



dr hab. Marcin Hoffmann, prof. UAM  
Wydział Chemii,  
Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu  
ul. Umultowska 89b, 61-614 Poznań  
mmh@amu.edu.pl

Poznań, 13 listopada 2014 r.

## RECENZJA

**rozprawy doktorskiej pani magister Lidii Chomicz**

**„NIE TYLKO 5-BROMOURACYL  
POCHODNE ZASAD NUKLEINOWYCH  
JAKO POTENCJALNE RADIOSENSYBILIZATORY”**

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

**pod kierunkiem promotora prof. dr hab. Janusza Adama Raka**

**oraz promotora pomocniczego dr inż. Jacka Czuba**

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska jest owocem udanego przeprowadzenia badań naukowych, w których wykorzystano wyniki z obliczeń metodami chemii kwantowej. Jak wskazała to doktorantka, celem prowadzonych badań było zbadanie mechanizmu powstawania pęknięć w nici DNA modyfikowanej przez 5-bromouracyl przy pomocy metod chemii obliczeniowej oraz zaproponowanie innych pochodnych zasad nukleinowych, które mogą wykazać podobne lub lepsze niż 5-bromouracyl właściwości radiouczulające. Ta ważna grupa związków – radiosensybilizatorów – uwrażliwia komórki nowotworowe na działanie promieniowania jonizującego i daje nadzieję na opracowanie nowych protokołów terapeutycznych, które mogłyby zostać użyte w leczeniu chorych, u których zdiagnozowano nowotwory lite.

Badania radiosensybilizatorów stanowią nowy ciekawy obszar rozwoju wiedzy, gdyż ich terapeutyczne zastosowanie może pozwolić na skrócenie czasu napromieniania / dawki promieniowania jonizującego a przez to zminimalizować skutki uboczne.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska mgr Lidii Chomicz ma formę spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych. Przedmiotem mojej oceny, w myśl wymagań *Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003 r. (Dz.U. 2003 nr 65 poz. 595, z późn. zm.)* oraz *Rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 3 października 2014 r. w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora (Dz.U. 2014 poz. 1383)*, jest oryginalność rozwiązanego problemu naukowego, ogólna wiedza teoretyczna Kandydata w dziedzinie nauk chemicznych, a także umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Ponieważ rozprawę doktorską mgr Lidii Chomicz stanowi część pracy zbiorowej, moja recenzja zawiera ocenę indywidualnego wkładu kandydatki w jej powstanie na podstawie załączonych oświadczeń współautorów.

Rozprawa doktorska zawiera spis opublikowanych przez doktoranta prac naukowych będących podstawą rozprawy, krótki około 25 stronicowy opis w języku polskim stanowiący streszczenie celów i wyników przedstawionych prac oraz kopii ośmiu publikacji naukowych doktorantki. Całość podsumowana jest w streszczeniu w języku polskim (2 str.) i angielskim (2 str.). Doktorantka przedstawiła oświadczenia współautorów określające indywidualny wkład każdego z nich w jej powstanie. Spójnie tematycznie zbiór artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych wskazanych przez doktorantkę to:

1. **Chomicz, L.**, Rak, J., Storoniak, P.  
*Electron-induced elimination of the bromide anion from brominated nucleobases. A computational study*  
(2012) Journal of Physical Chemistry B, 116 (19), pp. 5612-5619.
2. Wieczór, M., Wityk, P., Czub, J., **Chomicz, L.**, Rak, J.  
*A first-principles study of electron attachment to the fully hydrated bromonucleobases*  
(2014) Chemical Physics Letters, 595-596, pp. 133-137.
3. **Chomicz, L.**, Leszczynski, J., Rak, J.  
*Electron-induced degradation of 8-bromo-2'-deoxyadenosine 3',5'-diphosphate, a DNA radiosensitizing nucleotide*  
(2013) Journal of Physical Chemistry B, 117 (29), pp. 8681-8688.
4. **Chomicz, L.**, Furmanchuk, A., Leszczynski, J., Rak, J.  
*Electron induced single strand break and cyclization: A DFT study on the radiosensitization mechanism of the nucleotide of 8-bromoguanine*  
(2014) Physical Chemistry Chemical Physics, 16 (14), pp. 6568-6574.
5. **Chomicz, L.**, Golon, Ł., Rak, J.  
*The radiosensitivity of 5- and 6-bromocytidine derivatives-electron induced DNA degradation*  
(2014) Physical Chemistry Chemical Physics, 16 (36), pp. 19424-19428.
6. Golon, Ł., **Chomicz, L.**, Rak, J.  
*Electron-induced single strand break in the nucleotide of 5- and 6-bromouridine. A DFT study*  
(2014) Chemical Physics Letters, 612, pp. 289-294.

7. **Chomicz, L.**, Petrovici, A., Archbold, I., Adhikary, A., Kumar, A., Sevilla, M. D., Rak, J.  
*An ESR and DFT study of hydration of the 2'-deoxyuridine-5-yl radical: a possible hydroxyl radical intermediate*  
(2014) Chemical Communications 50, pp. 14605-14608.
  
8. **Chomicz, L.**, Zdrowowicz, M., Kasprzykowski, F., Rak, J., Buonaugurio, A., Wang, Y., Bowen, K.H.  
*How to find out whether a 5-substituted uracil could be a potential DNA radiosensitizer*  
(2013) Journal of Physical Chemistry Letters, 4 (17), pp. 2853-2857.

