UNIWERSYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Katedra i Zakład Chemii Leków

Dr hab. Piotr Świątek

09.06.2021

OCENA

osiągnięcia naukowego pt. „Krótkie kationowe lipopeptydy – ocena właściwości biologicznych pod kątem potencjalnego zastosowania w walce z biofilmem bakteryjnym" oraz dorobku naukowo-dydaktycznego i organizacyjnego dr n. farm. Małgorzaty Anny Paduszyńskiej w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego nauk farmaceutycznych w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki farmaceutyczne

I. Przebieg pracy zawodowej

Dr n. farm. Małgorzata Anna Paduszyńska ukończyła studia na Wydziale Farmaceutycznym Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w 2009 roku, zdobywając tytuł zawodowy magistra farmacji. Stopień naukowy doktora nauk farmaceutycznych uzyskała w czerwcu 2014 roku na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „Badanie peptydów przeciwdrobnoustrojowych pod kątem ich potencjalnego zastosowania w gronkowcowych infekcjach skórnych" (promotor prof. dr hab. Wojciech Kamysz). Od 2012 do 2017 roku była zatrudniona na stanowisku asystenta w Katedrze i Zakładzie Chemii Nieorganicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego a od 2017 r. do chwili obecnej pracuje jako adiunkt w tej samej jednostce.

Dr Małgorzata Paduszyńska działalność naukową rozpoczęła już w trakcie studiów. W latach 2005-2009 była przewodniczącą Studenckiego Koła Naukowego przy Katedrze i Zakładzie Chemii Nieorganicznej GUMed. Zaangażowanie w prace SKN zaowocowały publikacją poglądową oraz dwiema prezentacjami ustnymi wygłoszonymi na konferencji krajowej i międzynarodowej. Także w trakcie studiów (2008 r.) habilitantka przebywała na

ul. Borowska 211 50-556 Wrocław
T: +48 71 784 03 91 piotr.swiatek@umed.wroc.pl www.umed.wroc.pl

6-miesięcznym stypendium w Katedrze Chemii Analitycznej i Medycznej, Wydziału Nauk Farmaceutycznych na Uniwersytecie w Perugii we Włoszech w ramach The Life Long Learning Programme. Efektami pracy w zespole prof. Benedetto Natalini'ego były min. praca magisterska, publikacja w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym oraz doniesienie zjazdowe na konferencji zagranicznej. Podczas studiów doktoranckich dr Paduszyńska odbyła miesięczną praktykę (2011 r.) w Skin Research Laboratory, School of Pharmacy, Uniwersytetu w Londynie. Po uzyskaniu stopnia doktora odbyła dwumiesięczny staż w Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (2014 r.) w Kilonii.

II. Ocena dorobku naukowego – parametry bibliometryczne

Opierając się na zestawieniu potwierdzonym przez Bibliotekę Główną Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, dorobek naukowy dr Małgorzaty Paduszyńskiej obejmuje 39 prac naukowych (34 oryginalnych, 5 poglądowych) oraz 3 rozdziały w monografiach naukowych. Habilitantka w 16 pracach jest pierwszym autorem, a w 19 autorem korespondencyjnym. Wyniki badań, w których brała udział dr Paduszyńska zostały również zaprezentowane w formie 61 doniesień na międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych. W ujęciu parametrycznym skumulowany *Impact Factor* publikacji według listy Journal Citation Reports (JCR), zgodnie z rokiem opublikowania, wynosi 80,695, w tym 51,945 po doktoracie, a łączna liczba punków KBN/MNiSW, dla przedstawionego dorobku wynosi 1139. Według naukowych baz: *Scopus* oraz *Web of Science Core Collection* prace Habilitantki cytowano odpowiednio 438 i 406 razy (bez autocytowań), a indeks Hirscha (*h-index)* wynosi 14 lub13 w zależności od bazy (stan z dn. 24.11.2020 r.).

Biorąc pod uwagę powyższe parametry, mogę stwierdzić, że dorobek naukowy dr Małgorzaty Paduszyńskiej jest niekwestionowany i znaczący.

