jest osiągnięciem oryginalnym i wartościowym oraz spełnia wymagania merytoryczne i formalne stawiane dysertacjom doktorskim określone w obowiązującej ustawie „Ustawa z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r. poz.1668 z późn. zm.)”. Pracę oceniam pozytywnie. Na tej podstawie wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Chemiczne Politechniki Gdańskiej o przyjęcie rozprawy doktorskiej i dopuszczenie Pani mgr inż. Olgi Ciupak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Biorąc pod uwagę oryginalność i wartość naukową przedstawionej rozprawy doktorskiej Pani mgr inż. Olgi Ciupak oraz jej znaczący wkład w rozwój badań nad inhibitorami sulfatazy steroidowej i koniugatami kwasu foliowego, uprzejmie wnoszę o wyróżnienie tej pracy. Uzasadnienie wniosku o wyróżnienie przedstawiam w Załączniku 1 do Recenzji.

Dr hab. Beata Żołnowska

**Katedra i Zakład  
Chemii Organicznej**  
*Beata Żołnowska*  
**dr hab. Beata Żołnowska**  
**adiunkt**



**Uzasadnienie wniosku o wyróżnienie rozprawy doktorskiej Pani mgr inż. Olgi Ciupak pt.:**  
*„Analogi strukturalne i koniugaty kwasu foliowego jako nowe inhibitory sulfatazy steroidowej (STS)”*

Rozprawa doktorska mgr inż. Olgi Ciupak to znakomity przykład naukowej odwagi, wnikliwości i zaangażowania w poszukiwanie realnych rozwiązań dla współczesnej onkologii.

**1. Innowacyjność rozwiązania:**

STS-FA to nowy typ cząsteczki – niesteroidowy inhibitor sprzężony z kwasem foliowym. Rozwiązanie to pozwala na zwiększenie selektywności wobec komórek nowotworowych, jednocześnie zmniejszając toksyczność ogólnoustrojową. Koncepcja ta jest oryginalna i adekwatna do aktualnych potrzeb w onkologii.

**2. Przewaga nad dotychczasowymi terapiami:**

W odróżnieniu do stosowanych dotąd inhibitorów opartych na strukturach steroidowych, które cechuje ograniczona selektywność i niekorzystny profil bezpieczeństwa, zaproponowane przez Doktorantkę związki stanowią jakościowy przełom.

**3. Szczegółowe i kompleksowe opracowanie:**

Rozprawa obejmuje cały proces badawczy – od projektowania chemicznego i syntezy, przez modelowanie molekularne, po badania enzymatyczne i komórkowe. Doktorantka wykazała nie tylko biegłość warsztatową, ale też umiejętność logicznego i spójnego prowadzenia zaawansowanego projektu badawczego.

**4. Potencjał wdrożeniowy:**

Proponowane cząsteczki wpisują się w globalny trend rozwoju terapii celowanych. Opracowana strategia ma solidne podstawy eksperymentalne i może stanowić punkt do dalszych prac przedklinicznych.

**5. Udokumentowany dorobek naukowy:**

Rezultaty pracy znalazły odzwierciedlenie w publikacjach (w tym w renomowanych czasopismach), prezentacjach konferencyjnych oraz zgłoszeniu patentowym. Praca była finansowana ze środków NCN, co dodatkowo potwierdza jej jakość i zasadność.

Rozprawa Pani Olgi Ciupak spełnia najwyższe standardy naukowe. Przedstawia oryginalne, starannie zaprojektowane rozwiązania w obszarze terapii celowanej, poparte rzetelnymi badaniami i o dużym potencjale wdrożeniowym. W mojej ocenie praca ta zdecydowanie zasługuje na wyróżnienie.

Dr hab. Beata Żołnowska

**Katedra i Zakład  
Chemii Organicznej**

*Beata Żołnowska*  
**dr hab. Beata Żołnowska**  
**adiunkt**