



prof. dr hab. inż. Magdalena Rowińska-Żyrek
Biologically Active Metallopeptides Group
Faculty of Chemistry, University of Wrocław
ul. F. Joliot-Curie 14, 50-383 Wrocław
e-mail: magdalena.rowinska-zyrek@uwr.edu.pl

Wrocław, 16.07.2026 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Katarzyny Łady pt. „Analogi cząsteczki Cystapep 1 jako nowa klasa związków przeciwbakteryjnych wobec *Staphylococcus aureus* opornego na metycylinę (MRSA): projektowanie, synteza i badania biologiczne”

Rozprawa doktorska mgr Katarzyny Łady została wykonana na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego, w Katedrze Chemii Biomedycznej, pod kierunkiem prof. dr hab. Sylwii Rodziewicz-Motowidło oraz dr Marii Dzierżyńskiej jako promotorki pomocniczej. Przedstawiona do recenzji dysertacja dotyczy projektowania, syntezy oraz wielokierunkowej charakterystyki biologicznej nowych analogów Cystapep 1, oznaczanego również jako A-20, jako potencjalnych związków przeciwbakteryjnych aktywnych wobec szczepów *Staphylococcus aureus* opornych na metycylinę (MRSA).

Już sam wybór tematyki pracy (jak przystało na prace wykonywane w Katedrze Chemii Biomedycznej UG) należy uznać za bardzo trafny. Oporność bakterii na antybiotyki pozostaje jednym z najpoważniejszych wyzwań współczesnej medycyny, a MRSA jest jednym z tych patogenów, które wyjątkowo dobrze pokazują, jak bardzo potrzebne są nowe klasy związków przeciwdrobnoustrojowych. Celem nie jest wyłącznie poszukiwanie kolejnego związku hamującego wzrost bakterii w klasycznym teście MIC, ale o znacznie szerszy problem: czy można zaprojektować cząsteczki, które zachowają wysoką aktywność wobec trudnych szczepów klinicznych, będą wystarczająco stabilne w warunkach biologicznych, nie będą istotnie toksyczne dla komórek gospodarza, a przy tym będą w stanie oddziaływać również na biofilm bakteryjny? Rozprawa mgr Katarzyny Łady bardzo dobrze wpisuje się właśnie w ten szerszy, nowoczesny sposób myślenia o nowych terapeutykach przeciwbakteryjnych.

Praca ma wybitnie interdyscyplinarny charakter – łączy w sobie elementy chemii peptydów i peptydomimetyków, klasycznej syntezy organicznej w roztworze, analizy zależności struktura–aktywność, chemometrii, mikrobiologii, badań komórkowych, analizy biofilmu, badań mechanizmu działania oraz proteomiki. Wybrany zestaw metod jest bardzo szeroki, a jednocześnie logicznie dobrany do celu pracy. Autorka nie poprzestaje na wykazaniu, że określone analogi Cystapep 1 mają działanie przeciwbakteryjne, lecz konsekwentnie próbuje odpowiedzieć na pytania znacznie bardziej interesujące, o znacznej wartości naukowej: dlaczego niektóre modyfikacje poprawiają aktywność, gdzie leży granica korzystnej hydrofobowości, jak zachowują się związki w warunkach zbliżonych do fizjologicznych, czy ich aktywność wiąże się z uszkodzeniem błony bakteryjnej, czy może z zaburzeniem procesów wewnątrzkomórkowych, oraz czy nowoczesne podejścia proteomiczne mogą pomóc w zidentyfikowaniu potencjalnych celów molekularnych? Taki zakres pracy jednoznacznie



prof. dr hab. inż. Magdalena Rowińska-Żyrek
Biologically Active Metallopeptides Group
Faculty of Chemistry, University of Wrocław
ul. F. Joliot-Curie 14, 50-383 Wrocław
e-mail: magdalena.rowinska-zyrek@uwr.edu.pl

pokazuje, że mamy do czynienia z dojrzałym, przemyślanym projektem doktorskim, a nie tylko z opisem kolejnych rutynowych testów biologicznych.