III. Ocena osiągnięcia naukowego, będącego podstawą wniosku w postępowaniu habilitacyjnym

Podstawą oceny osiągnięcia naukowego pt. „Krótkie kationowe lipopeptydy – ocena właściwości biologicznych pod kątem potencjalnego zastosowania w walce z biofilmem bakteryjnym", zgłoszonego do postępowania habilitacyjnego, jest cykl powiązanych tematycznie 7 prac opublikowanych w latach 2014-2020 o sumarycznym współczynniku

wpływu IF wynoszącym 26,305 co stanowi 450 pkt. MNiSW. Prace wchodzące w skład osiągnięcia są wieloautorskie. W 4 z nich dr. Paduszyńska jest pierwszym autorem a w 5 autorem korespondencyjnym. Według oświadczeń Habilitantki we wszystkich pracach jej udział polegał przede wszystkim na opracowaniu koncepcji pracy, wykonaniu części eksperymentalnej dotyczącej oceny aktywności mikrobiologicznej lipopeptydów, analizie i interpretacji uzyskanych wyników oraz przygotowaniu manuskryptu, korespondencji z redakcją. **Biorąc pod uwagę oświadczenia współautorów prac, można z całą odpowiedzialnością stwierdzić, znaczący i niepodważalny wkład Habilitantki w ich powstanie.**

W przedstawionym do oceny cyklu prac dr Małgorzata Paduszyńska podejmuje tematykę poszukiwania związków aktywnych wobec mikroorganizmów wśród syntetycznych krótkołańcuchowych peptydów przeciwdrobnoustrojowych. Szczególne zainteresowanie Habilitantka kieruje w stronę związków, które wykazują aktywność wobec biofilmu bakteryjnego. Ten kierunek badań ma ogromne znaczenie ze względu na to, że mikroorganizmy bytujące w tej postaci wykazują bardzo często wielokrotnie niższą wrażliwość na stosowane leki w porównaniu z organizmami tych samych szczepów w formie planktonowej. Bardzo często również, infekcje związane z biofilmem mają tendencję do nawrotów po zakończonej antybiotykoterapii. Bakterie formujące biofilm są szczególnie niebezpieczne dla pacjentów cewnikowanych, będących po operacjach ortopedycznych, po zabiegach chirurgicznych, u których kolonizują rany. Problem biofilm bakteryjnego dotyczy również ludzi zdrowych między innymi tych, którzy noszą korekcyjne soczewki kontaktowe. Przeprowadzone przez Habilitantkę badania aktywności przeciwdrobnoustrojowej kilkudziesięciu krótkich syntetycznych lipopeptydów (p. 4.2 i 4.3) pozwoliły na identyfikację grupy związków zawierających jeden lub dwa łańcuchy kwasu tłuszczowego sklasyfikowane jako wysoce aktywne w stosunku do bakterii Gram-dodatnich i aktywne wobec większości szczepów Gram-ujemnych. Otrzymane wyniki wykazały bezpośredni związek pomiędzy długością łańcucha alkilowego, a aktywnością mikrobiologiczną. Dla lipopeptydów zawierających jedną resztę kwasu tłuszczowego zaobserwowano wyższą aktywność dla związków z kwasami o dłuższym łańcuchu węglowym i wyższej hydrofobowości (C14 i C16). W przypadku lipopeptydów zawierających dwie reszty kwasów tłuszczowych najlepsze wyniki uzyskano dla związków zawierających kwas dekanowy oraz dodekanowy. Otrzymane krótkie peptydy cechowały się generalnie słabą aktywnością wobec grzybów. Oznaczenia aktywności hemolitycznej (toksyczności wobec erytrocytów) wykazały, że w większości przypadków, lipopeptydy o najsilniejszych właściwościach przeciwdrobnoustrojowych mają

niestety silne działanie hemolityczne. **Co warto podkreślić, otrzymane wyniki zaprzeczają hipotezom dotyczącym selektywności działania peptydów przeciwdrobnoustrojowych w stosunku do komórek prokariotycznych. Z wyników badań Habilitantki wynika, że syntetyczne peptydy mogą być toksyczne dla komórek organizmu ludzkiego.**

