



UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU
KATEDRA I ZAKŁAD GENETYKI I MIKROBIOLOGII FARMACEUTYCZNEJ
Kierownik prof. dr hab. Marzena Gajęcka

Adres:
Collegium Pharmaceuticum
ul. Rokietnicka 3, 60-806 Poznań

tel./fax. (061) 641 83 10
e-mail: bakterio@ump.edu.pl

Dr hab. n. farm. Jolanta Długaszewska
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
W Poznaniu

Poznań, 30 marca 2024 r.

Recenzja

osiągnięcia naukowego w związku z postępowaniem w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne Pani dr n. farm. Katarzynie Tureckiej na podstawie osiągnięcia naukowego pt. „Charakterystyka aktywności biologicznej i właściwości nowych związków przeciwdrobnoustrojowych aktywnych wobec bakterii i grzybów z rodzaju *Candida*”.

Ocenę osiągnięć dokonano w oparciu o kryteria określone w art. 219 ust. 1 pkt. 2 i 3 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2023 r. poz. 742 ze zm.).

1. Podstawowe dane o Habilitantce

Pani dr Katarzyna Turecka w 1998 roku ukończyła studia magisterskie na Wydziale Chemicznym Uniwersytetu Gdańskiego i uzyskała dyplom magistra chemii na podstawie pracy pt.: „Badanie wydzielania substancji o charakterze sideroforów przez organizmy fitoplanktonowe”, której promotorem był dr hab. Władysław Werel.

Kontynuując naukę, w 2007 roku otrzymała stopień naukowy doktora nauk farmaceutycznych nadany przez Radę Wydziału Farmaceutycznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego na podstawie rozprawy pt.: „Analiza oddziaływań zmodyfikowanych w regionach -35 i -10 sekwencji promotora A1 faga T7 z polimerazą RNA *Escherichia coli*

w procesie inicjacji transkrypcji”. Promotorem rozprawy była prof. dr hab. Alicja Kossakowska.

Od 1999 roku Habilitantka jest zatrudniona w Katedrze i Zakładzie Mikrobiologii Farmaceutycznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, kolejno na stanowisku asystenta, a następnie, na stanowisku adiunkta.

2. Ocena osiągnięcia naukowego

Podstawę przedstawionego do oceny osiągnięcia naukowego pt.: „Charakterystyka aktywności biologicznej i właściwości nowych związków przeciwdrobnoustrojowych aktywnych wobec bakterii i grzybów z rodzaju *Candida*” stanowi cykl publikacji, obejmujący jedną pracę przeglądową oraz trzy prace oryginalne, opublikowanych w latach 2013 – 2023. Cykl prac oryginalnych jest merytorycznie spójny a prace wzajemnie się uzupełniają. W każdej publikacji dr Katarzyna Turecka jest pierwszym autorem oraz autorem korespondencyjnym. Publikacje przedstawione jako osiągnięcie naukowe posiadają sumaryczny współczynnik Impact Factor (IF) równy 21,626 (na dzień 17.06.2023 r.), przypisany wg Journal Citation Reports, a punktacja MEiN wynosi 440 punktów. Prace są wieloautorskie, jednakże udział Habilitantki jest dominujący i dotyczy opracowania koncepcji publikacji, opracowania i przeprowadzenia większości prac eksperymentalnych, przygotowania wstępnej wersji manuskryptów oraz redakcji prac, co wskazuje na wiodącą rolę Habilitantki w prowadzeniu badań, a także umiejętność przygotowania publikacji.

W dobie narastającej oporności drobnoustrojów na leki stosowane w terapii zakażeń, zasadniczym celem nauk farmaceutycznych jest poszukiwanie nowych środków przeciwdrobnoustrojowych, o różnych mechanizmach działania, aktywnych wobec szczepów dzikich, jak i z nabytymi mechanizmami oporności, w tym wielolekoopornych (MDR, XDR, PDR). Przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe dotyczy badań nad właściwościami i charakterystyką biologiczną nowych związków chemicznych o potencjalnej aktywności przeciwdrobnoustrojowej.

Cykl prac eksperymentalnych poprzedzony jest pracą przeglądową pt. *Inhibitors of Bacterial Transcription are Compounds for Potent Antimicrobial Drugs (publikacja A)*, opublikowaną w czasopiśmie *Current Pharmaceutical Biotechnology*, w której Habilitantka przedstawiła związki o działaniu przeciwdrobnoustrojowym, takie jak fidaksomycyna, antysensowne peptydowe kwasy nukleinowe, inhibitory z rodziny peptydomimetyków, polimerowe kwasy karboksylowe oraz związek hybrydowy będący połączeniem halomycyny i myksopironiny. W pracy Habilitantka szeroko rozwinęła kwestię mechanizmu działania tych

związków na drobnoustroje, polegającego na hamowaniu procesu transkrypcji i wskazała polimerazę RNA zależną od DNA jako potencjalny cel dla nowych środków przeciwdrobnoustrojowych.

