

Katedra Chemii Nieorganicznej, Analitycznej

I Elektrochemii, Wydział Chemiczny,

Politechnika Śląska, Gliwice

Recenzja

rozprawy doktorskiej mgr Katarzyny Pauter – Iwickiej

pt. „Badanie molekularnych mechanizmów biotransformacji

antybiotyków dla potrzeb diagnostyki medycznej”

Praca została wykonana pod kierunkiem prof. dr hab. Bogusława Buszewskiego, czł. rzecz. PAN (promotor) oraz dr Victorici Railean (promotor pomocniczy) w Katedrze Chemii Środowiska i Bioanalitiky, na Wydziale Chemii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu.

Od szeregu lat poważnym zagrożeniem skuteczności terapii zakażeń, a nawet wyczerpywaniem się opcji takich terapii, jest oporność bakterii na leczenie antybiotykami. Należy zdawać sobie sprawę z faktu, że nabywanie odporności przez mikroorganizmy jest procesem naturalnie występującym w przyrodzie. Może to się odbywać poprzez wymianę genów oporności, modyfikacje miejsc działania środków bakteriobójczych lub wręcz modyfikacje leku. Jednakże oporność bakterii na leczenie antybiotykami (antybiotykoodporność), która od lat stała się problemem globalnym, jest wynikiem braku racjonalnej terapii tymi lekami w leczeniu ludzi, w hodowli zwierząt i w akwakulturze.

Przepisywanie antybiotyków o szerokim spektrum działania sprzyja powstawaniu oporności u różnych patogenów. Coraz częściej stwierdza się infekcje szczepami wielolekoopornymi, do których należą także patogeny szpitalne, niewrażliwe na antybiotykoterapię.

Do udokumentowanych i skutecznych form ograniczenia lekooporności należą – racjonalna antybiotykoterapia oraz kontrola zakażeń, np. poprzez szczepienia. Bardziej zaawansowaną drogą jest ocena przydatności leków antybakteryjnych i ewentualnie ich metabolitów, jako wyznaczników antybiotykoodporności, w oparciu o analizę profili białkowych i metabolicznych – co jest głównym tematem ocenianej rozprawy doktorskiej.

Tematyka badawcza pracy Pani mgr Katarzyny Pauter – Iwickiej bardzo dobrze wpisuje się we wspomniany powyżej problem, czyli badania mechanizmów działania antybiotyków, ich skuteczności oraz identyfikację i oznaczanie antybiotyków i ich metabolitów w płynach

Wpłynęło dnia 02 SIE. 2023
Kierownik
Dziekanatu Wydziału Chemii
Podpis:
mgr Anna Pietrzak

ustrojowych. Rozprawa oparta jest na 5 publikacjach, które ukazały się w renomowanych czasopismach fachowych, z tzw. listy filadelfijskiej (Molecules; Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis; Electrophoresis; Journal of Clinical Medicine; Applied Microbiology and Biotechnology). Doktorantka jest pierwszym autorem w 4 spośród nich. Sumaryczny współczynnik oddziaływania (Impact Factor) tych publikacji wynosi 22,617, co daje średni IF przypadający na jedną publikację równy 4,523.

W pierwszej części pracy Doktorantka, w oparciu o materiał, który był przedmiotem jej publikacji o charakterze przeglądu literaturowego (P-1), sformułowała główne zagadnienia problemu badawczego, wyjaśniła miejsca działania antybiotyków w komórce bakteryjnej, przedstawiła metabolizm tych leków, ponadto opisała i szczegółowo przedyskutowała dotychczasowe dane nt. stosowanych technik analitycznych do oznaczania antybiotyków.