Rozprawa została przygotowana w formie tradycyjnej i liczy 196 stron. Ma klarowny układ i obejmuje wszystkie zasadnicze elementy wymagane od tego typu opracowania: spis treści, streszczenie w języku polskim i angielskim, wykaz skrótów, obszerny wstęp literaturowy, hipotezę badawczą i cel pracy, materiały i metody, wyniki i dyskusję, podsumowanie, literaturę cytowaną (aż 245 pozycji, w tym przeważająca większość renomowanych prac z ostatnich pięciu lat). Układ pracy jest przejrzysty i prowadzi czytelnika od szerokiego kontekstu klinicznego i biologicznego, poprzez charakterystykę Cystapep 1 i jego dotychczasowych analogów, aż do wyników własnych Doktorantki. Bardzo dobrze sprawdza się tu klasyczna konstrukcja pracy doktorskiej, ponieważ zakres badań jest szeroki i wymaga precyzyjnego pokazania kolejnych etapów: projektowania, syntezy, oczyszczania, charakterystyki, badań mikrobiologicznych, badań bezpieczeństwa, biofilmu, mechanizmu działania i proteomiki.

We wstępie literaturowym Autorka kompetentnie omawia problem oporności drobnoustrojów na antybiotyki oraz znaczenie MRSA jako jednego z najważniejszych patogenów bakteryjnych. Część ta dobrze uzasadnia wybór modelu biologicznego i nie jest wyłącznie encyklopedycznym przeglądem, lecz konsekwentnie prowadzi do uzasadnienia, dlaczego peptydy przeciwdrobnoustrojowe i peptydomimetyki mogą stanowić obiecującą alternatywę lub uzupełnienie dla klasycznych antybiotyków.

Na szczególne podkreślenie zasługuje fragment poświęcony Cystapep 1. Autorka jasno pokazuje, że związek wyjściowy A-20 nie jest przypadkowo wybraną cząsteczką, ale peptydomimetykiem zaprojektowanym na podstawie N-końcowego fragmentu ludzkiej cystatyny C. Struktura A-20, czyli Z-Arg-Leu-ValΨ[CH₂-NH]-Cin, dobrze ilustruje schemat projektowania tej klasy związków: obecność dodatnio naładowanej Arg umożliwia oddziaływania elektrostatyczne z ujemnie naładowaną powierzchnią bakterii, fragmenty hydrofobowe i aromatyczne sprzyjają kontaktowi ze strukturami błonowymi, a zredukowany izoster wiązania peptydowego zwiększa peptydomimetyczny charakter cząsteczki i może wpływać na jej stabilność oraz właściwości konformacyjne. Ten fragment pracy jest bardzo istotny, ponieważ pozwala czytelnikowi zrozumieć, że kolejne modyfikacje A-20 mają sens chemiczny i biologiczny.

Autorka formułuje cel pracy jasno i ambitnie, określając go jako zaprojektowanie, syntezę oraz kompleksową charakterystykę nowych analogów Cystapep 1 jako potencjalnej klasy peptydomimetycznych związków przeciwbakteryjnych aktywnych wobec MRSA. Cel ten obejmował zarówno określenie zależności pomiędzy strukturą chemiczną, właściwościami fizykochemicznymi i aktywnością przeciwbakteryjną, jak również ocenę stabilności, cytotoksyczności, aktywności przeciwbiofilmowej oraz mechanizmu działania. Cel ten został zrealizowany w pełni, a w niektórych aspektach nawet z nadwyżką, biorąc pod uwagę wyjątkowo szeroki zakres badań wykonanych dla wybranych analogów.

Najciekawszą częścią pracy jest, w mojej opinii, logiczne przejście od projektowania strukturalnego do walidacji biologicznej. Autorka rozpoczyna od analizy dotychczasowych danych dotyczących A-20 i jego analogów, a następnie wykorzystuje metody chemometryczne i SAR do zaprojektowania nowej biblioteki związków. W strukturze cząsteczki A-20 wyróżnia pięć obszarów modyfikacji, oznaczonych jako P1-P5. Szczególnie istotne okazały się modyfikacje pozycji P5, czyli końcowego fragmentu hydrofobowego/aromatycznego. Jest

prof. dr hab. inż. Magdalena Rowińska-Żyrek
Biologically Active Metallopeptides Group
Faculty of Chemistry, University of Wrocław
ul. F. Joliot-Curie 14, 50-383 Wrocław
e-mail: magdalena.rowinska-zyrek@uwr.edu.pl

to bardzo dobrze uzasadnione, ponieważ wcześniejsze obserwacje wskazywały, że aktywność tej klasy peptydomimetyków zależy od równowagi pomiędzy kationowością, hydrofobowością oraz przestrzennym rozmieszczeniem fragmentów aromatycznych.

