

Prof. dr hab. Szczepan Roszak

Zakład Modelowania Molekularnego i Chemii Kwantowej
Instytut Chemii Fizycznej i Teoretycznej
Wydział Chemiczny Politechniki Wrocławskiej
e-mail: szczepan.roszak@pwr.wroc.pl

Wrocław, 11-12-2014 r.

R E C E N Z J A

pracy doktorskiej pani **mgr Lidii Chomicz** pt. „Nie tylko 5-bromouracyl. Pochodne zasad nukleinowych jako potencjalne radiosensybilizatory”

Przedstawiona do oceny rozprawa pani mgr Lidii Chomicz dotyczy aktualnego problemu radioterapii w leczeniu nowotworów. Praca została wykonana w Pracowni Sensybilizatorów Biologicznych stanowiącej doskonałe otoczenie dla tego typu przedsięwzięcia. Jak się można spodziewać, zagadnienie radioterapii w medycynie jest problemem skąplikowanym i wieloaspektowym. Sformułowanie modelu molekularnego, odpowiadającemu temu zagadnieniu, musi się wiązać z drastycznymi uproszczeniami. Model taki, może być jednak bardzo pomocny jako zerowe przybliżenie dla poszukiwania rozwiązań dla istniejących rzeczywistych problemów medycznych. Badania teoretyczne mogą stanowić bardzo duże wsparcie dla badania procesu „uwrażliwiania komórek nowotworowych, przy pomocy radiosensybilizatorów, na promieniowanie jonizujące”.

Zgodnie z możliwością jaką daje Ustawa, rozprawę doktorską pani Lidii Chomicz stanowi „spójny tematycznie zbiór 8 opublikowanych artykułów. Dodatkowo dysertacja zawiera 37 stronicowy „Opis projektu doktorskiego”, zbiór 21 oświadczeń współautorów oraz podsumowanie i podsumowanie w języku angielskim. W sumie cały materiał stanowi pokaźny zbiór informacji o trudnej do określenia liczbie stron. Publikacje ukazały się w renomowanych pismach o cyrkulacji światowej (JCP (3 prace), CPL (2), PCCP (2) i ChemComm), co oznacza, że przeszły już przez sito około 24 surowych recenzentów. Upraszcza to znacznie pracę obecnego recenzenta.

„Wprowadzenie” stanowi dobrą bazę do sformułowania celu rozprawy doktorskiej. Cel ten jest określony bardzo klarownie, krótko i logicznie jako: 1) „poznanie mechanizmu radiouwrażliwienia DNA modyfikowanym 5-bromouracylem” i b) zaproponowanie cząsteczek mogących zastąpić 5-bromo uracyl. W następnym kroku Doktorantka wyjaśnia jak zamierza realizować ten cel – będzie to badanie anionów powstałych w wyniku przyłączenia

elektronu do cząsteczek będących w sferze zainteresowania. Autorka zamieszcza również „Schemat ideowy projektu doktorskiego” w postaci sympatycznego ale mało klarownego drzewka. Wykorzystane metody obliczeniowe zostały opisane w sekcji Metodologia. Informacje zawarte w tym rozdziale zostały podane w sposób krótki ale są wystarczające. Dodatkowo dane metodologiczne zostały oczywiście podane w każdej z załączonych publikacji. Brakuje tylko określenia rodzaju funkcji falowej dla rodników (ograniczona czy nieograniczona). W przypadku przyjętego podejścia nieograniczonego, które prawdopodobnie wybrano, należało wspomnieć o zanieczyszczeniu spinowm. W części tej można również znaleźć zdanie zaczynające się „Do opisu stabilności badanych anionów użyłam ..” i dalej „... powinowactwo elektronowe”. Recenzentowi wydaje się jednak, że miarą stabilności może być raczej energia dysocjacji dla najniższego energetycznie kanału reakcji.

