



RECENZJA

Rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu

Pani magister Dagmary Depka-Radzikowskiej pt: **Charakterystyka genotypowa czynników wirulencji i oporności na karbapenemy klinicznych szczepów *Acinetobacter baumannii* z oceną metod wykrywania karbapenemaz**

Promotor: prof dr hab.n. med. Eugeniusz Gospodarek -Komkowska

Promotor pomocniczy : Dr n.med. Tomasz Bogiel

Wysoka Rado, Szanowna Pani Promotor, szanowni Państwo,

dziękuję za powierzenie mi zaszczytu, ale też i odpowiedzialności zrecenzowania rozprawy Pani magister pt: Pani magister Dagmary Depka-Radzikowskiej pt: *Charakterystyka genotypowa czynników wirulencji i oporności na karbapenemy klinicznych szczepów *Acinetobacter baumannii* z oceną metod wykrywania karbapenemaz*

Gratuluje promotorom wyboru tematu niezwykle aktualnego a podejmując się tego zadania biorę na siebie odpowiedzialność odpowiedzi na pytanie na czy oceniana praca wpisuje się we współczesną naukę, czy wnosi nowe elementy i poszerza wiedzę na badany temat. Praca doktorska składa się z 3 publikacji (P1- IF 3,0 ; P2 - IF 4,2 ; P3- IF 4,8) przedstawionych w recenzowanych czasopismach a całość jest zebrana w opracowanie spinające całość.

Układ ocenianej rozprawy liczącej 103 strony jest typowy dla medycznych prac naukowych, zawiera ona wstęp liczący 8 stron, który podzielono 7 podrozdziałów, gdzie doktorantka kieruje płynnie czytającego do zwięźle sformułowanego celu głównego pracy i 3 celów pośrednich.

Następne części pracy zawierają:

- Wykaz publikacji tworzących cykl z opisem bibliograficznym
- opisanie materiału badawczego i metodologię ,
- opis wyników wchodzących w skład cyklu,
- wnioski i podsumowanie,
- streszczenie w języku polskim i angielskim,
- bibliografię, życiorys naukowy, kopie publikacji, oświadczenia a także zgodę Komisji Bioetycznej.

Zgromadzone piśmiennictwo uwzględnia 59 aktualnych publikacji.

Doktorantka podjęła bardzo ważny temat ponieważ starzejące się społeczeństwa i wielochorobowość prowadzą do długich i częstych hospitalizacji. Niestety zakażenia są najczęstszym a także najpoważniejszym powikłaniem u pacjentów, co stanowi obciążenie dla pacjenta, lekarza, a także dla systemu opieki zdrowotnej z powodu znacznych kosztów leczenia szczególnie w OIT. *Acinetobacter baumannii* jest bakterią podstępna, niewymagająca wzrostowo, stale przebywającą w oddziałach, gdzie są stosowane inwazyjne metody diagnostyczne i lecznicze. Bakterie bezlitośnie czekają na potknięcia personelu, w przypadkach gdzie procedury są niewykonywane lub egzekwowane pobieżnie. Pałeczki *Acinetobacter* przylegają do biomateriałów stosowanych w oddziałach, nabłonka dróg oddechowych, moczowych i ran, tworzą strukturę biofilmu, który jest nieprzepuszczalny dla antybiotyków i układu immunologicznego pacjenta.

Pałeczki *A. baumannii* wykazują wysoki poziom oporności na szereg antybiotyków różnych grup chemicznych. Większość szczepów tego gatunku, izolowanych od pacjentów hospitalizowanych, wykazuje fenotyp oporności rozszerzonej na antybiotyki (ang. extensively drug resistance, XDR). Wytwarzane przez drobnoustroje mechanizmy oporności na antybiotyki można podzielić na trzy główne grupy, tj.: kontrolę transportu antybiotyku przez błony biologiczne, zmianę miejsca docelowego działania leków, działanie enzymatyczne zmieniające lub inaktywujące działanie antybiotyku.

Te Gram ujemne bakterie wykształciły wszystkie dotychczas poznane mechanizmy antybiotykooporności, które często współwystępują w obrębie jednego szczepu.

Szczególnym problemem jest oporność na karbapenemy do niedawna leki ostatniej szansy dla pacjenta. Niestety *A. baumannii* wykształciły wiele mechanizmów oporności na tę grupę antybiotyków beta laktamowych, często współwystępujących.

Dlatego doktorantka wyznaczyła bardzo ważny cel pracy, który polegał na ocenie i analizie mechanizmów warunkujących oporność na antybiotyki oraz zdolność do wywoływania zakażeń przez kliniczne szczepy *A. baumannii*, ze szczególnym uwzględnieniem zależności pomiędzy czynnikami wirulencji i mechanizmami oporności na karbapenemy oraz ich analizie w znaczeniu diagnostycznym.

