

Gdańsk dn. 06.07.2016 r.

Prof. dr hab. Bernard Lammek
Katedra Chemii Organicznej
Wydział Chemii
Uniwersytet Gdański
Tel. (58) 523 24 07
Fax. (58) 523 20 43
e-mail: bernard@chem.univ.gda.pl

**Recenzja dorobku naukowego
dr Magdaleny Wysockiej
ze szczególnym uwzględnieniem osiągnięcia naukowego opisanego w cyklu
prac stanowiących podstawę postępowania habilitacyjnego, którego
tematem są
„Peptydy i peptydomimetyk jako narzędzia do badania enzymów
proteolitycznych”**

Pani dr Magdalena Wysocka związała swoją drogę rozwoju naukowego z Wydziałem Chemii Uniwersytetu Gdańskiego, gdzie w 2003 r. uzyskała dyplom magistra. Pięć lat później obroniła doktorat, którego promotorem był prof. Krzysztof Rolka. Po uzyskaniu stopnia doktora została zatrudniona na Wydziale Chemii UG początkowo jako asystent a od 2009 r. jako adiunkt. Praca w renomowanym Zespole cieszącym się uznaniem w środowisku chemików zajmujących się chemią peptydów, a kierowanym przez prof. Krzysztofa Rolkę, wywarła niewątpliwie korzystny wpływ na Jej karierę naukową.

Pani dr Magdalena Wysocka przed uzyskaniem stopnia doktora była współautorką 5 prac z listy JCR (IF= 12,44) a Jej łączny dorobek naukowy to 37 publikacji (IF= 107,75) i jedno zgłoszenie patentowe. Prace Opiniowanej były cytowane 157 razy a Indeks Hirscha Habilitantki wynosi 10. Opiniowana prezentowała też wielokrotnie ustnie lub w formie posterów wyniki swych badań na konferencjach naukowych w kraju i za granicą. Pani Doktor jest też współautorką 15 recenzowanych materiałów pokonferencyjnych. Tak więc z formalnego punktu widzenia osiągnięcia naukowe Opiniowanej ocenić należy jako ponadstandardowe. Przytoczone dane pozwalają już na wstępie na stwierdzenie, że dorobek Pani Doktor jest bogaty i znaczący, a fakt, że 21 publikacji powstało w latach 2011 – 2015 sprawia, że okres ten cechuje godne uznania przyspieszenie i tak już szybkiego rozwoju naukowego Opiniowanej.

Natomiast znakiem czasu jest fakt, że Pani Magdalena Wysocka nie wyjeżdżała jak dotąd na staże w innych ośrodkach naukowych. Jest to niestety coraz częstsze ale moim zdaniem niewłaściwe, praca w innym laboratorium, szczególnie zagranicznym, poszerza bowiem horyzonty badawcze.

Enzymy proteolityczne, inaczej proteinyazy, należą do grupy enzymów, których głównym zadaniem jest hydroliza wiązania peptydowego w cząsteczkach białek i peptydów. Proteoliza jest dla każdego organizmu niezwykle ważnym procesem, gdyż reakcje katalizowane przez proteinyazy są różnorodne i zachodzą przez cały okres życia. Regulują one szereg ważnych procesów fizjologicznych a nieprawidłowości w ich działaniu prowadzą do chorób takich jak nowotwory, cukrzyca, nadciśnienie, choroby neurodegeneracyjne itd.