Pozostałe publikacje cyklu (**publikacje B, C, D**) to oryginalne prace eksperymentalne, w których przedmiotem zainteresowania Habilitantki są kompleksy Co(III) z różnymi ligandami oraz połączenia tych kompleksów z wybranymi lekami przeciwdrobnoustrojowymi. W badaniach fizykochemicznych scharakteryzowano podstawowe właściwości kompleksów Co(III), jednak nadrzędnym celem badawczym była charakterystyka ich aktywności biologicznej.

W celu wyselekcjonowania związków przeciwbakteryjnych lub przeciwgrzybiczych, Habilitantka wyznaczyła parametry oceniające działanie hamujące wzrost (*minimal inhibitory concentration, MIC*) drobnoustrojów i działanie biobójcze (*minimal bactericidal concentration, MBC; minimal fungicidal concentration, MFC*) badanych kompleksów. Oceniała również ich aktywność względem bakterii i grzybów w połączeniu z komercyjnymi lekami przeciwdrobnoustrojowymi oraz zdolność nabywania oporności przez drobnoustroje. Podjęła również próbę określenia mechanizmu działania tych związków i ich wpływu na komórki drobnoustrojów. Kompleksowa ocena związków obejmowała także badanie cytotoksyczności względem erytrocytów oraz linii komórkowej ludzkich keranocytów (HaCaT).

W publikacji **B**, Habilitantka oceniła działanie przeciwgrzybicze kompleksów Co(III) z prostymi dwukleszczowymi nieorganicznymi ligandami: $[\text{CoCl}_2(\text{dap})_2]\text{Cl}$ (**1**) oraz $[\text{CoCl}_2(\text{en})_2]\text{Cl}$ (**2**), tak wobec wzorcowych, jak i klinicznych szczepów różnych gatunków należących do rodzaju *Candida*.

W przeprowadzonych badaniach Habilitantka określiła wpływ ocenianych kompleksów Co(III) na komórki grzybicze. Stosując metody mikroskopii optycznej Habilitantka zaobserwowała zmiany morfologiczne komórek, a poprzez zastosowanie barwienia błękitem trypanu oceniła ich żywotność. Z kolei za pomocą mikroskopii elektronowej Habilitantka wykazała uszkodzenie mitochondriów i błon retikulum endoplazmatycznego komórek testowanych grzybów, co zdaniem Habilitantki może wynikać ze wzmocnionego działania ketokonazolu w obecności związków Co(III) z ligandami diaminowymi (publikacja **B**).

W kolejnym etapie badań (publikacja **C**) habilitantka oceniła działanie kompleksów Co(III) (**1 i 2**) względem szerokiego spektrum bakterii tlenowych, względnie beztlenowych, mikroaerofilnych oraz bezwzględnie beztlenowych.

Zaobserwowana w badaniach obniżona aktywność badanych kompleksów Co(III) wobec bakterii, zdaniem Habilitantki, może wynikać z trudności w pokonywaniu osłon komórkowych bakterii oraz obecności w komórkach pomp czynnie usuwających związki, co jednak nie zostało potwierdzone w badaniach.

Szczególnie ważny, wobec globalnie rosnącej oporności drobnoustrojów na antybiotyki i chemioterapeutyki, jest zaobserwowany przez Habilitantkę brak narastania oporności bakterii na badane kompleksy (publikacja C). W tym aspekcie kluczowy jest mechanizm działania środków przeciwdrobnoustrojowych.

Spośród przebadanych połączeń kompleksów Co(III) z wybranymi lekami przeciwdrobnoustrojowymi Habilitantka wykazała wzmocnione działanie jedynie kwasu nalidyksowego wobec badanych bakterii (publikacja C). Przeprowadzone metodą miareczkowania spektrofotometrycznego UV-vis badania wykazały oddziaływanie kompleksów Co(III) z plazmidowym DNA i wskazały na interkalacyjny typ wiązania kompleksu (2) oraz oddziaływanie elektrostatyczne kompleksu (1). Na podstawie wyników wykonanych przez Habilitantkę testów sprawdzających zdolność trawienia/rozszczepiania DNA zasugerowano, że trawienie DNA może być wynikiem powstawania rodników hydroksylowych ale nie wykluczono również hydrolitycznego mechanizmu tego zjawiska i wskazano na potrzebę prowadzenia dalszych badań. Wpływ badanych kompleksów na komórki bakteryjne oceniono również za pomocą metod mikroskopii skaningowej, transmisyjnej, konfokalnej z zastosowaniem kompleksu (1) znakowanego fluoresceiną ([CoCl₂(dap)₂FLU]Cl). Powyższe badania wskazywały na zmiany w strukturze błony komórkowej bakterii.