W poszczególnych publikacjach, realizując powyższe cele, przeprowadzono następujące oceny:

- częstości występowania genów kodujących czynniki biorące udział w patogenezie zakażeń wywoływanych przez szczepy *A. baumannii* niewrażliwe na karbapenemy oraz możliwość ich zastosowania jako markerów genetycznych (Publikacja nr 1),

- współwystępowania genów kodujących karbapenemazy klasy D oraz genów kodujących wybrane czynniki zjadliwości (Publikacja nr 1),

- występowania genów blaOXA wśród izolatów wrażliwych na jeden z karbapenemów tj. meropenem (Publikacja nr 2),

- częstości występowania sekwencji insercyjnych wśród izolatów wytwarzających karbapenemazy typu OXA, tj. szczepów blaOXA-23-dodatnich (Publikacja nr 2),

- parametrów diagnostycznych metod stosowanych w diagnostyce mikrobiologicznej służących do wykrywania beta-laktamaz klasy D (Publikacja nr 3).

Do realizacji zamierzonych celów badań Doktorantka zastosowała dobrze dobrane metody i opracowała dane. Materiał badawczy stanowiły szczepy ujęte w badaniach opisanych w poszczególnych publikacjach izolowano od pacjentów leczonych w Szpitalu Uniwersyteckim nr 1 im. dr. Antoniego Jurasza w Bydgoszczy w latach 2017–2023. Badane szczepy pochodziły od pacjentów hospitalizowanych na różnych oddziałach szpitalnych. Wyniki przedstawione są w publikacjach, przeprowadzono również analizę statystyczną.

Podsumowanie świadczy o dociekliwości Pani magister, znajomości podejmowanego tematu i dojrzałości naukowej. Wyniki badań mają potencjalne znaczenie aplikacyjne przede wszystkim w obszarze diagnostyki mikrobiologicznej, kontroli zakażeń szpitalnych oraz monitorowania występowania szczepów wieloantybiotykoopornych.

Jednym z najważniejszych potencjalnych zastosowań praktycznych jest możliwość wykorzystania metod klasycznego PCR i real-time PCR do szybkiej identyfikacji klinicznych szczepów *A. baumannii*, w tym izolatów wykazujących oporność na karbapenemy. Zoptymalizowana przez zespół badawczy metoda real-time PCR wykorzystująca analizę krzywych topnienia umożliwia uzyskanie wiarygodnych wyników w krótszym czasie (około dwóch godzin), co może sprzyjać wcześniejszemu wdrożeniu ukierunkowanej antybiotykoterapii oraz szybszemu podejmowaniu działań ograniczających transmisję szczepów wieloantybiotykoopornych w środowisku szpitalnym.

Uzyskane wyniki mogą wspierać rozwój nowoczesnych paneli diagnostycznych ukierunkowanych na wykrywanie: genów blaOXA, sekwencji insercyjnych związanych z ekspresją oporności czy wybranych genów wirulencji. Takie rozwiązania mogłyby mieć zastosowanie w laboratoriach mikrobiologicznych (medycznych, weterynaryjnych, środowiskowych) oraz ośrodkach monitorowania i kontroli zakażeń. Uzyskane wyniki mogą stanowić podstawę do opracowania paneli diagnostycznych bardziej dostosowanych do lokalnej sytuacji epidemiologicznej.

Doktorantka sformułowała 7 wniosków, które są podsumowaniem osiągnięć Jej pracy i odpowiedzią na postawione cele.

Doktorantka wykazuje znajomość podjętej tematyki badawczej na co wskazuje dobrze dobrane piśmiennictwo.

Podsumowując, pragnę podkreślić, że praca podejmuje ważny i aktualny temat naukowy. Pani magister w jego realizacji podjęła wielokierunkową ocenę występowania różnych mechanizmów oporności *Acinetobacter baumannii* stosując różnorodne metody badawcze, wykazuje tym samym, że dysponuje nowoczesnym warsztatem naukowym i dojrzałością rozwiązywania stawianych problemów a także łączenia teorii z praktyką.

Praca została przygotowana bardzo starannie, napisana jest w przejrzysty sposób, poprawnym językiem naukowym, co sprawia, że nawet trudne zagadnienia czyta się z łatwością i przyjemnością.

Pragnę podkreślić, że nie mam uwag krytycznych a praca doktorska stanowi, wartościowy i oryginalny dorobek naukowy.

Ponadto, wnosi nowe spojrzenie na ocenę efektywności leczenia zakażeń opornymi bakteriami. Struktura rozprawy czyli kolejność rozdziałów, zachowane proporcje między poszczególnymi rozdziałami, kompletność tez, obecność założeń

metodologicznych pracy w tym metod, technik i narzędzi badawczych oceniam bardzo dobrze.

Stwierdzam, że recenzowana przeze mnie rozprawa doktorska Pani magister Dagmary Depka-Radzikowskiej pt: *Charakterystyka genotypowa czynników wirulencji i oporności na karbapenemy klinicznych szczepów Acinetobacter baumannii z oceną metod wykrywania karbapenemaz* posiada zarówno wartości poznawcze, poszerzające wiedzę na tak ważny temat , jak i praktyczne i odpowiada warunkom stawianym rozprawom doktorskim przedstawionym w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (DZ.U z 2018r. poz 1668 z późn.zm.)

Dlatego wnoszę do Wysokiej Rady wniosek o dopuszczenie Pani magister do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie pracy.

Z wyrazami szacunku, Prof. dr hab. nauk med. Marzenna Bartoszewicz

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA I ZAKŁAD MIKROBIOLOGII
FARMACEUTYCZNEJ I PARAZYTOLOGII
kierownik
prof. dr hab. n. med. Marzenna Bartoszewicz