



---

Wydział Farmaceutyczny  
Katedra Chemii Bioorganicznej i Biokoordynacyjnej  
Zakład Chemii Bioorganicznej  
**dr hab. n. farm. Iwona Elżbieta Głowacka, prof. uczelni**

---

Łódź, 1 sierpnia 2021

**Recenzja w postępowaniu habilitacyjnym dr n. farm. Katarzyny Greber, adiunkta  
w Katedrze i Zakładzie Chemii Fizycznej, Wydziału Farmaceutycznego,  
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego**

Dr Katarzyna Greber w 2004 roku ukończyła studia magisterskie na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego. W tym samym roku rozpoczęła pracę w Katedrze i Zakładzie Chemii Fizycznej na Wydziale Farmaceutycznym z OML Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. W 2011 roku Rada Wydziału Farmaceutycznego z OML Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego nadała Kandydatce stopień naukowy doktora nauk farmaceutycznych za pracę zatytułowaną „*Synteza oraz badania właściwości fizykochemicznych i biologicznych surfaktantów opartych na lipopeptydach*”. Promotorem w przewodzie doktorskim był prof. dr hab. Jerzy W. Łukasiak.

Karierę zawodową w Katedrze i Zakładzie Chemii Fizycznej na Wydziale Farmaceutycznym Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego Habilitantka rozpoczęła w 2004 roku gdzie początkowo zatrudniona była na stanowisku technika (2004–2005), następnie asystenta (2005–2013), a od 2013 do chwili obecnej zajmuje stanowisko adiunkta. W tym czasie dr Katarzyna Greber odbyła miesięczny staż w zespole badawczym prof. Jensa M. Schrödera, w Uniwersyteckiej Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Chrystiana Albrechta w Kolonii, w Niemczech. Główne zainteresowania naukowe dr Greber skoncentrowane są na poszukiwaniu nowych związków z grupy lipopeptydów o potencjalnej aktywności przeciwdrobnoustrojowej.

***Ocena dorobku naukowego***

Udokumentowana aktywność naukowa dr Greber obejmuje okres od roku 2004, w którym to ukazała się pierwsza praca jej współautorstwa, do chwili obecnej. Na dotychczasowy całkowity dorobek naukowy składa się 29 artykułów naukowych, w tym 24 prace opublikowane w czasopismach z listy Journal Citation Reports oraz 5 prac opublikowanych w czasopismach spoza listy JCR. Wymienione w dokumentacji prace opublikowane zostały w czasopismach o zróżnicowanym współczynniku wpływu (IF = 0,531 – 4,621), należy jednak zwrócić uwagę, że w całkowitym dorobku dr Katarzyny Greber

Katedra Chemii Bioorganicznej i Biokoordynacyjnej  
Zakład Chemii Bioorganicznej

90-151 Łódź | ul. Muszyńskiego 1  
tel. (042) 677 92 37  
e-mail: iwona.glowacka@umed.lodz.pl  
www.umed.pl

znajduje się tylko 5 prac o współczynniku wpływu mniejszym niż 2. Sumaryczny współczynnik oddziaływania IF wszystkich prac składających się na dotychczasowy dorobek naukowej Habilitantki wynosi 77,878 co przekłada się na 1511 punktów MNiSW. Dorobek przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora stanowi w sumie 9 prac, w tym 4 opublikowane w czasopiśmie posiadających IF (IF = 10,371) oraz 5 w czasopiśmie bez IF. 20 pozostałych prac zostało opublikowanych po obronie pracy doktorskiej, a 7 z nich przypada na osiągnięcie naukowe (IF = 24,915, punktacja MNiSW = 510).

Wszystkie pozostałe wskaźniki „naukometryczne” potwierdzają znaczenie dorobku Habilitantki, dla którego wyznaczony indeks Hirscha wynosi 9 wg bazy *Scopus* z dnia 21.01.2021, zaś liczba cytowań bez autocytowań 253 (wg bazy *Web of Science Core Collections*: indeks Hirscha 9, liczba cytowań 250).

