



UNIWERSYTET
JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM
MEDICUM

Recenzja osiągnięcia naukowego dr Weroniki Gonciarz pt.

**„Poszukiwanie nowych sygnatur diagnostycznych do
oceny przebiegu zakażeń *Helicobacter pylori* oraz
preparatów biologicznie aktywnych do przywracania
homeostazy bariery nabłonkowej żołądka i
immunomodulacji”**

Wydział Lekarski

Katedra Fizjologii

Przedstawione mi do recenzji osiągnięcie naukowe zostało wykonane przez Kandydatkę w Katedrze Immunologii i Biologii Infekcyjnej Instytut Mikrobiologii, Biotechnologii i Immunologii Wydział Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Łódzkiego. Dr Weronka Gonciarz ukończyła studia w Uniwersytecie Łódzkim, Wydział Biologii i Ochrona Środowiska, mikrobiologia, specjalność mikrobiologia medyczna i diagnostyka laboratoryjna w czerwcu 2015, tytuł doktora otrzymała w tej samej uczelni w 2020 roku.

Osiągnięcie naukowe Kandydatki obejmuje spójny cykl 6 oryginalnych publikacji naukowych opublikowanych w czasopismach z listy JCR z lat 2020-2023, dotyczących patogenezы zakażeń wywoływanych przez pałeczki *Helicobacter pylori* w powiązaniu z poszukiwaniem nowych wyznaczników diagnostycznych oraz oceną przydatności wybranych związków biologicznie aktywnych do eliminacji tych zakażeń i przywrócenia homeostazy w żołądku w niszy skolonizowanej przez te

PL 31-531 Kraków
ul. Grzegórzecka 16
tel. +48(12) 421 10 06
+48(12) 619 96 30
fax +48(12) 422 20 14
fizjologia@cm-uj.krakow.pl

drobnoustroje. Sumaryczny IF powyższych prac wynosi: 28,613 (5-letni IF=32,654) natomiast łączna suma punktów MEiN wynosi 900. Sumaryczna liczba cytowań prac wynosi 300, a bez autocytowań 187 (wg Web of Science).

Opublikowane prace finansowane były przez Narodowe Centrum Nauki w ramach Minatura 5 pt. „Ocena *in vitro* właściwości immunomodulacyjnych ekstraktów *Salvia cadmica* Boiss. wobec makrofagów, w kontekście wspomagania eradykacji zakażenia *Helicobacter pylori*, w następstwie „treningu odpornościowego”, w ramach dwóch projektów wewnętrznych Uniwersytetu Łódzkiego z dotacji: Inicjatywa Doskonałości – Uczelnia Badawcza, Granty dla Młodych Badaczy, pt.: „Rola LPS *H. pylori* w utrwalaniu reakcji zapalnej w nabłonku żołądka poprzez wykluczenie alarmowej IL-33”, oraz Granty na Zwiększenie Potencjału Aplikacyjnego pt.: „Opracowanie biopolimeru chitozanowego z prątkami szczepionkowymi *Mycobacterium bovis* BCG-onko o właściwościach immunomodulujących, do wspomagania odpowiedzi odpornościowej przeciwko *Helicobacter pylori*”.

Celem prowadzonych przez Kandydatkę badań było:

- opracowanie nowych wyznaczników diagnostycznych umożliwiających długoterminową ocenę następstw zakażenia *H. pylori* (realizowane *in vitro* oraz *in vivo*)
- opracowanie nowych zestawów leków o działaniu przeciwbakteryjnym, pro-regeneracyjnym oraz immunomodulacyjnym.

Badania realizowano w trzech gupach tematycznych:

- Ocena przydatności widm spektroskopii w podczerwieni w transformacji Fouriera (FTIR) do śledzenia zmian ogólnoustrojowych podczas zakażenia *Helicobacter*

- Ocena efektywności ekstraktów *Salvia cadmica* (z pędów/liści lub korzeni) w ochronie komórek bariery nabłonkowej żołądka oraz makrofagów przed szkodliwym działaniem pałeczek *H. pylori* i ich komponentów
- Charakterystyka prątków szczepionkowych *M. bovis* BCG w kierunku nasilania aktywności fagocytarnej monocytów/makrofagów hamowanej w środowisku żywych pałeczek *H. pylori*.

Wśród uzyskanych wyników na szczególną uwagę zasługuje opracowany prognostyczny model matematyczny do różnicowania zwierząt zakażonych i niezakażonych *H. pylori* o czułości 97% i swoistości 100%.

