



Prof. dr hab. Krzysztof Liberek
Katedra Biologii Molekularnej i Komórkowej
Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii UG-GUMed
Uniwersytet Gdański
ul. A. Abrahama 58; 80-307 Gdańsk
tel. +48 58 523 6346
E-mail: liberek@biotech.ug.edu.pl

Gdańsk, 31.12.2018

Recenzja osiągnięcia naukowego oraz pozostałego dorobku naukowego Pani dr Pauliny Czaplewskiej w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk biologicznych w dyscyplinie biochemia

Pani dr Paulina Czaplewska ukończyła w 2001 roku Wydział Chemii Uniwersytetu Gdańskiego. Po studiach magisterskich rozpoczęła studia doktorskie zakończone w 2005 roku obroną pracy „Synteza, badania konformacji i agregacji peptydów β -amyloidowych” i uzyskaniem stopnia doktora nauk chemicznych. W tym samym roku dr Czaplewska wyjechała na roczny staż podoktorski w Department of Molecular Medicine University of Texas Health Science Center. Następnie odbyła drugi roczny staż podoktorski w Laboratory of Analytical Chemistry and Biopolymer Structure Analysis w University of Konstanz w Niemczech. Po powrocie do Polski w 2007 została zatrudniona na stanowisku adiunkta w Katedrze Chemii Biomedycznej Wydziału Chemii UG. W 2013 roku przeniosła się na Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii UG-GUMed gdzie została zatrudniona na stanowisku adiunkta w Laboratorium Spektrometrii Mas pełniąc równocześnie funkcję kierownika tego laboratorium.

Ocena osiągnięcia naukowego

Podstawą przedstawionego osiągnięcia naukowego „*Mapowanie oddziaływań ludzkiej cystatyny C z biologicznie aktywnymi ligandami*” jest cykl dziesięciu publikacji pochodzących z lat 2009-2018. Prace przedstawione przez dr Czaplewską jako wchodzące w skład osiągnięcia naukowego są wieloautorskie. Zostały one opublikowane w specjalistycznych czasopismach naukowych (Journal of Molecular Recognition - 5 prac, Amino Acids- 3 prace, Journal of Proteomics oraz Journal of Medicinal Chemistry).

Cystatyna C jest niewielkim białkiem będącym inhibitorem proteaz cysteinowych. Oprócz regulacji aktywności tych proteaz cystatyna C może potencjalnie pełnić inne funkcje poprzez oddziaływanie ze specyficznymi białkami czy też peptydami. W przedstawionych pracach habilitantka analizuje oddziaływanie pomiędzy cystatyną C a peptydem beta amyloidowym ($A\beta$), białkiem amyloidowym A oraz przeciwciałami monoklonalnymi anty cystatyna C. Główne zamierzenie badawcze to zdefiniowanie regionów, zarówno w cystatynie C jak i białkach z nią oddziałujących, odpowiedzialnych za interakcje. W serii czterech prac habilitantka analizuje oddziaływanie cystatyny C z czterema przeciwciałami monoklonalnymi. W pracach tych miejsca oddziaływania były wyznaczane zarówno techniką wycinania i ekstrakcji epitopu połączonej ze spektrometrią mas jak i analizą wpływu oddziaływania pomiędzy białkami na tempo wymiany wodoru deuter w odpowiednich regionach oddziałujących białek. W pracach analizowano również wpływ badanych przeciwciał na dimeryzację cystatyny C. Tego typu informacje są istotne gdyż mutacja w genie kodującym cystatynę C prowadzi do agregacji cystatyny C, co powoduje stosunkowo rzadką chorobę genetyczną, angiopatię mózgową typu islandzkiego. Analiza wpływu specyficznych monoklonalnych przeciwciał na proces dimeryzacji i w konsekwencji agregacji cystatyny C ma więc potencjalne praktyczne znaczenie dla terapii.

