



Wrocław, dnia 26 lipca 2016 r.

**Ocena osiągnięć dr Magdaleny Wysockiej w związku z ubieganiem się o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk chemicznych w dyscyplinie chemia**

**Ocena osiągnięcia naukowego: „Peptydy i peptydomimetyki jako narzędzia do badania enzymów proteolitycznych”**

Osiągnięcie naukowe dr Wysockiej oparte jest na zbiorze dwunastu publikacji z lat 2010-2016 napisanych w języku angielskim: jedenastu artykułach oryginalnych i jednej publikacji przeglądowej. Wszystkie publikacje to opracowania wieloautorskie, o liczbie współautorów od dwóch (praca przeglądowa) do jedenastu. W dziewięciu publikacjach habilitantka jest pierwszym autorem, a w pozostałych trzech drugim, co jest przeze mnie przyjęte pozytywnie. Swój udział w powstaniu publikacji habilitantka ocenia na 40 do 60%. Jest to zgodne z oświadczeniami współautorów publikacji, którzy swój udział opisują najczęściej jako polegający na dostarczeniu preparatów, redakcji manuskryptu czy analizie wyników. Wkład dr Wysockiej w powstanie tych dwunastu prac był z pewnością bardzo istotny. Wyniki zawarte w publikacjach zostały omówione przez dr Wysocką na stronach 4 do 34 *Autoreferatu przedstawiającego opis dorobku i osiągnięć naukowych, w szczególności określonych w art. 16 ust. 2 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r.* Opracowanie to napisane jest akceptowalną polszczyzną, choć pisownia niektórych terminów angielskich (przykładowo: *sublibrarys* czy *substrat mapping* (str. 11) niemiło mnie zaskoczyła. Błędy są również w Tabeli 3.

Publikacje będące podstawą osiągnięcia naukowego ukazały się w dobrych czasopismach międzynarodowych o charakterze specjalistycznym, w rodzaju *Anal. Chem.* lub *Anal. Biochem.*, o współczynniku IF w zakresie 1,99 do 5,87. Przedmiotem badań habilitantki są badania specyficzności substratowej wybranych proteinaz poprzez projektowanie, syntezę odpowiednich substratów, a następnie badania kinetyczne odpowiednich reakcji enzymatycznych w warunkach stanu stacjonarnego. Badane proteinyzy należą najczęściej do

proteinaz serynowych, ale jest wśród nich również proteinaza cysteinowa. Odrębnym wątkiem badań dr Wysockiej była ocena możliwości zastosowania otrzymanych substratów do diagnozowania stanów patologicznych charakteryzujących się zmienionym poziomem określonej proteiny. Badania prowadzone były często we współpracy z grupami naukowymi w kraju i za granicą, które dostarczyły odpowiednich próbek enzymów lub próbek materiału biologicznego. W badaniach dr Wysocka wykorzystwała metody kombinatorycznej syntezy bibliotek peptydowych, a substraty były zaprojektowane tak, aby wykorzystać efekt FRET pochodzący od grup umieszczonych w N- i C-końcowych regionów substratu. Ogółem dr Wysocka otrzymała 67 substratów oraz dwa inhibitory.

Do najciekawszych wyników dr Wysockiej zaliczam:

1. Wyselekcjonowanie wysoce specyficznych substratów oraz inhibitorów ludzkiej proteiny HAT, bardziej specyficznych niż dotychczas stosowane.
2. Otrzymanie selektywnych inhibitorów ludzkiej proteiny 3, neutrofilowej elastazy oraz matryptazy 2.
3. Opracowanie substratu dla katepsyny L o niezwykle wysokiej stałej specyficzności i pokazanie, że można wykorzystać go do wykrycia podwyższonego stężenia tego enzymu w komórkach czerniaka.
4. Opracowanie selektywnego substratu dla proteiny HtrA2.
5. Otrzymanie selektywnych substratów dla podjednostek proteasomu 20S o specyficznościach trypsyno-, chymotrypsyno- i kaspazopodobnych. Substrat użyty do monitorowania aktywności chymotrypsynowej był szybciej hydrolizowany przez próbki moczu pochodzące od osób z rakiem pęcherza. Może więc mieć on znaczenie w diagnostyce tego nowotworu.
6. Opracowanie serii substratów zawierających w strukturze glikol polietylenowy, co pozwoliło na zwiększenie rozpuszczalności substratów oraz, w przypadku wprowadzenia PEGu w N-końcowej części substratu, zwiększenie indeksu specyficzności.
7. Zoptymalizowanie substratu dla proteiny 3 w rejonie donora fluorescencji, co zaowocowało otrzymaniem wysoce selektywnego substratu tego enzymu o bardzo wysokim indeksie specyficzności. Zastosowanie tego substratu do oznaczenia poziomu proteiny 3 w surowicy, co może mieć znaczenie w diagnostyce choroby Wegenera.