Autorka zaprojektowała aż 102 nowe analogi związku A-20. Nie wszystkie, co oczywiste, zostały skierowane do syntezy. Wybór związków do otrzymania oparto nie tylko na przewidywanym potencjale przeciwbakteryjnym, ale także na kryteriach praktycznych, takich jak dostępność substratów, zgodność z opracowaną ścieżką syntetyczną oraz realna możliwość oczyszczenia produktów. To bardzo ważny i dojrzały element pracy. W chemii medycznej i chemii peptydomimetyków samo „narysowanie” biblioteki związków jest najłatwiejszym etapem; prawdziwa wartość naukowa pojawia się dopiero wtedy, kiedy projektowanie jest połączone z realnym warsztatem syntetycznym i krytyczną selekcją struktur, które można rzeczywiście otrzymać, oczyścić i przebadать.

W wyniku wieloetapowych syntez prowadzonych klasyczną metodą w roztworze, z zastosowaniem strategii Boc, Autorka otrzymała 28 peptydomimetyków, z czego 23 oczyściła i scharakteryzowała. W pracy dobrze opisała trudności typowe dla tej klasy związków: problemy z rozpuszczalnością, konieczność stosowania DMF, wyzwania związane z oczyszczaniem oraz sytuacje, w których nie udało się uzyskać niektórych związków w czystości umożliwiającej dalsze badania. Bardzo cenię taki sposób opisu, ponieważ pokazuje rzeczywisty charakter pracy syntetycznej. Nie jest to gładka, podręcznikowa opowieść o „otrzymaniu związków”, lecz wiarygodny opis procesu, w którym decyzje chemika, ograniczenia preparatywne i jakość materiału biologicznego są ze sobą ściśle powiązane.

Najważniejszym etapem walidacji otrzymanych analogów były badania mikrobiologiczne. Autorka wyznaczyła wartości MIC i MBC wobec szczepów bakterii Gram-dodatnich: *S. aureus* ATCC 29213 oraz *S. pyogenes* ATCC 19615. Związek wyjściowy A-20 wykazywał aktywność wobec *S. aureus* na poziomie MIC 32 µg/ml, natomiast część analogów była wyraźnie bardziej aktywna. Szczególnie wysoką aktywnością wykazywały się związki A-76, A-241, A-243 oraz A-248, dla których wartości MIC i MBC mieściły się w najniższych zakresach spośród badanej serii. Dla A-76 obserwowano bardzo dobrą aktywność już przy stężeniach rzędu kilku µg/ml. Jest to wynik ważny, ponieważ pokazuje, że przyjęta strategia modyfikacji A-20 doprowadziła do realnej poprawy aktywności biologicznej.

Bardzo dobrze oceniam sposób, w jaki Autorka interpretuje zależności struktura–aktywność. Nie sprowadza wniosków do prostego stwierdzenia, że „większa hydrofobowość daje lepszą aktywność”. Przeciwnie, z przedstawionych wyników wynika bardziej subtelny obraz: aktywność analogów A-20 zależy od odpowiedniej równowagi pomiędzy hydrofobowością, wielkością, geometrią i rozmieszczeniem fragmentów aromatycznych. Umiarkowane zwiększenie hydrofobowości i odpowiedni dobór fragmentu P5 poprawiają aktywność, natomiast zbyt rozbudowane lub niekorzystnie podstawione układy aromatyczne, a także niektóre modyfikacje zwiększające ładunek dodatni, mogą prowadzić do pogorszenia właściwości przeciwbakteryjnych.