Z uwagi na często stosowaną terapię skojarzoną, która ma na celu poprawę skuteczności leczenia, opracowano wielowymiarowe metody oznaczania więcej niż jednego w tej samej analizie i w tym samym czasie. W pracy (P-2) Doktorantka opracowała procedurę identyfikacji i oznaczania 11 leków przeciwbakteryjnych oraz ich metabolitów za pomocą chromatografii cieczowej. W kolejnej pracy (P-3) opisała identyfikację wybranych antybiotyków i ich metabolitów w płynach ustrojowych techniką CE-DAD-ESI-MS/MS. Opracowana metoda z zastosowaniem elektroforezy kapilarnej może być stosowana jako alternatywna dla metod chromatograficznych, ponadto jest bardziej ekonomiczna i przyjazna środowisku przyrodniczemu. W ramach rozwiązywania tych samych problemów antybiotykoodporności, dalsze badania Doktorantki związane były z biofilmem. Ta część pracy dotyczy zagadnień niezwykle istotnych w zakażeniach bakteryjnych, a mimo to, wg. mojej wiedzy, problem ten jest dosyć rzadko podejmowany przez badaczy. Być może wynika to z faktu, że w badaniach konieczne jest zastosowanie szerokiego spektrum instrumentacji i prace muszą być prowadzone przez zespoły interdyscyplinarne. W pracy (P-4) przedstawiono złożone i komplementarne podejście do charakterystyki biofilmu, zarówno przed jak i po zastosowaniu określonych leków. W badaniach tych zastosowano elektroforezę kapilarną do obserwacji zmian ruchliwości elektroforetycznej komórek bakteryjnych wskutek działania antybiotyków, ponadto sekwencjonowanie genu 16rRNA (do identyfikacji), pomiar potencjału zeta (do badań dyspersji i agregacji), technikę MALDI-TOF MS (do określania profilu molekularnego), mikroskopię fluorescencyjną (do oznaczania żywotności komórek bakteryjnych pod wpływem stresu) i mikroskop skaningowy (do zobrazowania morfologii i struktury biofilmu). Wykorzystanie wyników badań z tak różnych technik pomiarowych świadczy o bardzo dobrym, teoretycznym przygotowaniu Doktorantki do pracy badawczej. Kolejno w pracy (P-5) zastosowano technikę MALDI-TOF-MS do identyfikacji mikrobiomu śliny, a do oznaczania wybranych bakterii w ślinie, wykorzystano także sekwencjonowanie genu 16rRNA. W badaniach, które opisano w niniejszej pracy sprawdzono możliwości zastosowania techniki MALDI do badań w zakresie szybkiego monitorowania zmian w ślinie pacjentów, poddanych antybiotykoterapii. Wyniki badań potwierdziły, że analiza typu MALDI-TOF MS pozwala na szybki zapis profili molekularnych

mikroorganizmów obecnych w ślinie. Pozwoli to na wczesne zastosowanie u pacjentów specyficznej dla danego typu bakterii terapii antybakteryjnej. Interpretacja wyników badań w oparciu o dane z tak szerokiego spektrum różnych metod instrumentalnych, świadczy również o bardzo dobrym przygotowaniu teoretycznym Doktorantki do pracy badawczej.

Na podstawie ogromu danych, uzyskanych przez Doktorantkę z przeprowadzonych badań należy mieć nadzieję, że wiedza ta zostanie wykorzystana w badaniach klinicznych, do diagnostyki na poziomie komórkowym i do kontrolowania zjawiska lekooporności. Spodziewam się, że te interesujące wyniki badań zostaną zauważone, gdyż zostały opublikowane w bardzo dobrych czasopismach naukowych, które znane są klinicystom, mikrobiologom i analitykom.