Dalsza część „Opisu ...” dostarcza najistotniejszych informacji i wniosków z poszczególnych publikacji (nazywanych przez Doktorantkę projektami). Zarówno wyniki jak i ich dyskusja obroniły się już przed recenzentami pism naukowych. Jednak pewne wątpliwości lub precyzyjniej pewna przestrzeń do dyskusji nadal pozostają. Metoda DFT, jako metoda jednowyznacznikowa, z trudnością opisuje zrywanie wiązań chemicznych i do wyników należy podchodzić z ostrożnością, szczególnie w przypadku gdy nie śledzi się całych krzywych dysocjacji a tylko wybrane punkty z krzywej energii potencjalnej. Produkty dysocjacji niekoniecznie muszą być takie jak założono. Dysocjacja wiązań C-Br w neutralnych układach może przebiegać wzdłuż dwóch konkurujących ścieżek reakcji z (1) zamkniętopowłokowymi i (2) otwartopowłokowymi produktami. Procedura jednowyznacznikowa preferuje produkty zamkniętopowłokowe. Oddziaływanie konfiguracji powoduje dodatkowe komplikacje. W jakimś stopniu podobnych efektów można spodziewać się też w anionach. Dobrze jest odpowiedzieć na pytanie czy dysocjacja zawsze kończy się na anionie Br^- . W pracach przedstawiono rysunki w połowie zapełnionych orbitali molekularnych (lub niosące mniej więcej tę samą informację - elektronowe gęstości spinowe) natomiast zupełnie nie wykorzystano rozkładu ładunków atomowych chociaż prawdopodobnie wzbogaciłoby to dyskusje wyników.

Procesy biologiczne zachodzą w środowisku dalekim od fazy gazowej, naturalne jest zatem badanie procesów w rozpuszczalniku. W jakimś stopniu otwarte pozostaje pytanie na ile adekwatne są zastosowane modele rozpuszczalnika.

Zaprezentowane badania dostarczyły szeregu interesujących i pomimo nieuniknionych ograniczeń w procesie modelowania a także braku klarownych danych eksperymentalnych, bardzo wartościowych wyników. Należy podkreślić, że uzyskana zgodność z eksperymentem,

tam gdzie takie porównanie było możliwe, jest bardzo rozsądne. Zbadane mechanizmy reakcji są wiarygodne i powinny być rozsądnym przybliżeniem rzeczywistości. Wartościowe jest również opracowanie procedury umożliwiającej wstępną weryfikację pochodnych uracylu jako sensybilizatorów. Zaproponowane radiouczulacze wydają się być rozsądne, co więcej stanowią dobry start dla ich dalszego badania.

Zaprezentowany materiał jest opracowany bardzo starannie. Praca napisana jest poprawnym i przyjaznym czytelnikowi językiem. Język angielski opublikowanych artykułów i podsumowania nie budzi zastrzeżeń.

Dorobek pani mgr Lidii Chomicz jest bogaty. Jest Ona współautorką 13 prac z których 8 zostało wybranych do przedstawienia w dysertacji doktorskiej. Dodatkowo, wyniki te były prezentowane na szeregu konferencjach naukowych. Udział w grantach naukowych, nagrody, stypendia, staże, kursy i szkolenia świadczą o prawidłowo przebiegającej karierze naukowej i o wykorzystywaniu istniejących możliwości. Prezentowane prace zostały zauważone przez środowisko naukowe i były już wielokrotnie cytowane. Dorobek doktorantki świadczy o bardzo dobrym przygotowaniu merytorycznym oraz o posiadaniu bardzo dobrego warsztatu naukowego.

Podsumowując, stwierdzam, że rozprawa doktorska mgr Lidii Chomicz stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego i w pełni spełnia wymogi ustawy z dnia 14 marca 2003 roku „O stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach w zakresie sztuki” (Dz. U. z 2003 r. nr 65 poz. 595 ze zm. w Dz. U. z 2005r, nr 164, poz. 1365) i wnioskuję do Rady Naukowej Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego o dopuszczenie pani mgr Lidii Chomicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Osiągnięcia Pani Lidii Chomicz z nawiązką spełniają warunki Wydziału Chemii UG i proponuję Radzie Naukowej wyróżnienie ocenianej rozprawy doktorskiej.

Szczepan Roszak

Szczepan Roszak