Ponadto wyniki uzyskane z surowicami ludzkimi wskazują, że spektroskopia IR w połączeniu z ANN może być pomocnym narzędziem w monitorowaniu pacjentów z ChNS zakażonych *H. pylori*, na podstawie markerów zapalenia oraz frakcji lipidów. Uzyskane wyniki wskazują, że w przyszłości wysoce selektywne modele matematyczne mogą być pomocne w opracowaniu narzędzia do szybkiego wykrywania zakażenia *H. pylori* oraz śledzenia kinetyki zmian obwodowych, będących następstwem zakażenia. Identyfikacja charakterystycznego profilu surowicy pacjentów z ChNS zakażonych *H. pylori* może być przydatna we wczesnej diagnostyce stanowiącej przesłankę do eradykacji *H. pylori*, jako patogenu powiązanego z rozwojem choroby niedokrwiennej serca na co wskazują liczne badania.

Kolejnym interesującym wnioskiem było potwierdzenie przez Kandydatkę, iż obniżenie stresu oksydacyjnego jest kluczowe dla ochrony komórek przed uszkodzeniem DNA, prowadzącym do zmian nowotworowych, które mogą być indukowane podczas zakażenia *H. pylori*. Wobec powyższego założono, że neutralizacja stresu oksydacyjnego indukowanego przez LPS *H. pylori* przez ekstrakty *S. cadmica* może sprzyjać ochronie integralności bariery komórek nabłonka żołądka *in vivo* podczas

zakażenia *H. pylori*. Antybakteryjne, przeciwutleniające i antyapoptotyczne właściwości ekstraktów *S. cadmica* stanowią podstawę do dalszych badań nad opracowaniem potencjalnie terapeutycznych preparatów przeciwko *H. pylori* z wykorzystaniem takich ekstraktów.

Za najważniejsze zaś wnioski wynikające z trzeciej części badań Kandydatka uznała:

- Wykazanie aktywności bakteriobójczej ekstraktów z *S. cadmica* wobec referencyjnych szczepów *H. pylori* oraz klinicznych izolatów *H. pylori* opornych na antybiotyki stosowane w leczeniu zakażeń wywoływanych przez te bakterie
- Wykazanie działania antyoksydacyjnego ekstraktów z *S. cadmica* poprzez zmniejszenie wytwarzania ROS i iNOS przez makrofagi stymulowane LPS *H. pylori*, co pozwala sugerować możliwość kontroli przez takie ekstrakty reakcji zapalnej zależnej od stresu oksydacyjnego.
- Wykazanie roli ekstraktów z *S. cadmica* w polaryzacji makrofagów przeciwzapalnych M2 i promowanie zmiany polaryzacji makrofagów pro-zapalnych M1 indukowanej przez LPS *H. pylori*, w kierunku makrofagów M2.
- Wykazanie, że prątki szczepionkowe *M. bovis* BCG oraz ekstrakty *S. cadmica* przywracają aktywność fagocytarną tych komórek zahamowaną w środowisku LPS *H. pylori* lub żywych pałeczek *H. pylori*, co jest związane z depozycją na makrofagach cząstek CD11b i CD11d.
- Wykazanie, że makrofagi stymulowane *M. bovis* BCG odpowiadają zwiększoną produkcją CD14, sCD14 i sMCP-1, co może mieć wpływ na pobudzenie makrofagów.
- Wykazanie, że wytwarzanie cytokin przez makrofagi traktowane LPS *H. pylori* ulega osłabieniu w środowisku ekstraktów *S. cadmica*, co jest związane z modulowaniem przez te ekstrakty pro-zapalnej ścieżki sygnałowej NF-kappa B.

- Wykazanie, że nasilenie aktywności fagocytarnej makrofagów wobec *H. pylori* eksponowanych na prątki szczepionkowe *M. bovis* BCG jest powiązane z nasiloną metylacją DNA tych komórek.

Stwierdzam, że dr Weronika Gonciarz podjęła się w swoich badaniach ważnego z populacyjnego punktu widzenia zadania, którym jest zapobieganie długoterminowym skutkom zakażenia *H. pylori* dotyczącym 20-40% populacji krajów wysokorozwiniętych, a nawet 80-100% w krajach o niskim statusie ekonomicznym. Kandydatka zastosowała w swoich badaniach nowoczesne techniki badawcze, wykazała się umiejętnością tworzenia i oceny modeli matematycznych co świadczy o dojrzałości warsztatu badawczego.

