



Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
Zakład Mikrobiologii Lekarskiej i Inżynierii
Nanobiomedycznej

ul. Mickiewicza 2C, 15-089 Białystok, Poland
tel. +48 85 748 54 15, fax +48 85 748 54 16

Białystok, 2020-10-26

Ocena

rozprawy doktorskiej Pani mgr Urszuli Godlewskiej pt. **„Antybakteryjna rola chemeryny i jej bioaktywnych pochodnych w nabłonkach jamy ustnej i skóry”** wykonanej pod kierunkiem Pani prof. dr hab. Joanny Cichy w Zakładzie Immunologii Wydziału Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego.

Terapia zakażeń wywoływanych przez bakterie oporne na działanie dostępnych leków pozostaje jednym z najtrudniejszych problemów współczesnej medycyny. Każdego roku identyfikowane są nowe szczepy bakterii, izolowane zwłaszcza od pacjentów szpitalnych, które są oporne na działanie większości dostępnych antybiotyków, także tych tak zwanej „ostatniej szansy”. Z tego też względu, poszukiwanie nowych substancji o działaniu przeciwbakteryjnym i immunomodulującym, które mogą być nową opcją terapeutyczną w leczeniu tych zakażeń jest bardzo istotne. Przełomem w poszukiwaniu nowych antybiotyków mogą okazać się naturalne peptydy przeciwbakteryjne, mające zdolność wybiórczego uszkodzenia błon biologicznych mikroorganizmów, w mechanizmie opartym na niespecyficznych oddziaływaniach fizykochemicznych, których konsekwencją jest utrata struktury dwuwarstwy lipidowej błony. Należy przyjąć, iż dokładne poznanie tego sposobu eradykacji bakterii umożliwi syntezę związków o analogicznym do naturalnych peptydów przeciwbakteryjnych mechanizmie działania. W związku z powyższym, wybór tematu rozprawy doktorskiej Pani mgr Urszuli Godlewskiej należy uznać za niezmiernie aktualny.

Rozprawa doktorska Pani mgr Urszuli Godlewskiej stanowi spójny tematycznie cykl trzech publikacji oryginalnych, które stanowią pełną realizację założonych celów badawczych pracy, tj. określenie roli chemeryny i peptydu p4 odpowiednio w jamie ustnej i skórze, określenie mechanizmu działania peptydu p4 i nadawania fenotypu oporności na jego działanie. Dodatkowo Doktorantka w skład rozprawy włączyła dwie

prace przeglądowe stanowiące doskonale wprowadzenie i uzupełnienie teoretycznych zagadnień pracy. Należy podkreślić, iż badania przedstawione w rozprawie stanowią równocześnie realizację 2 projektów badawczych: „Rola antybakteryjnego białka chemeryny w patofizjologii naskórka” finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki w ramach konkursu Symfonia oraz projektu „Rola peptydu p4 w generowaniu tolerancji fenotypowej bakterii na działanie peptydów antybakteryjnych” - projektu badawczego dla Młodych Naukowców oraz Doktorantów finansowanego przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego.

Rozprawa doktorska liczy 36 stron i obejmuje: streszczenie, wprowadzenie, cel pracy, omówienie wyników publikacji oryginalnych, wnioski, wykaz cytowanego piśmiennictwa, spis publikacji stanowiących podstawę ubiegania się o stopień doktora, załączniki oraz kserokopie pięciu publikacji. Streszczenie pracy zostało przetłumaczone na język angielski. W załącznikach znajdują się informacje o charakterze udziału i procentowym wkładzie współautorów w publikacjach stanowiących rozprawę.

W rozdziale „Wprowadzenie”, Doktorantka przedstawiła w sposób zwięzły i przejrzysty znaczenie ciągłości skóry i nabłonka błon śluzowych jako naturalnych barier ochronnych w prewencji zakażeń bakteryjnych. Ze szczególnym uwzględnieniem pleiotropowych funkcji chemeryny, przedstawiła także rolę naturalnych peptydów przeciwbakteryjnych w zachowaniu składu mikrobiomu organizmu człowieka. Przy omawianiu czynników regulujących ekspresję chemeryny podkreśliła możliwość uzyskania z tego białka peptydu p4, reprezentującego sekwencje aminokwasową pomiędzy waliną w pozycji 66, a proliną w pozycji 85. Podkreśliła, iż spośród 14 przebadanych fragmentów chemeryny, peptyd p4 charakteryzuje szerokie spektrum działania przeciwdrobnoustrojowego, zarówno w stosunku do bakterii Gram-ujemnych, Gram-dodatnich jak i drożdży. Ta część pracy została opracowana bardzo starannie w oparciu o aktualne piśmiennictwo.

W oparciu o przesłanki zawarte we wstępie Doktorantka sformułowała wspomniane wyżej cele badań. Dla zrealizowania postawionych celów Doktorantka przeprowadziła analizę właściwości antybakteryjnych peptydu p4 i jego analogów z modyfikacjami sekwencji aminokwasowych w budowie cząsteczki. W ocenie efektu bójczego wykorzystwała między innymi: technikę transmisyjnej mikroskopii elektronowej do opisu zmian morfologicznych komórek bakterii, testy biochemiczne umożliwiające ocenę ich żywotności, oznaczenie minimalnego stężenia hamującego,

badanie formowania biofilmu z oceną żywotności komórek w jego masie, test chemotaksji, i badanie potencjału błonowego. Działanie bójcze peptydu p4 zostało dodatkowe potwierdzone wykorzystując model zwierzęcy zakażenia skóry. Sposób zaplanowania doświadczeń oraz ich realizacja świadczą o bardzo dobrym przygotowaniu metodycznym Doktorantki i są niewątpliwie wynikiem dużego doświadczenia badawczego i wiedzy promotora pracy Pani prof. dr hab. Joanny Cichy.

