



dr hab. n. farm. Marta Kruk-Słomka

UNIwersYTET MEDYCZNY w LUBLINIE
KATEDRA I ZAKŁAD FARMAKOLOGII Z
FARMAKODYNAMIKĄ

ul. Chodźki 4a, 20-093 Lublin, tel. (81) 81448 7250

Lublin, 03.08.2021

RECENZJA

osiągnięcia naukowego Pani dr n. farm. Katarzyny E. Greber pt.: *„Otrzymanie, ocena oraz potencjalne zastosowanie przeciwbakteryjnych związków peptydowych” oraz całokształtu dorobku naukowego, popularyzatorskiego i organizacyjnego.*

Dokumentami dla dokonania oceny i wydania recenzji były przesłane materiały obejmujące: autoreferat w języku polskim przedstawiający opis dorobku i osiągnięć naukowych, oświadczenia współautorów prac, kopia dyplomu, kopie prac będących podstawą postępowania habilitacyjnego, analiza bibliometryczna dorobku naukowego opracowana przez Bibliotekę Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, wykaz opublikowanych prac naukowych oraz informacje o osiągnięciach dydaktycznych, sprawowanej opiece naukowej, współpracy naukowej, odbytych stażach oraz popularyzacji nauki.

Przebieg kariery zawodowej.

Pani dr n. farm. Katarzyna E. Greber jest Absolwentką Uniwersytetu Gdańskiego, gdzie w 2004 uzyskała tytuł magistra na Wydziale Chemii, na podstawie obrony pracy magisterskiej pod tytułem: „Optymalizacja procesu otrzymywania Temporyny A”, pod promotorstwem dr Wojciecha Kamysza.

W 2011 roku Habilitantka obroniła pracę doktorską w Gdańskim Uniwersytecie Medycznym, na Wydziale Farmaceutycznym z OML, pod tytułem: „Synteza oraz badania właściwości fizykochemicznych i biologicznych surfaktantów opartych na lipopeptydach”, pod promotorstwem prof. dr hab. Jerzego W. Łukasiaka.

W Gdańskim Uniwersytecie Medycznym Pani dr K.E. Greber rozpoczęła również swoją pracę zawodową. Z Katedrą i Zakładem Chemii Fizycznej, Wydziału Farmaceutycznego z OML, Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego Habilitantka jest związana od 2004 roku. Początkowo była zatrudniona na

stanowisku technika (2004-2005), później asystenta (2005-2013), a od 2013 do chwili obecnej na stanowisku adiunkta.

Ocena osiągnięcia naukowego.

Warto zaznaczyć na początku, że prace zaliczone do osiągnięcia naukowego stanowiącego podstawę habilitacji Pani dr K.E. Greber zostały opublikowane w renomowanych czasopismach naukowych, co oznacza, że spełniły wymagania redakcyjne i recenzenckie.

Na osiągnięcie naukowe przedstawione do oceny w postępowaniu habilitacyjnym pt. "Otrzymanie, ocena oraz potencjalne zastosowanie przeciwbakteryjnych związków peptydowych" składa się cykl 7 oryginalnych prac opublikowanych w latach: 20017-2020, o łącznym Impact Factor (IF) 24,915; co odpowiada 510 punktom MNiSW. Deklarowany wkład autorski Habilitantki (potwierdzony odpowiednimi oświadczeniami innych współautorów) w powstawanie powyższych publikacji waha się w przedziale 20-90% (5 prac poniżej 50%, 2 prace powyżej 50%). Fakt, iż Habilitantka w większości prac deklaruje swój wkład poniżej 50% nie umniejsza Jej zasług w powstawanie prac. Warto bowiem zwrócić w tym miejscu uwagę, że wiele z powyższych publikacji powstała we współpracy z renomowanymi ośrodkami naukowymi zza granicą, jak np. w Stanach Zjednoczonych czy Niemczech, a Habilitantka jest w tych publikacjach jedyną lub jedną z dwóch polskich autorek. W 5/7 pracach zgłoszonych do osiągnięcia habilitacyjnego Habilitantka jest pierwszym (lub równorzędnym pierwszym autorem). W 3/7 pracach jest autorem korespondencyjnym. 6/7 prac przedstawionych w cyklu jest oryginalna, 1/7 praca jest pracą przeglądową.