Ocena pozostałych osiągnięć naukowych:

Kandydatka była autorem lub współautorem publikacji naukowych (bez publikacji włączonych do osiągnięcia naukowego), w czasopiśmie znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JCR):

- przed uzyskaniem stopnia doktora- liczba publikacji: 12, IF= 50,232
- po uzyskaniu stopnia doktora- liczba publikacji: 21, IF=108,331

W swoich pracach po obronie doktoratu kontynuowała publikowała wyniki badań dotyczących patogenezы zakażeń *H. pylori* na modelu kawy domowej oraz modelach komórkowych in vitro, w kontekście destabilizacji bariery komórek nabłonkowych żołądka indukowanej przez LPS tych bakterii i roli alarmowej IL-33, a także roli przewlekłego zakażenia *H. pylori* w patogenezie choroby niedokrwiennej serca (ChNS). Wykazała m.in., iż u pacjentów z ChNS, a także u kawy domowych zakażonych *H. pylori* wytwarzane są przeciwciała, które reagują krzyżowo ze wspólną sekwencją TNFR występującą u pałeczek *H. pylori* i gospodarza, a wyadsorbowanie tych surowic inaktywowanymi termicznie pałeczkami *H. pylori* istotnie obniżyło poziom

surowiczych przeciwciał anti-TNFR. Aktywność biologiczna takich przeciwciał wytwarzanych podczas zakażenia *H. pylori* u kawii domowych, tworzących kompleksy immunologiczne z TNFR, została potwierdzona w teście wiązania dopełniacza. Następnie Kandydatka użyła pracowany wcześniej model doświadczalnego zakażenia u kawii domowej w badaniach *in vivo* do potwierdzenia związku między przetrwałą infekcją pałeczkami *H. pylori* (60 dni) u zwierząt karmionych dietą wysokotłuszczową a rozwojem stanów zapalnych, które mogą być proaterogenne.

Po doktoracie Kandydatka brała udział w badaniach dotyczących usuwania ze środowiska leków przeciwnowotworowych. Następnie dr Weronika Gonciarz we współpracy z dr Anną Czernicką-Kubicką koncentrowały się na zastosowaniu poli(3-hydroksymaślanu) (P3HB) modyfikowanego hypromelozą (doniesienie konferencyjne D12), a także P3HB modyfikowanego celulozą nanokrystaliczną do przygotowania biokompatybilnych kompozytów. Wykazały, że wszystkie modyfikacje hypromelozą P3HB, w przeciwieństwie do modyfikacji P3HB celulozą nanokrystaliczną, spełniają kryterium biozgodności, wobec rekomendowanych mysich fibroblastów L929, a także komórek kostnych człowieka: osteoplastycznych komórek płodowych hFOB 1.19 oraz komórek kostniakomięsaka kości Saos-. Powyższa współpraca zaowocowała złożeniem projektu LIDER do Narodowego Centrum Badań i Rozwoju na prace badawczo-wdrożeniowe.

Powyższe osiągnięcia naukowe są nowatorskie i innowacyjne. Dają ponadto dużą szansę na praktyczne zastosowanie, np. w przełamywanie lekooporności *H. pylori*, czy też usuwanie szkodliwych metabolitów chemioterapii nowotworów z organizmu pacjenta. Zaangażowanie i warsztat naukowy dr Gonciarz oceniam bardzo wysoko.

Dodatkowo Kandydatka była kierownikiem w 6 a wykonawcą w 11 projektach badawczych finansowanych przez MNiSW oraz fundusze własne uczelni, liczba

zgłoszeń patentowych: 1, 78 odbytych kursów i szkoleń specjalistycznych zasługuje na dodatkowe uznanie ze strony recenzenta. W roku 2022 rozstała laureatką Stypendium Ministra Edukacji i Nauki dla Wybitnych Młodych Naukowców.

Ocena osiągnięć dydaktycznych i organizacyjnych:

Stwierdzam, że dr Gonciarz, że jest ona obecnie promotorem pomocniczym w jednym przewodzie doktorskim. Prowadzi zajęcia dydaktyczne dla studentów studiów stacjonarnych na UŁ, na kierunkach: Mikrobiologia, Biotechnologia i Biologia (Wydział Biologii i Ochrony Środowiska. Współuczestniczyła ponadto w modyfikacji programu studiów, w zakresie tzw. modułów wybieralnych zajęć. Była opiekunem pięciu studentów realizujących granty studenckie finansowane w ramach konkursu Studenckie Granty Badawcze UŁ. Obecnie jest opiekunem dwóch studenckich projektów badawczych, które uzyskały finansowanie w ramach tego konkursu. Sprawowała opiekę nad dwunastoma pracami magisterskimi oraz wypromowała jedną pracę licencjacką. Za prowadzone zajęcia uzyskuje corocznie wysokie oceny w ankietach studenckich.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny osiągnięcie naukowe spełnia wszystkie warunki wynikające z Art. 219 ust. 1 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2023 poz. 742 ze zm.) i wnoszę do Komisji Uniwersytetu Łódzkiego do spraw stopni naukowych o dopuszczenie dr Weroniki Gonciarz do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych, w dyscyplinie nauki biologiczne.

Kraków, 2024.01.2024

Prof. dr hab. med. Agata Ptak-Belowska