W ostatniej pracy (publikacja D) wchodzącej w skład osiągnięcia naukowego Habilitantka oceniła przydatność metody fluorescencyjnej respirometrii optycznej z użyciem dwóch tlenowrażliwych sensorów opartych na kompleksach Ru(II): chlorek *tris*-[(4,7-difenylo-1,10-fenantrolino)rutenu(II)] – [RU(DPP)₃]Cl₂ (**Box**) oraz chlorek *tris*-[(4,7-difenylo-1,10-fenantrolino-disulfonowy kwas disodowy)rutenu(II)] – [RU(DPP)₃]Cl₂ (**BsOx**) - do oceny aktywności przeciwgrzybiczej związków chemicznych oraz do określania stanu metabolicznego organizmów. Sensory te były użyte do oceny aktywności kompleksów Co(III) (1 i 2) oraz amfoterycyny B względem klinicznego i wzorcowego szczepu *Candida albicans*. Habilitantka zaobserwowała, że oba sensory z powodzeniem mogą być stosowane do oceny aktywności przeciwgrzybiczej, jednakże bardziej miarodajne wyniki uzyskuje się stosując sensor **Box**, zatopiony w silikonie i unieruchomiony w dołkach płytki, w porównaniu do zsyntezowanego w wersji rozpuszczalnej sensora **BsOx**, który dodatkowo wpływa na

aktywność ocenianych związków. Ponadto zastosowanie albuminy bydlęcej jako substancji interferującej pozwoliło na ocenę interakcji między kompleksami Co(III) i amfoterycyny B z białkami.

Z obowiązku recenzenta pragnę zwrócić uwagę na niestaranne przygotowanie dokumentacji habilitacyjnej, m. in. brak lub nieprawidłowa numeracja punktów, przedstawianie tych samych informacji w Autoreferacie i w Wykazie osiągnięć.

Podsumowując, osiągnięcie naukowe dr n. farm. Katarzyny Tureckiej koncentruje się na istotnych i aktualnych zagadnieniach dotyczących poszukiwania nowych związków o działaniu przeciwdrobnoustrojowym. Podjęty temat został przedstawiony bardzo szeroko i w opinii recenzenta publikacja *Inhibitors of Bacterial Transcription are Compounds for Potent Antimicrobial Drugs* (**publikacja A**) nieco zaburza jednorodność cyklu.

Problem badawczy podjęty i przedstawiony przez Habilitantkę w ocenianym cyklu prac posiada nie tylko cenną wartość poznawczą ale i aplikacyjną. Wypracowany warsztat eksperymentalny oraz dominujący udział dr Katarzyny Tureckiej w tworzeniu cyklu potwierdzają Jej szerokie kompetencje naukowo-badawcze, w pełni upoważniające do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego.

3. Ocena dorobku naukowego

Całkowity dorobek publikacyjny dr Katarzyny Tureckiej, poza cyklem prac stanowiących osiągnięcie naukowe, to trzy rozdziały w monografiach oraz 15 prac naukowych o łącznym współczynniku oddziaływania $IF = 34,362$ i 683 punktach MEiN (stan na dzień złożenia wniosku tj. 17.06.2023 to $IF = 43,965$, 1100 punktów MEiN). Liczba cytowań prac Habilitantki zgodnie z bazą Web of Science z dnia 17.06.2023 wynosi 191 (185 bez autocytowań), a index Hirscha 8. Ponadto dr Katarzyna Turecka jest współautorką 41 komunikatów prezentowanych na zjazdach krajowych i zagranicznych. Habilitantka jest również współautorką jednego patentu, co podkreśla aplikacyjny charakter części prowadzonych badań. Dorobek naukowy Habilitantki należy uznać za standardowy w odniesieniu do aktualnie realizowanych przewodów habilitacyjnych w dziedzinie nauk farmaceutycznych.

Zakres tematyki badawczej dr Katarzyny Tureckiej przed doktoratem obejmował głównie zagadnienia związane z regulacją procesu transkrypcji, co pozwoliło na poznanie metod używanych w biologii molekularnej, takich jak techniki klonowania, sekwencjonowania DNA, otrzymywania i oczyszczania białek.