Przedłożone do oceny publikacje, stanowiące osiągnięcie naukowe, są bardzo interesujące i dowodzą znajomości problematyki, którą Habilitantka się zajmuje - peptydami przeciwdrobnoustrojowymi (antymicrobial peptides – AMP). AMP są to związki wytwarzane naturalnie przez bakterie *Eucaryota*, o szerokim zakresie aktywności biobójczej, między innymi wobec wirusów, grzybów oraz bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych. Dodatkowo, niektóre AMP posiadają zdolność neutralizacji toksyn bakteryjnych, hamowania reakcji prozapalnych i procesów powstawania biofilmu oraz przyspiesza gojenie ran. Powyższe właściwości, w obliczu narastającej oporności na wiele antybiotyków, stawia powyższą klasę związków na wysokim miejscu w terapii wielu zakażeń bakteryjnych. Jednak wysokie koszty produkcji i ograniczona biodostępność naturalnych AMP wymusiły konieczność poszukiwania nowych związków modelowych, których działanie opiera się na dotychczas poznanych mechanizmach.

Powyższy problem stał się głównym celem badań naukowych Cel został jasno określony i w pełni zrealizowany. Celem badań Habilitantki było zaprojektowanie w taki sposób związków peptydowych by odwzorować właściwości naturalnych AMP. Następnie otrzymane związki zostały poddane ocenie właściwości biologicznych i fizykochemicznych, a także ocenie potencjalnych zastosowań klinicznych.

W rezultacie przeprowadzonych badań Habilitantka otrzymała wiele interesujących wyników. Nowe związki peptydowe zostały zaprojektowane tak by odwzorować amfipatyczność II-rzędowych struktur naturalnych AMP, i przełożyć je na strukturę I-rzędową. Zostało to otrzymane poprzez połączenia aminokwasów z kwasami tłuszczowymi (np. heksadekanowym). Otrzymane lipopeptydy zostały przebadane w kontekście ich aktywności przeciwbakteryjnej i przeciwgrzybiczej, na przykład wobec: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*. Lipopeptydy zostały również ocenione pod względem toksyczności. Habilitantka wykazała, że lipopeptydy z dwoma łańcuchami tłuszczowymi charakteryzuje niższa toksyczność wobec kreatynocytów niż lipopeptydy z jednym łańcuchem kwasu tłuszczowego (wyniki zaprezentowane w publikacji **A7**). Kolejne badania dotyczyły w związku z tym lipopeptydów z dwoma łańcuchami tłuszczowymi. Postanowiono ocenić właściwości przeciwdrobnoustrojowe badanych lipopeptydów wobec szczepów *S. aureus* o znaczeniu klinicznym: wrażliwych na metycylinę (MSSA) oraz metycylinoopornych (MRSA). Antybiotykiem referencyjnym była daptomycyna, używana w leczeniu zakażeń skóry i tkanek miękkich bakteriami Gram-dodatnimi. W badaniach *in vivo*, gdzie organizmem modelowym były larwy barciaka większego (*Galleria mellonella*), wykazano że związki te posiadają wysoką aktywność bakteriobójczą wobec szczepów MRSA (wyniki zaprezentowane w publikacji **A2**, badania we współpracy z Houston Methodist Research Institute (USA)). Kolejna praca, włączona w cykl osiągnięcia habilitacyjnego jest pracą podkreślającą potencjał naukowy Habilitantki. Wspomniana toksyczność badanych lipopeptydów z jednym łańcuchem tłuszczowym automatycznie wyklucza te związki z badań nad ich wykorzystaniem w terapii zakażeń infekcyjnych, jednak zostały one wykorzystane do oceny konserwacji nasienia samców zwierząt hodowlanych. Wyniki badań zaprezentowano w publikacji **A3** (badania we współpracy z Instytutem Rozrodu Zwierząt Gospodarskich w Bernau bei Berlin, Niemcy), wskazują że badane lipopeptydy po pierwsze nie pogarszają w sposób znaczący parametrów nasienia, a po drugie wyraźnie zmniejszają liczbę gatunków bakterii, szczególnie niekorzystnych podczas zabiegu sztucznej inseminacji. Kolejne dwie publikacje (**A4 i A5**) dotyczyły modelowania jakościowej i ilościowej zależności pomiędzy strukturą chemiczną a aktywnością przeciwbakteryjną oraz ilościowej zależności pomiędzy strukturą chemiczną a toksycznością. Wyniki prezentowanych badań wskazują, że badane związki lipopeptydowe nie działają w sposób typowy dla detergentów; posiadając niespecyficzny mechanizm działania wobec bakterii Gram dodatnich, a ich efekt przeciwdrobnoustrojowy jest zależny w sposób znaczący od liofilowości. Niezwykle istotnym uzupełnieniem i przysłowiową „kropką nad i” ocenianego osiągnięcia habilitacyjnego jest także artykuł o charakterze przeglądowym (**A6**), stanowiący rzetelne zebranie dostępnych w literaturze naukowej informacji na temat przeciwdrobnoustrojowych związków peptydowych zakwalifikowanych do badań klinicznych. Warto też zauważyć, że powyższy artykuł został napisany prawie całkowicie samodzielnie przez Habilitantkę (wkład w powstanie pracy 90%). W mojej ocenie jeszcze bardziej potwierdza to samodzielność Kandydatki jako pracownika naukowego.