Aktywność naukowa Habilitantki przejawia się również w licznych wystąpieniach na konferencjach zarówno krajowych (24 wystąpienia) jak i międzynarodowych (11 wystąpień).

Pierwsze badania naukowe Habilitantka realizowała w ramach wykonywania pracy magisterskiej dotyczącej optymalizacji procesu otrzymywania Temporyny A. Promotorem pracy był dr Wojciech Kamysz, a wyniki pracy zostały opublikowane w postaci dwóch artykułów. Kolejne badania realizowane już w ramach pracy doktorskiej, przygotowanej pod kierunkiem prof. Jerzego Łukasiaka ukierunkowane były na poszukiwanie surfaktantów opartych na lipopeptydach o właściwościach przeciwdrobnoustrojowych i powierzchniowo czynnych pod kątem ich potencjalnego zastosowania jako substancji konserwujących i emulgujących. Te pierwsze prace Habilitantki stanowiły doskonałe przygotowanie merytoryczne do kolejnych etapów badawczych w Jej karierze naukowej. W trakcie realizacji tych badań, Habilitantka rozpoczęła współpracę z osobami z Katedry i Zakładu Chemii Nieorganicznej GUMed, Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Alergologii GUMed, Pracowni Badań Strukturalnych i Biopolimerów oraz Pracowni Chemii Medycznej Uniwersytetu Gdańskiego co pozwoliło Habilitantce rozwinąć swoje zainteresowania związane z przeciwdrobnoustrojowymi peptydami. W latach 2010–2011 dr Katarzyna Greber była wykonawcą grantu promotorskiego finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki.

Po uzyskaniu stopnia doktora nauk farmaceutycznych zainteresowania naukowe dr Greber skoncentrowane były w głównej mierze na syntezie lipopeptydów oraz badaniu ich właściwości fizykochemicznych i aktywności biologicznej. Również zgłoszone osiągnięcie naukowe Habilitantki, które stanowi cykl siedmiu oryginalnych publikacji reprezentuje ten „po-doktorski”, jakże ważny kierunek badań.

Dr Greber w ramach współpracy naukowej z Katedrą i Zakładem Chemii Nieorganicznej GUMed realizowała projekt finansowany przez Narodowe Centrum Nauki (OPUS,2012/05/B/ST5/00281; 2013-2016), w którym pełniła rolę wykonawcy. Efektem prowadzonych badań była publikacja w *Frontiers in Microbiology*, w której dr Greber jest pierwszym autorem i zarazem autorem korespondencyjnym. Kandydatka miała również okazję doskonalić swoje umiejętności podczas miesięcznego wyjazdu naukowego w Uniwersyteckiej Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii na Wydziale Lekarskim

Katedra Chemii Bioorganicznej i Biokoordynacyjnej  
 Zakład Chemii Bioorganicznej

90-151 Łódź | ul. Muszyńskiego 1  
 tel. (042) 677 92 37  
 e-mail: iwona.glowacka@umed.lodz.pl  
 www.umed.pl

Uniwersytetu Chrystiana Albrechta w Kolonii, w Niemczech, co pozwoliło jej poszerzyć warsztat związany z technikami chromatograficznym w zakresie izolacji peptydów przeciwdrobnoustrojowych ze skóry ludzkiej.

Dr Greber cechuje umiejętność nawiązywania kontaktów naukowych. W ramach prowadzonych badań Habilitantka kontynuowała wcześniejsze, jak i nawiązała nowe współprace naukowe zarówno z ośrodkami badawczymi w Gdańsku (Uniwersytet Gdański, Politechnika Gdańska) jak i ośrodkami zagranicznymi (Houston Methodist Research Institute w USA, Instytut Rozrodu Zwierząt Gospodarczych w Bernau bei Berlin oraz Kliniką Dermatologii Szpitala Uniwersyteckiego w Jenie, w Niemczech). Współpraca z Kliniką Dermatologii Szpitala Uniwersyteckiego w Jenie przełożyła się na złożenie w 2020 roku wspólnego projektu badawczego OPUS-LAB.