Zaprezentowany przez Habilitantkę cykl 12 publikacji zamieszczonych w renomowanych periodykach o cyrkulacji międzynarodowej dotyczy projektowania, syntezy i analizy aktywności substratowej wybranych proteinaz: proteinyazy 3 (PR3), ludzkiej elastazy neutrofilnej (HNE), ludzkiej

trypsynopodobnej proteazy dróg oddechowych (HAT), katepsyny G (CG), matryptazy – 2 (MT-2), katepsyny L (Cat L), HtrA2, proteasomu 2 OS, a także czwartej neutrofilnej proteiny serynowej (NSP4). Opublikowano wiele prac łączących nadmierną i niekontrolowaną aktywność enzymów proteolitycznych z procesami patofizjologicznymi co prowadzi do wniosku, że detekcja aktywnego enzymu może stanowić element diagnostyki określonych zaburzeń w organizmie. Habilitantka postanowiła zająć się peptydami znakowanymi ugrupowaniami fluoroscencyjnymi, których hydroliza katalizowana przez wybrany enzym prowadzi do rozpadu takiego peptydomimetyku (substratu) co z kolei powoduje wzrost fluorescencji układu. Eksperymenty można podzielić na dwie części opracowanie chemicznej syntezy selektywnych substratów enzymów proteolitycznych oraz opracowanie nowej metody badania specyficzności substratowej określonych enzymów.

Wybór tematyki badawczej jest aktualny i co ważne ma moim zdaniem również potencjalne znaczenie aplikacyjne. Ponieważ rezultaty badań opublikowane zostały w prestiżowych czasopismach, zwalnia mnie to, jak sądzę, z dokonania oceny celowości i poprawności ich wyboru a także sposobu przeprowadzania opisanych w nich eksperymentów. Publikacje przedstawione do oceny jako osiągnięcie naukowe są zwarte tematycznie i prezentują dobrze zaprojektowane oraz interesujące badania. Jednak z powodu szerokiego zakresu badań ich szczegółowe omówienie sprawiłoby, że recenzja byłaby znacznie dłuższa niż jest to w zwyczaju. Dlatego ograniczę się do przedstawienia najistotniejszych, moim zdaniem, osiągnięć Habilitantki. W pierwszym etapie stosując techniki chemii kombinatorycznej oraz syntezę równoległą otrzymała 67 substratów fluorogenicznych i 2 inhibitory. Następnie dokonała charakterystyki specyficzności substratowej 8 proteinaz serynowych i 1 cysteinowej. Istotnym osiągnięciem jest też opracowanie metod syntetycznych i strategii pozwalającej na otrzymanie bibliotek peptydowych zawierających substancje fluorogeniczne.

I tak dla 7 wybranych enzymów Pani Doktor zsyntetyzowała 10 bibliotek kombinatorycznych, których dekonwolucja zaowocowała otrzymaniem selektywnych substratów.

Wartym odnotowania sukcesem jest przedstawienie metody analizy proteiny 3 w materiale biologicznym co umożliwia wstępną diagnostykę ziarniniakowości z zapaleniem naczyń. Kolejnym osiągnięciem jest otrzymanie systemu substratów pozwalających na jednoczesną analizę trzech enzymów należących do grupy neutrofilnych proteinaz serynowych. Na uwagę zasługuje też niewątpliwie opracowanie metody syntezy nowych peptydomimetyków, których elementem budulcowym są reszty kwasu L-2,3-diaminopropionowego modyfikowane w łańcuchu bocznym funkcjonalizowanym resztami kwasu mono – lub dioksaetylenowego. Pochodne te zostały użyte jako element tetrapeptydowy biblioteki substratów – peptydomimetyków. W wyniku dekonwolucji takiej biblioteki otrzymano niezwykle selektywne substraty proteinaz trypsynopochodnych, takich jak NSP 4 czy kalikreina 14. Habilitantka zaproponowała też zastosowanie otrzymanych substratów podjednostki chymotrypsynowej proteasomu 20 S, jako narzędzi do diagnostyki nowotworu pęcherza moczowego. Jest oczywiste, że część badań to efekt współpracy z wieloma laboratoriami. Bez niej nie byłoby bowiem możliwe uzyskanie tak wartościowych i pełnych rezultatów.

