

Prof. dr hab. Marcin Hoffmann  
Wydział Chemii  
Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu  
ul. Uniwersytetu Poznańskiego 8, 61-614 Poznań  
mmh@amu.edu.pl

Poznań, 29 grudnia 2022 r.

## RECENZJA

**rozprawy doktorskiej pani mgr inż. Kariny Falkiewicz**

**„Mechanizmy działania wybranych radiosensybilizatorów uszkodzeń DNA.  
Badania metodami chemii komputerowej”**

**wykonanej w Pracowni Sensybilizatorów Biologicznych, Wydziału Chemii,  
Uniwersytetu Gdańskiego**

**pod kierunkiem promotora prof. dr hab. Janusza Adama Raka  
oraz promotora pomocniczego dr Lidii Chomicz-Mańkę**

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska jest owocem udanego przeprowadzenia badań naukowych, w których wykorzystano wyniki z obliczeń metodami chemii kwantowej na poziomie teorii funkcjonału gęstości (DFT) oraz rachunku zaburzeń Møllera-Plesseta. Jak wskazała to doktorantka, celem rozprawy doktorskiej były: „badania nad mechanizmami odpowiedzialnymi za radiosensybilizujące właściwości wybranych pochodnych urydyny oraz mimetyków tlenu z grupy nitroimidazoli.” Ma to szczególnie istotne znaczenie, dla naszego zrozumienia jak uwrażliwić komórki nowotworowe na działanie promieniowania jonizującego i poprawić efekty radioterapii w chorobach nowotworowych.

Rozprawa doktorska mgr Kariny Falkiewicz ma formę spójnego tematycznie 134 stronicowego manuskryptu. Przedmiotem mojej oceny jest oryginalność rozwiązanego problemu naukowego, ogólna wiedza teoretyczna Kandydatki w zakresie nauk chemicznych, a także umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Rozprawa doktorska została podzielona formalnie na pięć części: (i) wstęp teoretyczny, (ii) cele pracy, (iii) metodologia, (iv) dyskusja wyników, (v) podsumowanie. Całość poprzedzona jest streszczeniem w języku polskim i angielskim oraz wykazem stosowanych skrótów. Po podsumowaniu Doktorantka przedstawiła przypisy do literatury naukowej obejmującej 164 pozycje, wykaz rysunków i tabel oraz spis dorobku naukowego Doktorantki. Układ pracy należy uznać za prawidłowy pozwalający na przeprowadzenie właściwego rozumowania.

Aby zrealizować sformułowany ambitnie cel rozprawy, Doktorantka wykorzystwała starannie dobrane metody badawcze chemii kwantowej i obliczeniowej. Większość obliczeń została wykonana z zastosowaniem teorii funkcjonału gęstości (DFT, Density Functional Theory) przy użyciu popularnych funkcjonałów B3LYP, M06-2X, CAM-B3LYP w połączeniu z bazami funkcyjnymi 6-31++G(d,p), aug-cc-pVTZ oraz DGDZVP++. Aby zasymulować środowisko wodne stosowano model ciągły rozpuszczalnika wodnego (PCM – Polarizable Continuum Model). W niektórych badaniach użyto metody Møllera-Plesseta z poprawkami drugiego rzędu oraz metody ekstrapolacyjnej G2MP2. Mnogość metod obliczeniowych i zastosowanie różnych metod dla różnych układów może sprawiać wrażenie wybiórczego ich stosowania. Dlatego proszę, by Doktorantka w trakcie publicznej obrony porównała krytycznie:

(i) bazy funkcyjne 6-31++G(d,p) i aug-cc-pVTZ

(ii) dwa wybrane funkcjonały (spośród tych powyżej)

Dodatkowo proszę o wyjaśnienie związane z wyborem takich a nie innych metod obliczeniowych.