Inną formą udokumentowanej aktywności naukowej dr Greber, świadczącej o Jej pozycji naukowej są wykonane przez Habilitantkę recenzje manuskryptów wysłanych do czasopism naukowych takich jak: *ACS Infectious Diseases, Acta Biochimica Polonica, Adveces in Colloid and Interface Science, Amino Acids, Antonie van Leeuwenhoek, European Journal of Lipid Science and Technology, Frontiers in Microbiology, Journal of Colloid and Interface science, Journal of Surfactants and Detergents, Starch* (łącznie 18 recenzji).

O zainteresowaniach naukowych Habilitantki świadczy Jej członkostwo w Polskim Towarzystwie Farmaceutycznym oraz European Peptide Society.

Za prowadzoną działalność naukową dr Katarzyna Greber została kilkakrotnie wyróżniona – otrzymała zespołowe nagrody naukowe (łącznie 6 nagród) przyznane przez J.M. Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Są to Nagrody Zespołowe I Stopnia (2007, 2008, 2015), Nagrody Zespołowe II Stopnia (2018, 2019, 2020).

***Ocena osiągnięcia naukowego stanowiącego podstawę habilitacji (wynikającego z art. 219 ust. 1 pkt. 2a Ustawy z dnia 20.07.2018 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. z 2018 r. poz. 1668 z późn. zm.)***

Przedmiotem oceny osiągnięcia naukowego zatytułowanego „*Otrzymywanie, ocena oraz potencjalne zastosowanie przeciwbakteryjnych związków peptydowych*” jest cykl siedmiu (7) powiązanych tematycznie współautorskich prac (6 prac oryginalnych i 1 praca pogładowa). Prace te powstały w okresie zaledwie 4 lat (2017–2020). Wszystkie prace stanowiące osiągnięcie naukowe zostały opublikowane w czasopismach o zasięgu międzynarodowym, z listy filadelfijskiej, posiadających współczynnik oddziaływania IF w zakresie od 2,520 – 4,621. Sumaryczna wartość IF wynosi 24,915 co przekłada się na 510 pkt. MNiSW i jest dowodem wysokiej oceny uzyskanych przez Autorkę wyników badań. Z zamieszczonych w materiałach „postępowania awansowego” kopii publikacji wynika, że w czterech (4)

pracach Habilitantka jest pierwszym autorem (w tym, w trzech (3) również autorem korespondencyjnym). Ze względu na szeroki zakres prowadzonych prac, które oprócz projektowania i syntezy nowych związków, obejmują także ocenę właściwości biologicznych, analizę QSAR/QSTR oraz modelowanie molekularne wszystkie prace są wieloautorskie (od 4 do 9 Autorów). Z dołączonych oświadczeń Współautorów oraz z oświadczeń Habilitantki wynika, że pełniła w nich znaczącą rolę. Brała udział w tworzeniu koncepcji badań i ich realizacji, w opracowaniu wyników, przygotowaniu publikacji w ostatecznej formie oraz w przygotowaniu odpowiedzi na uwagi recenzentów i edytora. Deklarowany udział procentowy w poszczególnych pracach wchodzących w skład cyklu Kandydatka oszacowała na 20–90% i wartości te zgodne są z treścią oświadczeń Współautorów.

Tematyka badawcza Habilitantki dotyczy bardzo ważnego i narastającego od wielu lat problemu jakim jest antybiotykoodporność wynikająca z coraz to nowych mechanizmów obronnych jakie wytwarzają drobnoustroje. Prace badawcze stanowiące podstawę osiągnięcia Habilitantka ukierunkowała na poszukiwanie nowych pochodnych peptydów o aktywności przeciwdrobnoustrojowej (AMP). Dr Greber wybór tematyki poprzedziła pogłębioną analizą literatury przedmiotu, a wytyczając kierunek badań uwzględniła dotychczasowy stan wiedzy na temat wykorzystania naturalnych AMP stanowiących obiecującą alternatywę w stosunku do tradycyjnej antybiotykoterapii. Uzupełnieniem prac eksperymentalnych Habilitantki jest praca pogładowa (publikacja A6) w której szczegółowo opisała stan wiedzy na temat peptydów przeciwdrobnoustrojowych testowanych w badaniach klinicznych.

