

Wrocław, 19.09.2019

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Górski
Kierownik Laboratorium Bakteriofagowego
Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN
Weigla 12, 53-114 Wrocław
andrzej.gorski@hirszfeld.pl

Ocena rozprawy habilitacyjnej dr Bożeny Nejman-Faleńczyk pt.: „Analiza funkcji wybranych, zakonserwowanych rejonów genomów fagów Stx w kontekście opracowywania nowych metod wykrywania i zwalczania infekcji Shiga-toksycznymi szczepami *Escherichia coli*” oraz działalności dydaktycznej i organizacyjnej dokonana w związku z wystąpieniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego nauk biologicznych.

Problem narastającej antybiotykooporności bakterii stanowi wielkie wyzwanie współczesnej medycyny i jest uważany za jedno z największych zagrożeń dla naszej cywilizacji, porównywalne do zagrożeń związanych z ociepleniem klimatu. W obliczu tego wyzwania coraz większe zainteresowanie budzi zastosowanie bakteriofagów (fagów) – wirusów bakteryjnych – w zwalczaniu takich lekoopornych bakterii i w optymalizacji terapii wywołanych przez nie zakażeń. Ilość prac poświęconych terapii fagowej rośnie iście lawinowo, to samo dotyczy konferencji międzynarodowych poświęconych temu zagadnieniu – w roku bieżącym miało ich miejsce już pięć. W tym kontekście rozprawa habilitantki dotyczy zagadnienia wielkiej wagi poznawczej i praktycznej zwłaszcza, że nasz kraj ma w dziedzinie badań nad biologią fagów i terapią fagową znaczące osiągnięcia.

Rozprawa została przedstawiona jako cykl jedenastu artykułów naukowych opublikowanych w ostatnich latach w czasopismach o międzynarodowym zasięgu odnotowanych w *bazie Journal Citation Reports*. Pośród tych prac 4 to poglądowe, zaś pozostałe oryginalne, przy czym w ośmiu

autorka pełniła w ich powstaniu wiodącą rolę. Najwyższą wartość bibliometryczną pośród nich ma praca opublikowana w *Scientific Reports* (IF 5,3), w której habilitantka była pierwszym autorem.

Przedstawiona rozprawa dotyczy biologii bakteriofagów Stx posiadających geny toksyn Shiga umożliwiających bakteriom *E.coli* produkcję niebezpiecznych dla człowieka toksyn – szczególnie groźne i rozpowszechnione są tzw. enterokrwotoczne szczepy *E.coli* (EHEC). Badania prowadzone przez habilitantkę skoncentrowały się na zakonserwowanych w genomach fagów Stx rejonach sekwencji mających znaczenie w wykrywaniu i zwalczaniu zakażeń tymi bakteriami. Badania te mają duże znaczenie poznawcze i praktyczne, jako że zachorowania spowodowane przez wymienione patogeny liczy się w setki tysięcy przypadków rocznie a mogą one mieć bardzo poważny przebieg kliniczny łącznie z rozwojem niewydolności nerek i zespołu hemolityczno-mocznicowego, zaś straty ekonomiczne spowodowane przez te zachorowania są wielomiliardowe. Zagrożenie dla zdrowia i życia chorych potęguje fakt, że w terapii zakażeń tymi patogenami nie można stosować antybiotyków, gdyż indukują one wyzwalanie profagów i tym samym sprzyjają szerzeniu się populacji bakterii produkujących tę groźną toksynę. Co więcej, istnieją określone trudności diagnostyczne w identyfikacji tych patogenów, co potwierdziła pamiętna epidemia z 2011 roku (spowodowała ona zgon ponad 50 chorych, w większości w RFN).

Przedstawiając szczegółowo istotę tych trudności i wyzwania diagnostycznych i terapeutycznych autorka podnosi potrzebę opracowania nowych metod diagnostycznych opartych o molekularną analizę genomów profagów Stx. Wychodząc naprzeciw tej potrzebie na podstawie swych badań habilitantka opracowała nową technikę opartą o reakcję PCR, która jest stosunkowo prosta i ekonomiczna i została opatentowana, jak również umożliwiła otrzymanie grantu LIDER z NCBR. Badania te są obecnie kontynuowane w ramach programu „Inkubator innowacyjności” finansowanego przez MNiSzW na UG.