Dzięki przeprowadzonym badaniom kwantowochemicznym Doktorantka z sukcesem przeanalizowała dwie grupy związków o potencjale radiouczulającym. Jednej obejmującej amidosiarczan 5-hydroksyuracylu (SU), N,N-dimetyloamidosiarczan 5-hydroksyuracylu (DMSU), 5-jodo-2'-deoksyurydyna (5IdU), 6-jodo-2'-deoksyurydyna (6IdU) oraz 6-jodouracydyna (6IUrd) – które mogłyby uwrażliwić DNA komórek nowotworowych po wbudowaniu się do biopolimeru. Drugiej stanowiącej mimetyki tlenu z grupy nitroimidazoli.

Jako bardzo ciekawy wniosek z przeprowadzonych badań uważam ten, że opis procesu degradacji indukowanej dysocjacyjnym przyłączeniem elektronu otrzymany na poziomie DFT dla amidosiarczanu 5-hydroksyuracylu jest jedynie artefaktem zastosowanej metodologii DFT. Dopiero obliczeniowo bardziej wymagająca metoda rachunku zaburzeń na poziomie G2MP2 pozwala opisać badany proces w zgodzie z wynikami eksperymentu radiolitycznego.

Za najważniejszy element poznawczy, stanowiący o nowości naukowej i to o przełomowym znaczeniu dla naszego rozumienia procesu działania pochodnych nitroimidazoli wspomagających prowadzoną radioterapię nowotworów głowy i szyi, uważam przedstawienie przez Doktorantkę przekonujących argumentów wskazujących, że zaproponowany przez Edwardsa mechanizm związany z przyłączeniem w pierwszym etapie elektronu do nitroimidazolu jest bardziej prawdopodobny niż mechanizm zaproponowany przez O'Neilla, rozpoczynający się od przyłączenia rodnika hydroksylowego do pirymidyny.

Prosiłbym by Doktorantka wskazała ile łącznie parametrów dopasowywała w trakcie analizy QSAR i ile punktów eksperymentalnych miała do dyspozycji by stworzyć odpowiedni model QSAR. Proszę o wskazanie jakie konkretnie „cztery deskryptory związane z analizowanymi dwoma mechanizmami działania” (str. 55) zostały przez Doktorantkę wykorzystane i w jaki sposób wybrała właśnie te.

Doktorantka unaocniła konieczność badania mechanizmów działania radiosensybilizatorów, pokazała, że badania dla izolowanych cząsteczek nie stanowią gwarancji, że badany związek będzie wykazywać pożądane działanie radiosensybilizujące w roztworze wodnym. Co więcej, wskazała na potrzebę wyjścia poza ciągły model rozpuszczalnika i uwzględnieniem w sposób jawny sąsiednich cząsteczek wody.

Rozprawa doktorska przedstawiona przez Doktorantkę, pomimo drobnych (i niewartych wymienienia) usterek językowych, napisana jest interesująco i świadczy o bardzo dobrym zrozumieniu stawianych zadań badawczych. Doktorantka pokazała, że dobrze rozumie i umiejętnie używa różne metody obliczeniowe, odważnie formułuje hipotezy badawcze i je

rygorystycznie weryfikuje tak więc ogólną wiedzę teoretyczną doktorantki w zakresie nauk chemicznych należy ocenić bardzo wysoko.

### **Ocena końcowa**

W podsumowaniu mojej oceny rozprawy doktorskiej pani magister inżynier Kariny Falkiewicz pragnę przede wszystkim stwierdzić, że prezentowany dorobek naukowy rozprawy oceniam bardzo wysoko. Biorąc pod uwagę niewątpliwe walory rozprawy doktorskiej, udane połączenie użycia technik obliczeniowych i eksperymentalnych, oraz walory aplikacyjne oceniam rozprawę doktorską mgr inż. Kariny Falkiewicz jako ważny wkład do naszej wiedzy o chemii. Oceniam, że rozprawa ta spełnia zwyczajowe i ustawowe wymogi, stawiane rozprawom doktorskim, stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, unaocznia ogólną wiedzę teoretyczną kandydatki w chemii oraz pokazuje umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Wnoszę zatem do Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego o dopuszczenie pani magister inżynier Kariny Falkiewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Dodatkowo – biorąc pod uwagę bardzo wysoki poziom naukowy rozprawy – wnoszę o wyróżnienie doktoratu.