Najbardziej obiecujące związki zostały przebadane pod kątem aktywności w stosunku do biofilmu bakteryjnego oraz właściwości hamujących jego rozwój (p.4.4). Badane peptydy wykazały wysoką aktywność wobec biofilmów bakterii Gram-dodatnich (w szczególności gronkowców) i słabe działanie w stosunku do bakterii Gram-ujemnych. Co ciekawe, w większości przypadków oznaczone wartości MBFIC na powierzchni polistyrenowej były niższe w porównaniu do MBFIC otrzymanych dla hodowli na soczewkach kontaktowych. Ocena wpływu lipopeptydów na proces formowania biofilmu pozwoliła Habilitantce wyłonić związki hamujące rozwój struktur zarówno na powierzchni polistyrenowej, jak i soczewkach kontaktowych. **W toku badań udało się wytypować związek, który najsilniej zapobiegał formowaniu się biofilmu bakteryjnego, był to lipopeptyd $(C_{10})_2$-KKKK-NH_2.** Oznaczone dla niego MBFIC wobec *Staphylococcus aureus* hodowanego na powierzchni polistyrenowej było równe MIC (8 mg/L), natomiast do zahamowania tworzenia się biofilmu tej bakterii na soczewkach kontaktowych potrzebne było dwukrotnie wyższe stężenie związku. Otrzymane wyniki potwierdziły również zdolność związków do zapobiegania tworzeniu się struktur zarówno na powierzchni hydrofobowej jak i hydrofilowej. **Co ważne, aktywność przeciwdrobnoustrojowa syntetycznych lipopeptydów okazała się porównywalna z aktywnością endogennych AMPs. Przy czym ich synteza była znacznie mniej czaso- i kosztochłonna, co wynika z uproszczonej budowy łańcucha peptydowego badanych związków, mniejszego zużycia substratów oraz innych materiałów niezbędnych do syntezy.**

Na szczególną uwagę zasługują wyniki badań Habilitantki, dotyczące wpływu syntetycznych lipopeptydów na formowanie biofilmu na soczewkach kontaktowych oraz oceny dostępnych w handlu płynów do soczewek pod kątem ich właściwości antybakteryjnych i antybiofilmowych (p.4.5 i p.4.6). Co istotne, wytypowany na podstawie wyników badań aktywności antybiofilmowej oraz wstępnej oceny toksyczności najbardziej obiecujący lipopeptyd $(C_{10})_2$-KKKK-NH_2 wykazał zdolność do poprawy skuteczności badanych płynów do soczewek w stosunku do biofilmu bakteryjnego formowanego na soczewkach kontaktowych. Związek wykazał także silną aktywność w stosunku do biofilmu formowanego przez bakterie Gram-dodatnie na powierzchni polistyrenowej, silniejszą w porównaniu z chloramfenikolem, ciprofloksacyną, gentamycyną oraz neomycyną. **Kluczowym odkryciem**

jest jednak to, że efekt antybakteryjny po ekspozycji na lipopeptyd był trwały. Jest to o tyle istotne, że po wycofaniu konwencjonalnych środków przeciwdrobnoustrojowych obserwowano odnowienie populacji bakteryjnej.

W toku dalszych badań (p.4.7) udało się Pani dr Paduszyńskiej wykazać, że połączenie lipopeptydu $(C_{10})_2$-KKKK-NH_2 z gentamycyną daje silny synergistyczny efekt w stosunku do biofilmu gronkowcowego, który był niewrażliwy na działanie samego antybiotyku. Należy dodać, że stężenie aktywne lipopeptydu wobec biofilmu, dzięki skojarzeniu z gentamycyną, zmniejszyło się znacznie poniżej stężeń oznaczonych jako toksyczne wobec komórek ludzkich.

W podsumowaniu należy stwierdzić, iż otrzymane przez Habilitantkę wyniki wskazują na duży potencjał lipopeptydów jako środków wspomagających standardową terapię infekcji związanych z biofilmem.

Biorąc pod uwagę część dotyczącą przedstawionego do oceny osiągnięcia naukowego dr Małgorzaty Paduszyńskiej stwierdzam, że badania w nim przedstawione stanowią wartościowe i oryginalne opracowania naukowe wnoszące duży wkład w rozwój nauk farmaceutycznych.