Recenzowana praca doktorska Pani mgr Katarzyny Pauter-Iwickiej jest w mojej ocenie pracą wyróżniającą się. Obszerny materiał doświadczalny i wyniki badań wnoszą znaczący element nowości naukowej w obecny stan wiedzy, odnośnie mechanizmów transformacji antybiotyków. Chciałabym jeszcze zwrócić uwagę na całkowity dorobek naukowy Doktorantki, który jest bogaty i według mojej opinii wykracza poza osiągnięcia młodych pracowników naukowych. Doktorantka jest współautorką 10 bardzo dobrych publikacji, których sumaryczny IF=39,927, co daje średnią wartość IF na poziomie 3,99 na jedną publikację. Jest również współautorką 5 rozdziałów w monografiach, 4 komunikatów i 5 posterów, prezentowanych na konferencjach naukowych w Polsce, Czechach, Słowenii i na Litwie. Pragnę podkreślić udział Doktorantki w realizacji grantów finansowanych przez NCN-w grantie Preludium 19 (kierownik), Opus 11 (wykonawca) oraz w roli kierownika w 3 Grantach Młodych Naukowców. Posiada również w dorobku zagraniczny staż w ramach projektu PROM w Instytucie Karolinska, na Wydziale Biochemii Medycznej i Biofizyki w Sztokholmie. Jest również laureatką nagród Rektora UMK w Toruniu.

Podczas czytania pracy z przyjemnością zwróciłam uwagę, że Pani mgr Katarzyna Pauter-Iwicka w sposób spójny przedstawiła cele pracy, sposoby ich realizacji, osiągnięcia i wynikające z nich wnioski, a nie odsyłała jedynie recenzentów do lektury publikacji.

Nie mam uwag merytorycznych, gdyż w przypadku materiału opublikowanego, zostały one już wcześniej wyjaśnione w korespondencji z recenzentami czasopism.

Chciałam jedynie zwrócić uwagę na niektóre niefortunne określenia:

Str. 19 – zdrowe bakterie ślinowe

Str.15 i 129 – metoda CE-ESI-MS/MS może być z powodzeniem stosowana w analizie przesiewowej pacjentów

Str, 128 i 167- zastosowanie tej techniki umożliwiło obserwację zmian ruchliwości elektroforetycznej komórek bakteryjnych nieleczonych i leczonych antybiotykami

W podsumowaniu stwierdzam, że recenzowana przeze mnie rozprawa doktorska Pani mgr Katarzyny Pauter-Iwickiej w pełni spełnia warunki określone w Ustawie z dnia 14 marca 2003 r o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U.z 2017r.poz.1789) oraz art.179 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U.z 30 sierpnia 2018 r. poz 1669) oraz wnioskuję do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Chemiczne Wydziału Chemii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Wnioskuję również o wyróżnienie recenzowanej rozprawy doktorskiej, uzasadnienie tego wniosku w załączeniu do recenzji.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'K. Pauter-Iwickiej', is located in the lower right quadrant of the page.

Prof. dr hab. Irena Staneczko – Baranowska, em.prof.PŚ

Gliwice 27.07.2023

Katedra Chemii Nieorganicznej, Analitycznej i Elektrochemii

Wydział Chemiczny, Politechnika Śląska, Gliwice

Wniosek

o wyróżnienie rozprawy doktorskiej mgr Katarzyny Pauter – Iwickiej

**pt.” Badania molekularnych biotransformacji antybiotyków dla potrzeb diagnostyki
medycznej”.**

Recenzowana praca Pani mgr. Katarzyny Pauter – Iwickiej według mojej oceny jest pracą wyróżniającą się. Wszystkie cele pracy zostały w pełni zrealizowane, a przedstawione wyniki wnoszą znaczące elementy nowości naukowej w obecny stan wiedzy, dotyczący mechanizmów biotransformacji antybiotyków, a w szczególności w zagadnienia antybiotykoodporności.

Doktorantka wykazała się nowoczesnym podejściem do postawionego problemu badawczego, spektrum zaawansowanych technik analitycznych. Badania odznaczają się oryginalnością i jestem przekonana, że będą przydatne we wczesnej diagnostyce na poziomie komórkowym i w personalizacji terapii.

Publikacja wyników badań w renomowanych czasopismach naukowych o łącznym

IF=22,617 również jest potwierdzeniem wartości naukowej i dużego potencjału tych wyników, w kontekście ich praktycznego wykorzystania.

Proszę Wysoką Radę Dyscypliny Nauki Chemiczne Wydziału Chemii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu o wyróżnienie w/w rozprawy doktorskiej.