Za bardzo interesujące i posiadające potencjalnie praktyczne znaczenie terapeutyczne uważam wyniki badań habilitantki nad indukcją profagów przez nadtlenek wodoru i udziału specyficznych białek biorących udział w regulacji i następstwach tego procesu. Jak wiadomo, nadtlenek wodoru występuje również w jelitach, gdzie znaczącym jego źródłem są neutrofile migrujące tam w stanach zapalnych, a stwierdzono, że proces zapalny w jelitach może spowodować ogromny wzrost uwalniania profagów. Habilitantka zidentyfikowała i scharakteryzowała rejony w genomach profagów Stx mających znaczenie w tym zjawisku istotnym w patologiach związanych ze stresem oksydacyjnym, również w kontekście możliwości opracowania nowych form terapii opartych o redukcję tego stresu. W ramach prowadzonych badań przetestowano 15 związków o właściwościach antyoksydacyjnych stwierdzając, że powodują one znaczący spadek liczby wolnych cząstek fagowych, innymi słowy spowodowały one zahamowanie procesu indukcji profagów Stx. Wyniki te stwarzają nadzieje na możliwości wprowadzenia przynajmniej niektórych z tych związków do terapii jako leków w zwalczaniu tych groźnych patogenów – możliwość ta jest niezwykle istotna w sytuacji, gdy antybiotyki w terapii tych zakażeń są *de facto* przeciwwskazane.

Godne szczególnej uwagi są również wyniki badań habilitantki nad zakodowanymi w genomach fagów Stx cząsteczkami regulatorowymi o cechach mikro RNA. Sugerują one, że molekuly te regulują proces ewolucji profagów w kierunku fagów litycznych podobnie, jak ma to miejsce w przypadku analogicznych molekuł warunkujących fazę latentną i aktywną wirusów eukariotycznych – przede wszystkim herpeswirusów.

Atrakcyjność tej tematyki została potwierdzona uzyskaniem przez habilitantkę finansowania z trzech projektów badawczych.

W konkluzji jestem przekonany, że przedstawiona rozprawa stanowi bardzo wartościowy, wysoce oryginalny dorobek naukowy o dużym potencjale aplikacyjnym, przede wszystkim w aspekcie stworzenia nowych możliwości diagnostycznych i terapeutycznych zakażeń wysoce patogennymi

szczepami *E.coli*. Uzyskane wyniki stanowią również uzasadnienie do dalszego rozwijania terapii fagowej tym bardziej, że fagi mają zdolność nie tylko do eliminacji lekoopornych bakterii, ale – jak wykazał to nasz zespół – mają działanie antyoksydacyjne.

Habilitantka odnotowała dobre wskaźniki naukometryczne: łączny IF jej prac wynosi ok 100, cytowania 364 zaś indeks Hirscha 10.

Jej dojrzałość naukową potwierdza także fakt, że była kierownikiem 5 projektów badawczych.

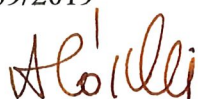
Jest współtwórcą dwu patentów. Jest również stypendystką FNP w programie Start, otrzymała także stypendium dla wybitnych młodych naukowców MNiSzW.

Habilitantka podjęła obowiązki dydaktyczne dopiero od 2018 roku, zatem nie miała możliwości odnotowania bardzo znaczących dokonań w tej dziedzinie, tym niemniej była promotorem pomocniczym 4 rozpraw oraz promotorem prac dyplomowych. Prowadziła warsztaty w ramach Bałtyckiego Festiwalu Nauki, sprawuje również opiekę naukową nad studentami. W świetle tych danych można sądzić, że jej działalność dydaktyczna będzie nadal się intensywnie rozwijać.

Odbyła staże zagraniczne m.in. w RFN i Kanadzie.

Jestem przekonany, że przedstawiona rozprawa habilitacyjna oraz dotychczasowy dorobek naukowy, dydaktyczny i organizacyjny dr Bożeny Nejman-Faleńczyk w pełni uzasadnia nadanie jej stopnia doktora habilitowanego nauk biologicznych.

Wrocław, 19/09/2019



Prof.dr hab.med. Andrzej Górski