To bardzo skrócone przedstawienie osiągnięć Habilitantki pozwala na stwierdzenie, że jest Ona dojrzałym, umiejętnie projektującym skomplikowane eksperymenty chemiczne, w pełni przygotowanym do samodzielnej pracy naukowcem. Uwagę zwraca skala współpracy z różnymi laboratoriami co sprawia, że rezultaty badań są nie tylko ciekawe ale też wskazujące na ich potencjalne znaczenie aplikacyjne. Godnym podkreślenia jest fakt, iż Pani Doktor w 10 z 12 prac jest pierwszą autorką. Załączone oświadczenia współautorów dowodzą, że to Habilitantka odegrała wiodącą rolę w ich powstaniu

i to najczęściej zarówno na etapie projektowania jak i realizacji. Uważam, że 12 przedstawionych jako osiągnięcia naukowe publikacji to przykład przemyślanych, prawidłowo zaplanowanych i starannie wykonanych badań. Jest to spójny i logiczny ciąg doświadczeń owocujący cennymi i prawidłowo wyciągniętymi wnioskami.

W mojej ocenie 12 przedstawionych jako osiągnięcie naukowe publikacji jak i pozostały dorobek naukowy świadczą zarówno o kunszcie laboratoryjnym dr Magdaleny Wysockiej, jak i o głębokiej wiedzy o szeroko rozumianej problematyce proteinaz. Dla mnie osobiście jest rzeczą istotną, że mocną stroną Habilitantki są eksperymenty chemiczne co nie jest ostatnio rzeczą częstą, gdyż wielu chemików przedkłada nad próby syntezy nowych związków, które są często trudne i czasochłonne, zainteresowanie mniej stresogennym problemem chemii. Chciałbym raz jeszcze pochwalić umiejętność wielokierunkowej współpracy międzynarodowej i krajowej. Warto też zauważyć, że ugruntowana i rozległa znajomość chemii peptydów i wiedza o procesach enzymatycznych stanowią podstawę, która pozwoli rozwinąć w przyszłości nowe, ambitne programy badawcze. Pani Doktor nie zamierza bowiem spocząć na laurach, gdyż zamierza kontynuować dotychczas prowadzoną tematykę. Chce też rozszerzyć zakres prac np. o syntezę chemiczną konjugatów wybranych substratów z kropkami kwantowymi.

Truizmem jest stwierdzenie, że samodzielny pracownik nauki powinien umieć pozyskiwać środki na badania. Otóż Pani Doktor pozyskała 3 granty Iuventus Plus, grant promotorski oraz 4 granty z Wydziału Chemii UG. Obecnie pełni funkcję opiekuna naukowego grantu NCN (Preludium).

Habilitantka jest też doświadczonym dydaktykiem – prowadziła bądź prowadzi ćwiczenia laboratoryjne i audytoryjne z biochemii, pracownię dyplomową, specjalizacyjną oraz magisterską. Wypromowała 7 dyplomantów i 10 magistrów. Jest promotorem pomocniczym dwóch prac doktorskich.

Oceniając niezwykle wysoko zarówno dorobek naukowy dr Magdaleny Wysockiej jak i osiągnięcia naukowe przedstawione w cyklu prac, których tematem są „Peptydy i peptydomimetyk jako narzędzia do badania enzymów proteolitycznych” stwierdzam, że spełnia ona wymagania zwyczajowe i ustawowe i z pełnym przekonaniem popieram wnioski o nadanie Jej stopnia doktora habilitowanego.

W swojej ocenie kierowałem się wytycznymi zawartymi w Ustawie z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz.595, ze zm. w Dz.U. z 2005 r. Nr 164, poz 1365 oraz w Dz.U. z 2011 r. Nr 84, poz. 455), w Rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 22 września 2011 r. w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodach doktorskich, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora oraz w zaleceniach Centralnej Komisji do Spraw Tytułu Naukowego i Stopni naukowych z dnia 20 maja 2002 r. i z dnia 14 października 2005 r.

Prof. dr hab. Bernard Lammek