Dyskusje przeprowadzone przez Autorkę w załączonych publikacjach są prowadzone bardzo dojrzałe. Doktorantka umiejętnie odniosła własne wyniki do dostępnych danych literaturowych, a sposób przeprowadzenia analizy uzyskanych wyników potwierdza bardzo dobre przygotowanie merytoryczne i szeroką wiedzę w zakresie tematyki prowadzonych badań. Ze względu na ogromną potrzebę rozwoju nowych antybiotyków, badania dotyczące mechanizmu działania peptydu p4 (dimeryzacja cząsteczki) i określenie wymagań środowiskowych do osiągnięcia jego maksymalnego efektu bójczego należy uznać za niezmiernie istotne w planowaniu dalszych doświadczeń, zwłaszcza tych na modelu zwierzęcym. Wobec rosnącej ilości informacji na temat zaangażowania peptydów w proces zapalny, a także w proces włóknienia tkanek, interesującym uzupełnieniem tej części rozprawy mogłoby być poznanie opinii Doktorantki na temat możliwości wykorzystania peptydu p4 jako immunomodulatora w medycynie praktycznej, jak również czynnika mogącego w sposób synergistyczny lub addytywny wspomagać działanie klasycznych antybiotyków.

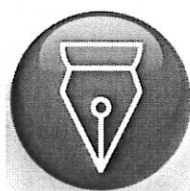
Przeprowadzone badania stały się podstawą do sformułowania przez Autorkę czterech logicznych wniosków, których treść upoważnia do stwierdzenia, że 1) chemeryna i jej pochodne peptydy mogą pełnić rolę czynnika antybakteryjnego oraz chemotaktycznego w jamie ustnej; 2) chemeryna i pochodzące z niej peptydy mogą regulować skład gatunkowy mikroorganizmów stanowiących mikrobiom skóry, co pośrednio stanowi mechanizm zapobiegający rozwojowi jej zapaleń; 3) aktywność przeciwbakteryjna peptydu p4 jest pochodną dodatniego ładunku cząsteczki i zdolności dimeryzacji dzięki tworzeniu wiązań dwusiarczkowych; 4) fenotyp oporności *E. coli* na działanie peptydu p4 zależy od czynnika transkrypcyjnego RpoS, regulującego odpowiedź bakterii na stres środowiskowy.

Pragnę podkreślić wysoki sumaryczny IF prac stanowiących rozprawę, który bez wątplenia wskazuje, że badania zostały właściwie zaplanowane i przeprowadzone

przez Autorkę oraz reprezentują wysoki poziom naukowy, co zostało pozytywnie ocenione przez recenzentów tych czasopism. Wszystkie te prace są opracowaniami zbiorowymi, w których Doktorantka jest pierwszym autorem. Doktorantka odegrała wiodącą rolę w zaplanowaniu prac doświadczalnych będących przedmiotem tych publikacji, w wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i analizie wyników uzyskanych w badaniach oraz przygotowaniu manuskryptów do publikacji.

W podsumowaniu stwierdzam, że rozprawa doktorska Pani mgr Urszuli Godlewskiej stanowiąca zbiór cyklu publikacji charakteryzuje się trafnością wyboru tematu. Doktorantka wykazała się umiejętnością wykorzystania dostępnej bibliografii oraz formułowania celów planowanych badań naukowych i wniosków z nich wypływających. Tematyka badawcza zawarta w załączonych publikacjach jest spójna i przyczynia się do lepszego poznania omawianego zagadnienia, toteż jest cennym uzupełnieniem dostępnego piśmiennictwa naukowego. Autorka w pełni zrealizowała zaplanowane cele, dobrze opanowała niełatwy warsztat badawczy i wykazała doskonale przygotowanie merytoryczne. Rozprawa ma dużą wartość poznawczą i stanowi podstawę do kontynuowania badań naukowych w tej dziedzinie.

Stwierdzam, że przedłożona do recenzji praca autorstwa Pani mgr Urszuli Godlewskiej spełnia wszystkie warunki określone w art. 13. ust. 1 *ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2003 r. Nr 65, poz. 595; z 2005 r. Nr 164, poz. 1365; z 2010 r. Nr 96, poz. 620, Nr 182, poz. 1228, z 2011 r. Nr 84 poz. 455)*. Tym samym zwracam się do Rady Dyscypliny Nauki Biologiczne Uniwersytetu Jagiellońskiego o dopuszczenie Pani mgr Urszuli Godlewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Wysoka wartość merytoryczna rozprawy upoważnia do zgłoszenia wniosku o wyróżnienie pracy „*summa cum laude*” ze względu na nowatorski charakter tematyki przeprowadzonych badań, znakomity plan doświadczeń i przejrzystość analizy uzyskanych wyników, które zostały opublikowane w prestiżowych czasopismach naukowych.



Signed by /
Podpisano przez:

Robert Antoni
Bucki

Date / Data: 2020-
10-29 17:56

prof. dr hab. med. Robert Bucki

Raport: Składanie podpisu

Dokument "2020 Recenzja mgr Urszula Godlewska UJ.pdf" został podpisany przez Robert Antoni Bucki certyfikatem kwalifikowanym o numerze seryjnym 401321209413355812336970427733414673435734183316 wydanym przez 2.5.4.97=VATPL-5260300517,CN=COPE SZAFIR - Kwalifikowany,O=Krajowa Izba Rozliczeniowa S.A.,C=PL, w dniu 2020-10-29 17:56:45.