8. Opracowanie oryginalnej metody syntezy peptydomimetyków, tzw. DAPEG, które okazały się selektywnymi substratami proteinaz NSP4 i kalikreiny 14.

Podsumowując, uważam że dr Wysocka uzyskała dużo wartościowych i oryginalnych wyników a materiał zamieszczony w publikacjach, będących podstawą osiągnięcia naukowego, a zwłaszcza udział habilitantki w powstanie wszystkich publikacji doświadczalnych, jest istotny i spełnia wymagania określone w art. 16 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki.

### **Ocena ogólnej aktywności naukowej, organizacyjnej i dydaktycznej.**

Dr Wysocka rozpoczęła pracę badawczą od syntezy fragmentu 91-120 ludzkiego białka prionowego, co było podstawą jej pracy magisterskiej. Jej praca doktorska dotyczyła opracowania syntezy bibliotek substratów chromogenicznych proteinaz i zaowocowała pięcioma publikacjami w dobrych czasopismach naukowych.

Po uzyskaniu stopnia doktora dr Wysocka kontynuowała swoje zainteresowania związane z syntezą i charakterystyką substratów proteinaz. Poza omówionymi powyżej, w obszarze jej zainteresowań znalazły się enzymy bakteryjne SufA, SplD, StpA, B i C, a także badanie aktywności bakteriobójczej wybranych peptydów (OGTI i HV-BBI) oraz otrzymanie inhibitorów opartych o sekwencję peptydu SFTI1. Wszystko to zaowocowało 25 publikacjami, nie wliczając 12 przedstawionych jako osiągnięcie habilitacyjne. Publikacje dr Wysockiej ukazały się w dobrych i bardzo dobrych czasopismach, w tym w *J. Biol. Chem.* i *Scientific Reports*, co odnotowuję z satysfakcją. Dotychczasowy indeks H dr Wysockiej wynosi 10, co jak na okres ośmiu lat po doktoracie jest osiągnięciem dobrym. Natomiast liczba cytowań dr Wysockiej wynosi 157 i nie jest liczbą zbyt wysoką. Dr Wysocka opublikowała też cztery monografie i jest współautorem 14 doniesień konferencyjnych oraz aż 60 prezentacji w formie plakatów.

Chciałbym też z satysfakcją zauważyć, że dr Wysocka otrzymała trzy nagrody rektora Uniwersytetu Gdańskiego za działalność naukową. Istotne jest, że dr Wysocka otrzymywała trzykrotnie grant luventus Plus, a wcześniej grant promotorski z KBN.

Omawiając aktywność dydaktyczną habilitantki należy zauważyć, że realizowała ona liczne zajęcia laboratoryjne z biochemii, chemii organicznej czy analizy biomedycznej. Habilitantka

pełniła funkcję opiekuna 10 prac magisterskich i 7 prac dyplomowych. Pełni też obecnie funkcję promotora pomocniczego w dwóch przewodach doktorskich. Niestety, dr Wysocka nie odbyła żadnego stażu zagranicznego.

**Wniosek końcowy.** Dr Magdalena Wysocka jest osobą aktywną naukowo, ma zdefiniowane plany naukowe na przyszłość, publikuje liczne wartościowe prace, aktywnie uczestniczy w konferencjach oraz pozyskuje fundusze na badania naukowe. Biorąc pod uwagę przedstawione osiągnięcie naukowe dr Wysockiej, a także inne formy jej aktywności, uważam, że zostały spełnione kryteria stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego, w brzmieniu określonym Ustawą z dnia 18 marca 2011 r. i wnoszę o dopuszczenie habilitantki do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Jacek Otlewski