Podsumowując, badania przeprowadzone przez Habilitantkę zostały przeprowadzone na bardzo wysokim poziomie naukowym, w szerokiej współpracy międzynarodowej. Badania dotyczą aktualnej tematyki; dowodzą wysokiej znajomości powyższych zagadnień, którymi Habilitantka się zajmuje w swojej pracy zawodowej i świadczą o dużej samodzielności naukowej Kandydatki. Prezentowane wyniki badań są bardzo interesujące, wnoszą wiele nowości naukowych, mają znaczny wymiar aplikacyjny i na pewno będą stanowić inspirację/punkt odniesienia dla dalszych prac badawczych. Powyższe osiągnięcie habilitacyjne Pani dr K.E. Greber świadczy o znacznym wkładzie Habilitantki w rozwój przynależnej dla Niej dyscypliny naukowej.

Ocena pozostałego dorobku naukowego.

Ogólny dorobek naukowy Pani dr K.E. Greber oceniam również wysoko. Sumaryczny IF publikacji naukowych według listy Journal Citation Reports, zgodnie z rokiem opublikowania wynosi przed uzyskaniem stopnia doktora: 10,371, co przekłada się na 111 punktów MNiSW; natomiast sumaryczny IF po uzyskaniu stopnia doktora: 67,505 (1400 punktów MNiSW). Należy tu zauważyć znaczący wzrost aktywności naukowej Habilitantki po uzyskaniu stopnia doktora, co świadczy o dynamicznym Jej rozwoju naukowym. Zwrócić należy jednak uwagę, że w większości są to prace, w których Habilitantka jest współautorem, ale nie autorem wiodącym. Nie mniej jednak prace są opublikowane w wysoko impaktowanych czasopismach i są bardzo chętnie cytowane, liczba cytowań prac autorstwa/współautorstwa Habilitantki (bez autocytowań) według bazy Web of Science wynosi 250, a Indeks Hirsha (IH) według tej samej bazy wynosi 9. Są to bardzo wysokie wskaźniki bibliometryczne.

Rozwój naukowy wzbogaca także udział w różnego rodzaju projektach naukowych. Habilitantka przed uzyskaniem stopnia doktora była wykonawcą grantu finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki. Po uzyskaniu stopnia doktora realizowała również grant OPUS, podobnie w charakterze wykonawcy. Efektem realizacji tego projektu jest publikacja w dość wysoko impaktowanym czasopiśmie, której Habilitantka jest pierwszym autorem. Habilitantka brała także udział w projekcie współfinansowanym ze środków Unii Europejskiej w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego w charakterze stażysty. Słabszą stroną kwestii udziału w tego typu projektach jest brak informacji na temat kierowania projektami badawczymi pozyskanymi na drodze konkursowej i finansowanymi ze źródeł zewnętrznych takich jak z Narodowego Centrum Nauki (NCN), lub informacji o aplikowaniu na kierownika takich grantów. Pojawia się jednak informacja o złożeniu wspólnego projektu badawczego OPUS-LAP w 2020 roku, nie wiadomo w jakim charakterze widniała tam Habilitantka.

Habilitantka jest także autorem i współautorem 34 doniesień prezentowanych na zjazdach krajowych i zagranicznych (15 przed doktoratem; 19 po uzyskaniu stopnia doktora). Na szczególne

podkreślenie zasługuje prezentacja wyników przez Habilitantkę na zjazdach międzynarodowych, np. w Londynie czy Niemczech. Dodatkowo bardzo dużym atutem dorobku naukowego Habilitantki jest ilość nawiązanych współprac z innymi Jednostkami Naukowymi, zarówno krajowymi i zagranicznymi, np. Pracownią Badań Strukturalnych i Biopolimerów Uniwersytetu Gdańskiego, Kliniką Dermatologii, Wenerologii i Alergologii GUMed, Katedrą Chemii Fizycznej Politechniki Gdańskiej, Huston Methodist Research Institute w USA, Instytutem Rozrodu Zwierząt Gospodarskich w Niemczech czy Kliniką Dermatologii Szpitala Uniwersyteckiego w Jenie. W większości spektakularnym efektem powyższych współprac były liczne publikacje naukowe w czasopismach wysokoimpaktowanych.

Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że Habilitantka odbyła miesięczny staż zagraniczny w charakterze stażysty w Uniwersyteckiej Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii w Niemczech, który podniósł Jej kwalifikacje w obszarze zainteresowań naukowych Habilitantki. Dodatkowo Habilitantka jest członkiem Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego i European Society.

Habilitantka była również autorem 18 recenzji artykułów naukowych w czasopismach naukowych, co przekłada się na rozpoznawalność Jej osoby w świecie nauki. W Autoreferacie brak informacji na temat ewentualnego udziału Habilitantki w Komitetach Redakcyjnych i Radach Naukowych czasopism, co na pewno wzbogaciłoby jeszcze bardziej dorobek naukowy Kandydatki. Nie mniej jednak należy zauważyć, że za całokształt swojej działalności naukowej Pani dr K.E. Gerber otrzymała wiele Zespołowych Nagród Naukowych przyznanych przez Rektora GUMed.

Ocena osiągnięć dydaktycznych, organizacyjnych i popularyzatorskich.

Pani dr K.E. Greber ma również liczne osiągnięcia o charakterze dydaktycznym, popularyzatorskim oraz organizacyjnym na rodzimym GUMed. Wszystkie rodzaje tych osiągnięć oceniam bardzo wysoko.

Pani Doktor jest cenionym dydaktykiem i chętnie dzieli się posiadaną wiedzą z innymi. W ramach obowiązków dydaktycznych nauczyciela akademickiego Habilitantka prowadzi ćwiczenia laboratoryjne z zakresu tematyki chemii fizycznej dla studentów polsko-, jak i anglojęzycznych kierunku Farmacja i Analityka Medyczna. Habilitantka prowadziła także liczne ćwiczenia laboratoryjne i seminaria w ramach fakultetów dla studentów między innymi kierunku Biotechnologia lub Przemysł Farmaceutyczny i Kosmetyczny. Pani Doktor jest również współautorką skryptu z przedmiotu chemia fizyczna dla studentów Wydziału Farmaceutycznego.

Habilitantka pełniła także rolę promotora 17 prac magisterskich. Brak informacji o pełnieniu funkcji promotora pomocniczego, co wzbogaciłoby dorobek Kandydatki.

Habilitantka bardzo czynnie uczestniczy również w kwestiach organizacyjnych. Warto wspomnieć między innymi, że pani Doktor K.E. Greber była członkiem Komitetu Organizacyjnego

dwóch konferencji naukowych o zasięgu krajowym. Była również członkiem Kolegium Elektorów Uczelni. Pełni także do dnia dzisiejszego funkcję opiekuna II roku kierunku Przemysł Farmaceutyczny i Kosmetyczny; funkcję Sekretarza I Komisji w ramach rekrutacji, czy funkcję członka w Komisji ds. przeciwdziałania mobbingowi.

Kandydatka bardzo chętnie popularyzuje naukę „wychodząc” poza mury rodzimego Uniwersytetu. Warto wspomnieć o Jej udziale w ramach II Festynu Promocji Zdrowia Medykalia czy w ramach Medycznego Dnia Nauki. Pani Doktor brała również czynny udział w symposium „Kariera Farmaceuty” czy programie „Zdolni z Pomorza”, a także w Dniach Otwartych GUMed na Wydziale Farmaceutycznym.

Podsumowanie:

Z bardzo dużą przyjemnością i uznaniem zapoznałam się z dorobkiem naukowym Pani dr K.E. Greber. Śledząc przebieg Jej kariery naukowej na pierwszy plan wysuwa się rzetelność, sumienność, pracowitość i konsekwencja. Biorąc pod uwagę wartość naukową i aplikacyjną przedstawionego osiągnięcia naukowego stanowiącego podstawę habilitacji, a także całokształt aktywności naukowej, dydaktycznej, popularyzatorskiej i organizacyjnej Habilitantki uważam, że powyższe stanowią znaczny wkład w rozwój dyscypliny nauk farmaceutycznych. Tym samym, przedstawiona dokumentacja spełnia wszystkie warunki, określone w art. 219. ust. 1 pkt 2 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, uprawniające do ubiegania się o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego.

Reasumując **pozytywnie opiniuję** wniosek o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne Pani dr n. farm. K.E. Greber i rekomenduję o dopuszczenie Pani dr n. farm. K.E. Greber do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.



Dr hab. n. farm. Marta Kruk-Słomka

Profesor Uczelni

Uniwersytet Medyczny w Lublinie