Uwzględniając aktualny stan wiedzy nt. peptydów przeciwdrobnoustrojowych, prace badawcze dr Greber rozpoczęła od zaprojektowania lipopeptydów powstałych w wyniku połączenia aminokwasów zasadowych (lizyna, arginina) z kwasem heksadekanowym, które następnie poddano ocenie aktywności przeciwbakteryjnej, przeciwgrybiczej oraz cytotoksyczności (publikacja A7). Pomimo, że otrzymane pochodne z jedną resztą kwasu heksadekanowego wykazywały aktywność przeciwdrobnoustrojową porównywalną do wcześniej opisanych lipopeptydów  $[(C_{10})_2KKKKNH_2$ ,  $(C_{12})_2KKKKNH_2$  i  $C_{16}KKKKNH_2$ , lit. cyt. poz. 39,40] to okazały się być cytotoksyczne wobec komórek HaCaT ( $IC_{50} = 1,8-7,4$  mg/L) co dyskwalifikuje je do dalszych zastosowań w terapii infekcji bakteryjnych (publikacja A2). Ponadto, otrzymane lipopeptydy nie wykazywały zdolności do przenikania przez skórę człowieka.

Krytyczna analiza powyższych wyników zainspirowała dr Greber do zbadania innego obszaru badań, gdzie występuje konieczność zwalczania rozwoju drobnoustrojów, a mianowicie konserwacji komórek, np. nasienia. Habilitantka nawiązała współpracę z Instytutem Rozrodu Zwierząt Gospodarskich w Bernau bei Berlin. Wykazano, że lipopeptydy z jednym łańcuchem kwasu heksadekanowego zawierające trzy i cztery jednostki lizyny  $[C_{16}KKKKNH_2$  i  $C_{16}KKKKNH_2]$  tylko w nieznacznym stopniu wpływają na pogorszenie parametrów nasienia *Sus domesticus*, natomiast wyraźnie zmniejszają liczbę gatunków bakterii niekorzystnych dla skutecznej inseminacji. Zatem nasienie konserwowane lipopeptydami spełnia minimalne normy jakości produktu przeznaczonego do zabiegów sztucznej

inseminacji, a tym samym lipopeptydy stanowią alternatywę dla obecnie stosowanych antybiotyków (publikacja A3). Z uwagi na fakt, że lipopeptydy zawierające dwa łańcuchy kwasu dekanowego i dodekanowego były nietoksyczne dla ludzkich keratynocytów w ich mikrobiologicznie aktywnych stężeniach logiczną kontynuacją podjętych przez Habilitantkę badań były prace związane z potencjalnym zastosowaniem tych lipopeptydów  $[(C_{10})_2K K K K N H_2]$  i  $[(C_{12})_2K K K K N H_2]$  jako nowych środków przeciwdrobnoustrojowych. Niezaprzeczalnym osiągnięciem tej części projektu było wykazanie, że w warunkach *in vitro* otrzymane lipopeptydy  $[(C_{10})_2K K K K N H_2]$  i  $[(C_{12})_2K K K K N H_2]$  wykazują porównywalną aktywność zarówno wobec szczepów *Staphylococcus aureus* (MSSA) jak i *Staphylococcus aureus* (MRSA), w tym szczepu B1634 opornego na daptomycynę, a ich aktywność w przeciwieństwie do aktywności daptomycyny nie zależy od obecności jonów wapnia w pożywce (publikacja A7); we wspólnej hodowli symulującej zainfekowaną ranę lipopeptydy  $[(C_{10})_2K K K K N H_2]$  i  $[(C_{12})_2K K K K N H_2]$  zapobiegają uszkodzeniu keratynocytów wywołanym zakażeniem *Staphylococcus aureus* (publikacja A1) oraz hamują prozapalną reakcję keratynocytów (publikacja A2) co czyni je obiecującymi kandydatami o dużym potencjale terapeutycznym w leczeniu zakażeń miejscowych.