Po wstępnych badaniach wobec szczepów referencyjnych Autorka wytypowała do dalszych analiz związki A-75, A-76, A-238, A-241 i A-243, a także związek wyjściowy A-20 jako punkt odniesienia. Uważam ten wybór za uzasadniony. Co ważne, do kolejnych badań nie włączono wyłącznie związków o absolutnie najniższych MIC, ale również analogi o nieco słabszej aktywności, co pozwoliło porównywać cząsteczki o różnym profilu strukturalnym i

prof. dr hab. inż. Magdalena Rowińska-Żyrek
Biologically Active Metallopeptides Group
Faculty of Chemistry, University of Wrocław
ul. F. Joliot-Curie 14, 50-383 Wrocław
e-mail: magdalena.rowinska-zyrek@uwr.edu.pl

biologicznym. To rozsądne podejście, ponieważ w badaniach nad związkami przeciwdrobnoustrojowymi sama wartość MIC nie powinna być jedynym kryterium wyboru. Równie ważne są stabilność, toksyczność, zdolność do działania na biofilm oraz potencjalny mechanizm działania.

Kolejnym ważnym etapem była ocena aktywności wybranych peptydomimetyków wobec szerszego panelu szczepów MRSA, obejmującego zarówno szczepy kliniczne, jak i laboratoryjne. Jest to bardzo mocny element pracy. Zbyt często w badaniach nad nowymi związkami przeciwbakteryjnymi aktywność pokazuje się na jednym szczepie referencyjnym, co nie pozwala ocenić realnej wartości biologicznej otrzymanych cząsteczek. W tej rozprawie Autorka sprawdziła, czy aktywność utrzymuje się wobec większej liczby izolatów MRSA. Wyniki pokazały, że analogi A-76 i A-241 skutecznie hamowały wzrost szczepów MRSA w zakresie 4–16 µg/ml, a aktywność nie była ograniczona do jednego, wybranego szczepu.

Rozszerzenie badań na bakterie Gram-ujemne również było dobrze uzasadnione. Wyniki pokazały jednak wyraźnie niższą aktywność lub jej brak wobec *E. coli*, *P. aeruginosa* i *A. baumannii*. Autorka interpretuje ten wynik prawidłowo, wskazując na znaczenie błony zewnętrznej bakterii Gram-ujemnych jako bariery przepuszczalności. W mojej ocenie nie jest to słabość rozprawy; wprost przeciwnie – wyniki te dobrze definiują zakres działania badanej klasy związków. Analogi A-20 należy traktować przede wszystkim jako cząsteczki ukierunkowane na bakterie Gram-dodatnie, w tym MRSA, a nie jako szerokospektralne antybiotyki. Taka specjalizacja może stać się sporą zaletą, jeżeli zostanie właściwie wykorzystana w dalszym projektowaniu terapeutyków.

Istotną częścią pracy są badania stabilności. Autorka oceniła zarówno termostabilność wybranych peptydomimetyków, jak i ich stabilność w wodzie oraz ludzkim osoczu. Większość badanych analogów zachowała aktywność po ekspozycji na podwyższoną temperaturę, a w badaniach HPLC związki wykazywały wysoką stabilność w wodzie oraz zróżnicowaną, ale nadal znaczącą stabilność w osoczu.

Bardzo dobrze oceniam także badania bezpieczeństwa biologicznego. Autorka przeprowadziła ocenę cytotoksyczności wobec ludzkich keratynocytów oraz aktywności hemolitycznej wobec ludzkich erytrocytów. Wybór keratynocytów jest trafny, ponieważ *S. aureus* i MRSA często są związane z zakażeniami skóry. Wyniki wskazują, że w zakresie stężeń odpowiadających aktywności przeciwbakteryjnej badane związki nie wykazują istotnej cytotoksyczności ani hemolizy. Jest to bardzo ważny wniosek, ponieważ wiele kationowych i hydrofobowych związków przeciwdrobnoustrojowych ma problem z selektywnością wobec komórek gospodarza. Jednocześnie Autorka uczciwie zauważa, że przy wyższych stężeniach, zwłaszcza dla A-76 i A-241, pojawiają się sygnały zwiększonego wpływu na komórki eukariotyczne. W mojej ocenie ta ostrożność interpretacyjna jest bardzo cenna i świadczy o dojrzałości naukowej Doktorantki.