Warto podkreślić, L. Chomicz jest pierwszym autorem aż sześciu spośród powyższych publikacji, że publikacje te zostały już zacytowane (wg. bazy SCOPUS) 21 razy. Nie bez znaczenia jest też fakt, że powyższe artykuły naukowe zostały opublikowane w czasopismach naukowych o wysokich współczynnikach wpływu (IF), wg pięcioletniego takiego współczynnika są to wartości od 2,088 do 6,910.

Dodatkowo nie sposób nie zauważyć, że doktorantka jest współautorem przynajmniej pięciu kolejnych publikacji:

- Zarzeczńska, D., Niedziałkowski, P., Wcisło, A., Chomicz, L., Rak, J., Ossowski, T. (2014) Structural Chemistry, 25 (2), pp. 625-634.
- Kheir, J., Chomicz, L., Engle, A., Rak, J., Sevilla, M.D. (2013) Journal of Physical Chemistry B, 117 (10), pp. 2872-2877.
- Kheir, J.F., Chomicz, L., Rak, J., Bowen, K.H., Sevilla, M.D. (2011) Journal of Physical Chemistry B, 115 (49), pp. 14846-14851.
- Chomicz, L., Rak, J., Paneth, P., Sevilla, M., Ko, Y.J., Wang, H., Bowen, K.H. (2011) Journal of Chemical Physics, 135 (11), art. no. 114301.

- Polska, K., Zielonka, J., Chomicz, L., Czerwicka, M., Stepnowski, P., Guzow, K., Wiczak, W., Smuzyńska, M., Kasprzykowski, F., Zylicz-Stachula, A., Skowron, P., Rak, J. (2010) *Journal of Physical Chemistry B*, 114 (50), pp. 16902-16907.

Aby zrealizować ambitnie sformułowany cel rozprawy, doktorantka wykorzystwała odpowiednio dobrane metody badawcze chemii komputerowej. Większość obliczeń została wykonana z zastosowaniem teorii funkcjonału gęstości (DFT – Density Functional Theory) przy użyciu popularnych funkcjonałów B3LYP oraz M06-2x w połączeniu z bazą funkcyjną 6-31++G(d,p). Aby zasymulować środowisko wodne stosowano model ciągły rozpuszczalnika wodnego (PCM – Polarizable Continuum Model). W niektórych badaniach użyto metodę dynamiki molekularnej ab initio (AIMD).

Dzięki przeprowadzonym badaniom obliczeniowym doktorantka z sukcesem przeanalizowała mechanizm indukowanego przyłączeniem elektronu, debromowania 5BrU oraz bromopochodnych 5-bromocytozyny, 8-bromoadeniny oraz 8-bromoguaniny w fazie gazowej, w ciągłym modelu rozpuszczalnika wodnego i w otoczeniu cząsteczek wody explicite. Zbadała ścieżki degradacji DNA związane z pojawieniem się w jego strukturze rodnika zasady nukleinowej, stanowiącego produkt indukowanego elektronem debromowania. Udało się pokazać, że przyłączenie elektronu do bromopuryn może wywoływać głównie mutacje DNA w postaci 5',8-cyklopochoodnych purynowych oraz prowadzić do pęknięć nici DNA od strony końca C3'. Stosując eksperymentalną metodę ESR oraz wyniki z obliczeń DFT doktorantka wykazała, że rodnik 5-urydylowy jest zdolny do oderwania atomu wodoru od cząsteczki wody. Prowadzi to do wtórnego wytworzenia genotoksycznych rodników hydroksylowych w bliskim sąsiedztwie helisy DNA znakowanej 5-bromouracylem – co w opinii doktorantki może być kluczem do wyjaśnienia właściwości radiosensybilizujących rodnika 5-urydylowego.

Na pozytywne podkreślenie zasługuje fakt, że jak stwierdza doktorantka: „zdobytą wiedzę o mechanizmach powstawania radiouškodzeń w modelowych modyfikowanych bromem zasadach nukleinowych i nukleotydach wykorzystano do stworzenia prostej procedury obliczeniowej, umożliwiającej wstępną weryfikację pochodnych uracylu pod względem ich potencjalnych właściwości radiosensybilizujących. Jej zastosowanie do pochodnych uracylu podstawionych w pozycji 5 umożliwiło zaproponowanie dwóch nierozpatrywanych wcześniej potencjalnych radiouczulaczy: 5-rodanouracylu oraz 5-cyjanianouracylu.”

Opis rozprawy przedstawiony przez doktorantkę, pomimo drobnych (i niewartych wymienienia) usterek językowych, napisany 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 dziedzinie nauk chemicznych należy ocenić bardzo wysoko. Nie sposób nie zauważyć, że wyniki badań doktorantki były poddane szczegółowej ocenie przez recenzentów wybranych przez edytorów poszczególnych czasopism. W renomowanych czasopismach, o wysokim współczynniku wpływu (IF) są to zwykle bardzo rygorystyczne oceny. Tak więc włączony do rozprawy dorobek naukowy magister Lidii Chomicz został już drobiazgowo oceniony przez wielu ekspertów. Warto też pokreślić, że badacze z którymi współpracowała doktorantka są rozpoznawanymi ekspertami.

### Ocena końcowa

W podsumowaniu mojej oceny rozprawy doktorskiej pani magister Lidii Chomicz 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 Lidii Chomicz 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 Lidii Chomicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Dodatkowo – biorąc pod uwagę bardzo wysoki poziom naukowy rozprawy – wnoszę o wyróżnienie doktoratu.

*Janina Hoffmann*