Kolejny ważny aspekt stanowią badania aktywności przeciwbakteryjnej wobec szczepów *S. aureus* (MSSA) jak i *S. aureus* (MRSA) w warunkach *in vivo*, gdzie jako modelowy organizm wykorzystano larwy barciaka większego. Badania te prowadzone były w ramach współpracy z Houston Methodist Research Institute w USA. Zaobserwowano, że wobec badanych szczepów gronkowca złocistego lipopeptydy wykazują aktywność porównywalną do daptomycyny. Dzięki zastosowaniu skaningowej mikroskopii elektronowej zaobserwowano, że lipopeptydy powodują zmiany strukturalne w obrębie błony bakteryjnej związane z uwolnieniem zawartości komórek (publikacja A2). Cykl badań Habilitantka wzbogaciła o analizę QSAR/QSTR oraz modelowanie molekularne. Z analizy danych wynika, że mechanizm działania badanych lipopeptydów wobec bakterii Gram dodatnich jest niespecyficzny, a aktywność przeciwdrobnoustrojowa ściśle związana jest z lipofilowością. Potwierdzeniem tego jest brak tendencji lipopeptydów do tworzenia miceli w błonie bakteryjnej, co wyklucza ich mechanizm podobny do detergentów (publikacje A4, A5).

Wymienione wartościowe wyniki badań stanowiące rozprawę habilitacyjną są oryginalnym osiągnięciem naukowym dr Katarzyny Greber, wnoszącym istotny wkład w rozwój nauk farmaceutycznych, a w szczególności w świetle ciągle rosnącego problemu lekooporności potrzebą poszukiwania skutecznych leków przeciwdrobnoustrojowych. Wysoki poziom merytoryczny prac oryginalnych Habilitantki oraz ich interdyscyplinarny charakter udowadniają, jak ważna jest umiejętność nawiązywania współpracy oraz, że bardzo dobre prace mogą powstawać w wyniku współpracy zarówno z krajowymi jak i zagranicznymi ośrodkami naukowymi o różnych uzupełniających się profilach naukowo-badawczych.

Pracę habilitacyjną dr Katarzyny Greber uważam za wartościową, przede wszystkim ze względu na nowatorstwo prawie wszystkich wyników badań i ich potencjalną aplikacyjność.

### ***Ocena działalności dydaktycznej, organizacyjnej i popularyzującej naukę***

Ważną stroną działalności dr Katarzyny Greber są pełnione przez nią obowiązki nauczyciela akademickiego. Od początku zatrudnienia na etacie asystenta w Katedrze i Zakładzie Chemii Fizycznej (2005 rok), Habilitantka prowadzi ćwiczenia laboratoryjne z przedmiotu „Chemia Fizyczna” dla studentów I roku kierunku Analityka Medyczna (od 2005), II roku kierunku Farmacja (od 2005) oraz dla studentów anglojęzycznych I i II roku kierunku Farmacja (od 2019). Ponadto w ramach zajęć fakultatywnych prowadzi ćwiczenia laboratoryjne „Fizykochemiczne metody analityczne” dla studentów II roku kierunku Biotechnologia (od 2005), ćwiczenia laboratoryjne i seminaria „Blok zajęć chemicznych” dla studentów kierunku Przemysł Farmaceutyczny i Kosmetyczny (od 2017) oraz ćwiczenia laboratoryjne „Analityczna kontrola leków, żywności i środowiska” dla studentów IV roku kierunku Farmacja (od 2008). Dr Greber od 2019 roku pełni funkcję opiekuna II roku kierunku Przemysł Farmaceutyczny i Kosmetyczny. Ponadto dr Katarzyna Greber jest współautorką skryptu „Materiały do ćwiczeń z chemii fizycznej dla studentów Wydziału Farmaceutycznego AGM”. Od 2005 roku do chwili obecnej Habilitantka pełniła funkcję opiekuna naukowego 17 prac magisterskich na kierunku Farmacja.