Kolejnym elementem, który zasługuje na podkreślenie, są badania przeciwbiofilmowe. Biofilm MRSA jest poważnym problemem terapeutycznym, ponieważ komórki w biofilmie mogą być znacznie mniej wrażliwe na działanie związków przeciwdrobnoustrojowych niż komórki planktoniczne. Autorka zbadała zdolność A-20 oraz dwóch aktywnych analogów, A-76 i A-241, do redukcji biofilmu tworzonego przez szczep MRSA 44. Wykorzystała do tego trzy uzupełniające się metody: barwienie fioletem krystalicznym, oznaczanie liczby jednostek tworzących kolonie oraz obrazowanie SEM. To bardzo dobre podejście metodyczne, ponieważ

prof. dr hab. inż. Magdalena Rowińska-Żyrek
Biologically Active Metallopeptides Group
Faculty of Chemistry, University of Wrocław
ul. F. Joliot-Curie 14, 50-383 Wrocław
e-mail: magdalena.rowinska-zyrek@uwr.edu.pl

każda z tych metod dostarcza innego rodzaju informacji: fiolet krystaliczny mówi przede wszystkim o biomacie biofilmu, CFU/ml o liczbie żywych komórek, a SEM pozwala ocenić architekturę i morfologię struktury biofilmowej. Uważam, że część przeciwbiofilmowa jest jednym z najbardziej aplikacyjnie interesujących fragmentów rozprawy.

Równie wartościowa poznawczo jest część dotycząca mechanizmu działania. Autorka analizowała wpływ A-20, A-76 i A-241 na procesy biosyntetyczne w komórkach MRSA 44, wykorzystując radioaktywnie znakowane prekursorzy syntezy DNA, RNA i białek. Pokazała, że badane związki hamują syntezę DNA i RNA, natomiast ich wpływ na syntezę białek jest słabszy lub niejednoznaczny. Równolegle wykonała test wychwytu jodku propidyny, pozwalający ocenić integralność błony cytoplazmatycznej, oraz obrazowanie TEM, które pokazało zmiany ultrastrukturalne w komórkach MRSA po inkubacji z badanymi peptydomimetykami. Całość tych wyników prowadzi do wniosku, że mechanizm działania analogów A-20 jest złożony i obejmuje zarówno oddziaływanie z osłonami komórkowymi, jak i zaburzenie procesów wewnątrzkomórkowych.

Na pochwałę zasługuje sposób, w jaki Autorka omawia ograniczenia wykonywanych eksperymentów. Wyniki testu PI i obrazowania TEM nie są przedstawione jako jednoznaczny dowód, że błona cytoplazmatyczna jest jedynym celem działania, lecz raczej jako wskazanie istotnego udziału komponentu błonowego. Podobnie zahamowanie inkorporacji znakowanych prekursorów DNA i RNA jest interpretowane ostrożnie: może wynikać zarówno z bezpośredniego oddziaływania z procesami replikacji lub transkrypcji, jak i z wtórnych konsekwencji zaburzenia homeostazy komórkowej. To jest bardzo ważne, ponieważ w badaniach mechanizmu działania związków przeciwdrobnoustrojowych łatwo o nadinterpretację. Tutaj Autorka zachowuje odpowiedni dystans do własnych wyników, co uważam za jedną z mocnych stron rozprawy.

Ostatnim etapem pracy były analizy proteomiczne PISA i FITExP, których zastosowanie w rozprawie dotyczącej peptydomimetyków przeciwbakteryjnych należy uznać za ambitne i nowoczesne. Analiza PISA pozwoliła wytypować białka potencjalnie zaangażowane m.in. w replikację DNA, metabolizm energetyczny, kontrolę translacji i metabolizm żelaza, natomiast FITExP umożliwił ocenę odpowiedzi proteomu żywych komórek MRSA na badane związki. Najbardziej wyraźne zmiany obserwowano dla aktywnych analogów A-76 i A-241, co pozostaje spójne z wynikami mikrobiologicznymi.