Po doktoracie Habilitantka skoncentrowała się na poszukiwaniu nowych związków o aktywności przeciwdrobnoustrojowej. Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że tematyka badawcza z okresu przed uzyskaniem stopnia doktora wpłynęły na zainteresowanie się związkami hamującymi proces transkrypcji, co wskazuje na ukierunkowanie i pogłębienie działalności badawczej.

Za działalność naukową Habilitantka uzyskała Nagrodę Zespołową I Stopnia i dwie Nagrody specjalne JM Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Podczas realizacji prac badawczych Habilitantka współpracowała i współpracuje z jednostkami badawczymi macierzystej Uczelni oraz z innymi naukowymi ośrodkami z Kraju, m, in.: Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych Polskiej Akademii Nauk w Łodzi, Katedrą Chemii Bionieorganicznej Uniwersytetu Gdańskiego.

Istotne z punktu widzenia prowadzonych badań było odbycie przez dr Katarzynę Turecką dwóch staży - w Laboratorium Analizy Instrumentalnej Politechniki Eindhoven w Holandii, w czasie którego Habilitantka prowadziła badania z zastosowaniem chromatografii cieczowej z odwróconymi fazami oraz w Katedrze Biotechnologii Międzyuczelnianego Wydziału Biotechnologii Uniwersytetu Gdańskiego i Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego prowadząc badania nad inaktywacją drobnoustrojów za pomocą terapii fotodynamicznej.

Ponadto Habilitantka uczestniczyła w ośmiu szkoleniach organizowanych przez ośrodki krajowe i zagraniczne.

W ramach projektu Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego RP (MPK 648 ZF 02) Krajowe Centrum Badań Wiodących (KNOW) na lata 2012 – 2017 Habilitantka uzyskała dwukrotnie dofinansowanie do realizowanych zadań badawczych. Była wykonawcą w projektach finansowanych przez MNiSW, NCN oraz w czterech projektach realizowanych w ramach współpracy z Uniwersytetem Gdańskim.

Habilitantka jest autorem dziesięciu recenzji artykułów naukowych dla czasopism takich wydawnictw jak Nature, MDPI.

Działalność naukową dr Katarzyny Tureckiej oceniam pozytywnie. Habilitantka wykazała się umiejętnością w opracowaniu koncepcji badań, biegłością w stosowaniu różnych technik analitycznych, co wymaga wiedzy teoretycznej i umiejętności praktycznych.

4. Ocena działalności dydaktycznej i organizacyjnej, popularyzującej naukę

Działalność dydaktyczna potwierdza doświadczenie dr Katarzyny Tureckiej jako nauczyciela akademickiego. Habilitantka prowadzi zajęcia z mikrobiologii i immunologii dla studentów kierunków farmacja oraz przemysł farmaceutyczny i kosmetyczny w postaci

ćwiczeń i wykładów. Jest autorem i współautorem nowych tematów zajęć praktycznych wprowadzonych dla studentów kierunku farmacja w ramach przedmiotu mikrobiologia oraz materiałów do ćwiczeń z przedmiotów mikrobiologia, podstawy mikrobiologii lekarskiej, biologia bolekularna dla studentów kierunków farmacja i analityka medyczna. Habilitantka była opiekunem 11 prac magisterskich, w tym jednej nagrodzonej w Wydziałowym Konkursie Prac Magisterskich i jednej w Ogólnopolskim Konkursie Prac Magisterskich.

Uczestniczyła w pracach Komisji Egzaminacyjnej na kierunku przemysł farmaceutyczny, była również członkiem i przewodniczącą I Komisji weryfikującej dokumenty kandydatów ubiegających się o przyjęcie na studia na Wydziale Farmaceutycznym Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Podsumowanie

Pani dr Katarzyna Turecka jest doświadczonym pracownikiem naukowym. Jej dorobek naukowy jest udokumentowany oryginalnymi publikacjami zamieszczonymi w recenzowanych czasopismach o szerokim zasięgu. Jej osiągnięcia naukowe stanowią niewątpliwie istotny wkład w rozwój nauk farmaceutycznych.

Biorąc pod uwagę osiągnięcia naukowe, dydaktyczne i organizacyjne dr Katarzyny Tureckiej stwierdzam, że Habilitantka spełnia kryteria oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne określone w art. 219 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (z późniejszymi zmianami).

Wobec powyższego wnoszę do Komisji Habilitacyjnej powołanej przez Radę Nauk Farmaceutycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie dr Katarzyny Tureckiej do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego i pozytywnie opiniuję wniosek Habilitantki o nadanie Jej stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

Jolanta Długasiewicz