Habilitantka zadbała o podnoszenie swoich kompetencji zawodowych. W ramach programu staży pracowników naukowych w przedsiębiorstwach – Pomorski Świat Innowacji, współfinansowanych ze środków Unii Europejskiej w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego odbyła staż (04.2013 – 09.2013) w C-Lab Technologies.

Dr Greber brała czynny udział w pracach komitetów organizacyjnych konferencji naukowych: XII Ogólnopolskiego Sympozjum Krzemooorganicznego w Chmielnie w 2007 roku oraz XXI Naukowego Zjazdu Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego w 2010 roku w Gdańsku. Do działalności organizacyjnej dr Greber na rzecz Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego należy zaliczyć powołanie na członka Kolegium Elektorów Uczelni w kadencji 2008–2011, na członka komisji ds. przeciwdziałania mobbingowi w kadencji 2020–2024, jak również pełnienie funkcji sekretarza I Komisji weryfikującej dokumenty kandydatów ubiegających się o przyjęcie na 1 rok studiów na Wydziale Farmaceutycznym GUMed w roku akademickim 2020/2021.

Habilitantka uczestniczyła także w popularyzowaniu nauki. Dotychczas brała udział w prezentacjach pokazów popularnonaukowych: promujących zdrowy styl życia w ramach II Festynu Promocji zdrowia Medykalia (2005), promujących nauki medyczne i farmaceutyczne w ramach Medycznego Dnia Nauki (2013). Ponadto wygłosiła wykład o możliwościach rozwoju naukowego na

Katedra Chemii Bioorganicznej i Biokoordynacyjnej  
Zakład Chemii Bioorganicznej

90-151 Łódź | ul. Muszyńskiego 1  
tel. (042) 677 92 37  
e-mali: iwona.glowacka@umed.lodz.pl  
www.umed.pl

Wydziale Farmaceutycznym w ramach Sympozjum „Kariera Farmaceuty” (2008), brała udział w zajęciach z młodzieżą w ramach programu Samorządu Województwa Pomorskiego „Zdolni z Pomorza” (2017) oraz w I edycji Nauki dla Zdrowia – Dni Otwarte GUMed na Wydziale Farmaceutycznym (2018).

### ***Wniosek końcowy***

Całokształt dorobku naukowego dr Katarzyny Greber oceniam pozytywnie, w tym zarówno prace stanowiące osiągnięcie naukowe jak i pozostałą aktywność naukową. Kierunek badań podjęty przez Habilitantkę uważam za ważny z punktu widzenia rozwoju nauk farmaceutycznych, w pełni uzasadniony i poparty rosnącą potrzebą dostarczenia nowych, skutecznych leków przeciwdrobnoustrojowych. Wyodrębniony z dorobku naukowego cykl powiązanych tematycznie 7 prac stanowi oryginalne osiągnięcie. Prace te prezentują wysoki poziom naukowy i wnoszą istotne dane do poruszanej tematyki badawczej. Wykonano je we współpracy z wiodącymi ośrodkami w dziedzinie. Potwierdzeniem powyższych faktów jest opublikowanie wyników badań w uznanych, recenzowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Dorobek publikacyjny i talent badawczy oraz umiejętność współpracy z ośrodkami z kraju i zagranicy, stanowią uzasadnioną podstawę do ubiegania się o status samodzielnego pracownika nauki. Uważam, że dr Greber jest dojrzałym naukowcem, zdolnym do samodzielnego formułowania koncepcji badań, racjonalnego ich planowania i realizowania poprzez kompetentne rozwiązywanie ważnych i aktualnych problemów naukowych. W mojej opinii dotychczasowa aktywność naukowa dr Katarzyny Greber oraz przedstawione przez Nią osiągnięcia po uzyskaniu stopnia doktora spełniają wszystkie warunki określone w art. 219 ust. 1 pkt 2 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce, uprawniając tym samym Kandydatkę do ubiegania się o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego. W związku z powyższym popieram wniosek dr n. fam. Katarzyny Greber o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

*Iwona Glowacka*