Analizy proteomiczne nie doprowadziły do jednoznacznego wskazania jednego celu molekularnego. Wynik ten nie zaskakuje przy takiej klasie związków, o potencjalnie wielokierunkowym sposobie działania; brak jednego prostego celu jest tu wynikiem biologicznie wiarygodnym. Bardzo dobrze, że Autorka nie próbuje na siłę wskazać jednego białka jako „celu”, lecz interpretuje wyniki jako informację o zaburzeniu określonych procesów komórkowych i jako punkt wyjścia do dalszych badań. W mojej ocenie część proteomiczna jest jedną z najbardziej ambitnych części rozprawy, choć jednocześnie jedną z najtrudniejszych interpretacyjnie.

Podsumowując, do najważniejszych osiągnięć rozprawy zaliczam: racjonalne zaprojektowanie dużej biblioteki analogów Cystapep 1, otrzymanie i charakterystykę szerokiej serii peptydomimetyków, wskazanie analogów o aktywności wyraźnie wyższej niż związek wyjściowy A-20, wykazanie aktywności wybranych związków wobec panelu szczepów MRSA, ocenę stabilności w wodzie i osoczu, potwierdzenie korzystnego profilu bezpieczeństwa w



prof. dr hab. inż. Magdalena Rowińska-Żyrek
Biologically Active Metallopeptides Group
Faculty of Chemistry, University of Wrocław
ul. F. Joliot-Curie 14, 50-383 Wrocław
e-mail: magdalena.rowinska-zyrek@uwr.edu.pl

zakresie stężeń aktywnych przeciwbakteryjnie, wykazanie aktywności przeciwbiofilmowej oraz przeprowadzenie wielopoziomowych badań mechanizmu działania. Szczególnie istotne wydają się analogi A-76 i A-241, które łączą wysoką aktywność wobec MRSA, zdolność redukcji biofilmu, stabilność w badanych warunkach oraz brak istotnej toksyczności w zakresie stężeń hamujących wzrost bakterii.

Nie stwierdziłam istotnych uchybień merytorycznych ani formalnych; pod względem redakcyjnym rozprawa jest przygotowana bardzo starannie – nie zauważam niezręczności językowych, literówek ani powtórzeń, a ewentualne drobne uwagi redakcyjne nie mają wpływu na bardzo wysoką ocenę pracy.

Przedstawiona rozprawa inspirowała do postawienia kilku pytań, które mogą stanowić punkt wyjścia do dyskusji podczas obrony:

1. W pracy pokazano, że A-76 i A-241 należą do najbardziej aktywnych analogów wobec MRSA, ale jednocześnie przy wyższych stężeniach wykazują większy wpływ na komórki HaCaT lub erytrocyty niż część pozostałych związków. Który z badanych analogów Autorka uznałaby obecnie za najlepszy kompromis pomiędzy aktywnością przeciwbakteryjną, stabilnością i bezpieczeństwem biologicznym?
2. Wyniki wskazują, że modyfikacje fragmentu P5 mają kluczowe znaczenie dla aktywności przeciwbakteryjnej. Jakie kolejne modyfikacje tej pozycji Autorka zaproponowałaby w następnej generacji analogów A-20? Czy celem byłoby dalsze zwiększanie hydrofobowości, czy raczej precyzyjne modulowanie geometrii i rozmieszczenia fragmentów aromatycznych?
3. Analogi A-20 są słabo aktywne wobec bakterii Gram-ujemnych. Czy Autorka widzi możliwość przeprojektowania tej klasy peptydomimetyków tak, aby poprawić ich przenikanie przez błonę zewnętrzną bakterii Gram-ujemnych, czy raczej uważa, że bardziej racjonalnym kierunkiem jest rozwijanie ich jako związków selektywnie ukierunkowanych na bakterie Gram-dodatnie?
4. W badaniach biologicznych obserwowano zarówno zaburzenie integralności błony, jak i wpływ na syntezę DNA oraz RNA. Który z tych efektów Autorka uważa za bardziej prawdopodobny efekt pierwotny, a który za wtórny? Jakiego jedno doświadczenie zaproponowałaby jako następny krok w celu rozdzielenia tych dwóch możliwości?
5. Analizy PISA i FITExP nie wskazały jednoznacznego celu molekularnego, ale zasugerowały udział kilku procesów komórkowych. Czy zdaniem Autorki ta klasa związków powinna być dalej rozwijana jako związki o wielocelowym mechanizmie działania, czy raczej warto dążyć do identyfikacji i optymalizacji oddziaływania z konkretnym celem molekularnym?
6. W rozprawie wartości MIC prezentowane są w jednostkach masowych, tj. $\mu\text{g/ml}$, co jest standardem często stosowanym w badaniach mikrobiologicznych. Jednocześnie, ponieważ porównywane związki różnią się masą cząsteczkową, interesujące byłoby poznanie opinii Doktorantki, czy w przypadku analiz zależności struktura–aktywność oraz porównywania siły działania analogów A-20 bardziej informatywne nie byłoby równoległe podawanie wartości MIC również w jednostkach molowych (μM)?
7. Z którego wyniku jest Pani najbardziej dumna i który uważa Pani za najważniejszy punkt wyjścia do dalszych badań?