Tak wartościowe wyniki badań nie byłyby możliwe gdyby nie szeroka, interdyscyplinarna współpraca oraz bardzo duże zaangażowanie Habilitantki w realizację wielu grantów naukowych jak i rozwojowych (we współpracy z przemysłem) realizowanych zarówno przed jak i po uzyskaniu stopnia doktora. Były to m.in. grant promotorski NCN nr NN405025240 realizowany w latach 2011-2013, projekt MNiSW nr NN405 630638 pt. „Czy peptydy przeciwdrobnoustrojowe są skuteczne w eradykacji biofilmu gronkowcowego?" realizowany w latach 2010-2012 czy też projekt NCN OPUS nr 2012/05/ B/ST5/00281 pt. „Syntetyczne lipopeptydy - badanie właściwości fizykochemicznych oraz aktywności biologicznej" (2013-2016).

IV. Ocena działalności dydaktycznej i organizacyjnej oraz popularyzującej naukę

Pani dr Małgorzata Paduszyńska jest aktywnym pracownikiem dydaktycznym Katedry i Zakładu Chemii Nieorganicznej GUMed. Od 2010 roku prowadzi ćwiczenia laboratoryjne z przedmiotu Analiza chemiczna dla studentów 1 roku kierunków Farmacja i Analityka Medyczna. Prowadzi również wykłady oraz ćwiczenia laboratoryjne w ramach przedmiotu „Nieorganiczne Związki wykorzystywane w kosmetologii" przeznaczonego dla studentów 1 i 2 roku kierunku Farmacja. W latach 2017/18 przygotowała i przeprowadziła wykłady z

przedmiotu „Chemia Ogólna i Nieorganiczna" dla kieruneku Analityka Medyczna. Habilitantka prowadziła również ćwiczenia w ramach przedmiotu fakultatywnego na kierunku Przemysł Farmaceutyczny i Kosmetyczny. Pełniła również funkcję opiekuna nadzorującego przebieg sześciomiesięcznej praktyki zawodowej studentów w aptece ogólnodostępnej i szpitalnej (2017/18).

W chwili jest również promotorem pomocniczym w przewodzie doktorskim mgr Magdaleny Maciejewskiej (praca w trakcie oceny przez recenzentów).

W zakresie aktywności organizacyjnej dr Paduszyńska od 2016 roku odpowiada za układanie planu zajęć oraz obsługę rozliczania i planowania godzin dydaktycznych (system ePensum) w Katedrze i Zakładzie Chemii Nieorganicznej. W 2018 roku współorganizowała Dzień Otwarty na Wydziale Farmaceutycznym (członek komitetu organizacyjnego).

Spośród osiągnięć Habilitantki na polu popularyzacji nauki i upowszechniania wiedzy należy wymienić przede wszystkim: udział w I edycji Nauki dla Zdrowia – Dnia Otwartego GUMed (stoisko Studenckiego Koła Naukowego Katedry i Zakładu Chemii Nieorganicznej 2018), przygotowanie i prezentację doświadczeń chemicznych dla dzieci w ramach Festiwalu Nauki i Zabawy na rzecz Pomorskiego Hospicjum dla Dzieci(2017). Dr. Paduszyńska w 2016 r. wygłosiła również wykład pt. „Zastosowanie związków peptydowych w dermatologii i kosmetologii" w ramach Jesiennych Spotkań ze Zdrowiem „Piękni Jesienią" organizowanych przez Wyższą Szkołę Zdrowia w Gdańsku.

Należy podkreślić, że wyżej wymieniona działalność Habilitantki to tylko część jej bogatego dorobku dydaktycznego, organizacyjnego i popularyzującego naukę.

V. Wniosek końcowy

Biorąc pod uwagę dotychczasowy dorobek naukowy, dydaktyczny i organizacyjny dr Małgorzaty Paduszyńskiej, a przede wszystkim wartość osiągnięcia habilitacyjnego, stwierdzam, że Habilitantka, zgodnie z obowiązującą Ustawą Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce z dnia 20 lipca 2018 r. (Dz. U. 2018, poz. 1668 z późn. zm.), spełnia kryteria stawiane osobom ubiegającym się o stopień doktora habilitowanego.

Przedkładam Radzie Nauk Farmaceutycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie dr n. farm. Małgorzaty Paduszyńskiej do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA I ZAKŁAD CHEMII LEKÓW
Kierownik
dr hab. Piotr Świątek