

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

Poznań, 02 maja 2019 r.

RECENZJA

rozprawy doktorskiej pani mgr Samanty Romanowskiej (Makurat)

**„RACJONALNE PROJEKTOWANIE POTENCJALNYCH
RADIOSENSYBILIZATORÓW – POCHODNYCH URACYLU
– ORAZ PRZEWIDYWANIE WYBRANYCH WŁAŚCIWOŚCI
TYCH UKŁADÓW W OPARCIU O WYNIKI OBLICZEŃ
KWANTOWOCHEMICZNYCH ”**

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

pod kierunkiem promotora prof. dr hab. Janusza Adama Raka

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: „(1) zaproponowanie nowych pochodnych uracylu, będących lepszymi akceptorami elektronu oraz substratami dysocjacyjnego przyłączenia elektronu niż dotychczas znane, a także (2) interpretacja wyników radiolizy tych związków w roztworach wodnych oraz ich fragmentacji w fazie gazowej, pod wpływem elektronów o ściśle określonych energiach.”

Projektowane, poszukiwane i badane związki mają właściwości radouczulające. Ta ważna grupa związków – radiosensybilizatorów – uwrażliwia komórki nowotworowe na działanie promieniowania jonizującego i daje nadzieję

na opracowanie nowych protokołów terapeutycznych, na przykład takich 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.

Rozprawa doktorska mgr Samanty Romanowskiej ma formę spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych. Przedmiotem mojej oceny, w myśl wymagań ustawowych jest oryginalność rozwiązanego problemu naukowego, ogólna wiedza teoretyczna Kandydatki w zakresie nauk chemicznych, a także umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Ponieważ rozprawa doktorska mgr Samanty Romanowskiej 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 doktorantkę prac naukowych będących podstawą rozprawy, 53 stronicowy opis w języku polskim stanowiący wprowadzenie do problemu naukowego, streszczenie celów i wyników przedstawionych prac oraz kopii sześciu publikacji naukowych doktorantki. Całość podsumowana jest w formie jednostronicowego streszczenia w języku polskim i w języku angielskim. Doktorantka przedstawiła oświadczenia współautorów określające indywidualny wkład w jej powstanie. Spójny tematycznie zbiór artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych wskazanych przez doktorantkę to:

1. Makurat S., Chomicz-Mańka L., Rak J.
Electrophilic 5-Substituted Uracils as Potential Radiosensitizers. A DFT Study, **ChemPhysChem**, 2016, 17, 2572-2578.
2. Sosnowska M., Makurat S., Zdrowowicz M., Rak J.
5-Selenocyanatouracil: a Potential Hypoxic Radiosensitizer. Electron Attachment Induced Formation of Selenium Centered Radical,
J. Phys. Chem. B, 2017, 121, 6139-6147.

3. Makurat S., Zdrowowicz M., Chomicz-Mańka L., Kozak W., Serdiuk I. E., Wityk P., Kawecka A., Sosnowska M., Rak J.
5-Selenocyanato and 5-trifluoromethanesulfonyl derivatives of 2'-deoxyuridine: synthesis, radiation and computational chemistry as well as cytotoxicity,
RSC Advances, 2018, 8, 21378-21388.
4. Ameixa J., Arthur–Baidoo E., Meißner R., Makurat S., Kozak W., Butowska K., Ferreira da Silva F., Rak J., Denifl S.
Low–energy electron–induced decomposition of 5–trifluoromethanesulfonyl–uracil: a potential radiosensitizer,
J. Chem. Phys., 2018, 149, 164307-1-164307-9.
5. Meißner R., Makurat S., Kozak W., Limão-Vieira P., Rak J., Denifl S.
Electron-Induced Dissociation of the Potential Radiosensitizer 5-Selenocyanato-2'-deoxyuridine,
J. Phys. Chem. B, 2019, 123, 1274-1282.
6. Makurat S., Spisz P., Kozak W., Rak J., Zdrowowicz M.,
5-Iodo-4-thio-2'-Deoxyuridine as a Sensitizer of X-ray Induced Cancer Cell Killing,
Int. J. Mol. Sci., 2019, 20,1308.

Warto podkreślić, że S. Romanowska jest pierwszym autorem trzech spośród powyższych publikacji, że publikacje te zostały już zacytowane (wg. bazy SCOPUS) 17 razy. Nie bez znaczenia jest też fakt, że powyższe artykuły naukowe zostały opublikowane w czasopismach naukowych o wysokich współczynnikach wpływu (IF). Co więcej Doktorantka jest współautorką 12 publikacji naukowych zacytowanych łącznie 54 razy, co na tak wczesnym etapie rozwoju naukowego jest osiągnięciem ponadprzeciętnym.

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, MPWB1K, ω B97XD w połączeniu z bazami funkcyjnymi 6-31++G(d,p) i aug-cc-pVTZ. 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 G3B3. Mnogość metod obliczeniowych i zastosowanie różnych metod dla różnych układów może sprawiać wrażenie wybiórczego ich stosowania. Dlatego proszę, by Doktorantka w trójce publicznej obrony porównała krytycznie:

- (i) bazy funkcyjne 6-31++G(d,p) i aug-cc-pVTZ a także 6-311++G(d,p)
- (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 i oceniła potencjał radiosensybilizujący 5-podstawionych pochodnych uracylu (lub 2'-deoksyurydyny); dokonała selekcji najbardziej obiecujących związków (pochodna trifluorometanosulfonowa i selenocyjanianowa), doprowadziła do ich zsyntetyzowania i eksperymentalnego zbadania ich aktywności.

Na pozytywne podkreślenie zasługuje fakt, że jak stwierdza Doktorantka: „Wykonane obliczenia dotyczące mechanizmu rozkładu w wodzie umożliwiły wyjaśnienie pochodzenia poszczególnych produktów, a także podkreśliły konieczność uwzględnienia udziału form zdysocjowanych związku w pierwotnym procesie przyłączenia elektronu (pKa) oraz możliwość protonowania utworzonych anionorodników.” Co więcej Doktorantka pokazała, że pochodna selenocyjanianowa

charakteryzuje się znacznie wyższą wydajnością dysocjacyjnego przyłączenia elektronu niż wzorcowa 5-bromo-2'-deoksyurydina, a także odkryła właściwości radiosensybilizujące pochodnych tiouracylu.

Opis rozprawy przedstawiony przez Doktorantkę, pomimo drobnych (i niewartych wymienienia) usterek językowych, napisany jest interesująco i świadczy o bardzo dobrym zrozumieniu stawianych zadań badawczych. Z obowiązku recenzenta zwracam uwagę iż w Tabeli 4 nie podano jednostek dla obliczonych entalpii swobodnych, a informacji o bazie funkcyjnej użytej w obliczeniach perturbacyjnych w oryginalnej publikacji (w RSC Advances 2018, 8, 21378) nie znajdziemy ani w tabeli ani w części opisującej metody obliczeniowe (str 21381) a dopiero w tekście przedstawiającym dyskusję wyników (str 21384). Nie zmienia to faktu, że 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. 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 Samanty Romanowskiej 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 Samanty Romanowskiej (Makurat) 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 Samanty Romanowskiej 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 Samanty Romanowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Dodatkowo – biorąc pod uwagę bardzo wysoki poziom naukowy rozprawy – wnoszę o wyróżnienie doktoratu.

A handwritten signature in blue ink, which appears to read 'Jeanin M. Hoffmann'.