Niezależnie od odpowiedzi na to pytanie, warto podkreślić, że rozprawa mgr Katarzyny Łady nie jest jedynym świadectwem jej aktywności naukowej. Na bardzo wysoką ocenę zasługuje również jej aktywność stażowa i projektowa – odbycie trzymiesięcznego stażu

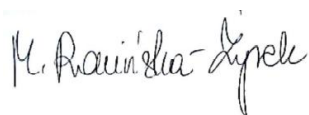
prof. dr hab. inż. Magdalena Rowińska-Żyrek
Biologically Active Metallopeptides Group
Faculty of Chemistry, University of Wrocław
ul. F. Joliot-Curie 14, 50-383 Wrocław
e-mail: magdalena.rowinska-zyrek@uwr.edu.pl

badawczego w Karolinska Institutet, udział w projekcie NCN PRELUDIUM BIS (i również Polish-Swiss cooperation, EIC Pathfinder Challenges) jako wykonawca oraz kierowanie serią własnych grantów doktoranckich („Badania Młodych Naukowców”) świadczą o wysokim stopniu samodzielności naukowej, umiejętności planowania badań oraz odpowiedzialności za realizację ambitnych celów badawczych. Tego rodzaju doświadczenie projektowe na etapie doktoratu należy uznać za ponadprzeciętne.

Podsumowując, rozprawa doktorska mgr Katarzyny Łady stanowi wartościowe, obszerne i bardzo dobrze zaplanowane opracowanie dotyczące nowych analogów Cystapep 1 jako potencjalnych peptydomimetycznych związków przeciwbakteryjnych aktywnych wobec MRSA. Autorka wykazała się bardzo dobrym przygotowaniem chemicznym i biologicznym, umiejętnością projektowania związków na podstawie danych SAR, sprawnym warsztatem syntetycznym, znajomością metod charakterystyki peptydomimetyków oraz dojrzałością w interpretacji wyników mikrobiologicznych, komórkowych i proteomicznych. Praca wnosi nowe informacje do badań nad analogami A-20 i wskazuje konkretne związki jako obiecujących kandydatów do dalszych badań nad nowymi strategiami zwalczania zakażeń wywoływanych przez MRSA. W mojej ocenie przedstawiony materiał będzie stanowić solidną podstawę szeregu wartościowych publikacji naukowych.

Stwierdzam, że przedstawiona rozprawa doktorska mgr Katarzyny Łady w pełni spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim, stanowi oryginalne i w pełni dojrzałe rozwiązanie istotnego problemu naukowego w rozumieniu art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. W mojej ocenie praca ta nie tylko spełnia ustawowe kryteria rozprawy doktorskiej, lecz spełnia je z wyraźnym naddatkiem – zarówno pod względem poziomu naukowego, spójności koncepcji badawczej, jak i znaczenia uzyskanych wyników dla dalszego rozwoju chemii medycznej (niezmiennie ubolewam nad wygórowanym regułem dotyczącym wyróżniania prac doktorskich na Wydziale Chemii UG, które uniemożliwiają mi wnioskowanie o wyróżnienie pracy). Zakres wykonanych badań, ich interdyscyplinarny charakter, liczba zaprojektowanych, otrzymanych i przebadanych związków oraz poziom interpretacji wyników świadczą o bardzo dobrym przygotowaniu Doktorantki do samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Wnoszę zatem o dopuszczenie mgr Katarzyny Łady do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora w dyscyplinie nauki chemiczne.

Z poważaniem,



Magdalena Rowińska-Żyrek