W serii trzech prac habilitantka analizowała oddziaływanie cystatyny C z surowiczym białkiem amyloidu A. Białko to jest odpowiedzialne za odkładanie się nierozpuszczalnych fibryli amyloidowych charakterystycznych dla reumatoidalnego zapalenia stawów. Upřednio pokazano, że oddziaływanie pomiędzy tymi białkami prowadzi do zahamowania zdolności białka amyloidu A do indukcji cytokin prozapalnych. Stosując chromatografię powinowactwa połączonej z trawieniem proteolitycznym oraz spektrometrię mas habilitantka pokazała, że za oddziaływanie odpowiadają części C-terminalne obu białek.

Dwie prace wchodzące w skład osiągnięcia naukowego poświęcone są oddziaływaniu cystatyny C z peptydem beta amyloidowym ($A\beta$). Choroba Alzheimera związana jest z agregacją tego peptydu. W złogach amyloidowych oprócz peptydu $A\beta$ identyfikowane są inne białka ulegające koagregacji. Jednym z tych białek jest cystatyna C. Stąd zainteresowanie habilitantki oddziaływaniem pomiędzy cystatyną C a peptydem $A\beta$. Stosując techniki wycinania i ekstrakcji epitopu oraz ekstrakcji epitopu połączonej z analizą spektrometrii mas habilitantka pokazała, że za oddziaływanie pomiędzy cystatyną C a peptydem $A\beta$ odpowiada region znajdujący się w centralnej części peptydu $A\beta$ obejmujący reszty 17-28 oraz region C-terminalny cystatyny C. W pracy również pokazano, że peptyd (reszty 101-117), odpowiadający miejscu oddziaływania w cystatynie, *in vitro* hamuje agregację peptydu $A\beta$ co potencjalnie

stwarza możliwość wykorzystania tego peptydu lub jego pochodnych jako inhibitorów agregacji peptydu A β .

W naukach biologicznych wkład autorów w powstanie prac jest w sposób zwyczajowy określony poprzez odpowiednie podanie kolejności nazwisk autorów. W dziewięciu spośród dziesięciu przedstawionych publikacji habilitantka jest ostatnim oraz korespondującym autorem. W dziesiątej pracy habilitantka występuje na pierwszym miejscu listy autorów. Taki układ autorów jednoznacznie pokazuje, że wkład habilitantki w powstanie tych prac był bardzo duży. Do dokumentacji habilitacyjnej zostały także dołączone odpowiednie oświadczenia współautorów. Z obowiązku recenzenta chciałbym zaznaczyć, że opisując w dostarczonych materiałach prace habilitantka powinna wskazać, że w jednej z nich (praca nr 3; Prądyńska i wsp. (2016) *Amino Acids* 48, 2809-2820) nie tylko habilitantka ale również prof. Zubarev jest autorem korespondującym. Z kolei w pracy nr 10; Juszczyk i wsp. (2009) *J. Med. Chem.* 52, 2420-2428 należałoby w opisie zaznaczyć, że w pracy tej jest dwóch równorzędnych pierwszych autorów (habilitantka oraz dr Gabriela Paraschiv). W konsekwencji deklarowany przez habilitantkę 50% indywidualny wkład pracy (Załącznik nr 4 oraz Załącznik nr 5) w powstanie publikacji należy uznać za zawyżony. Co ciekawe w Załącznikach 2 oraz 3 ten deklarowany udział dla tej samej publikacji wynosi 40%.

Prace przedstawione jako osiągnięcie naukowe są spójne tematycznie. Habilitantka wykorzystując techniki spektrometrii mas w połączeniu z innymi technikami biochemicznymi konsekwentnie analizuje w nich oddziaływania cystatyny C z wybranymi białkami i peptydami. W opinii recenzenta przedstawione prace stanowią osiągnięciem naukowe w rozumieniu Ustawy.

Ocena pozostałego dorobku naukowym

Poza pracami wchodzącymi w skład osiągnięcia naukowego, po obronie doktoratu, habilitantka opublikowała 12 innych publikacji. Prace te zostały opublikowane w takich czasopismach jak: *Journal of Molecular Recognition* (2 prace), *Polyhedron* (2 prace), *Journal of Proteome Research*, *Scientific Reports*, *Frontiers in Molecular Neuroscience*, *Acta Biochimica Polonica*, *Biopolymers*, *Journal of Peptide Science*, *Journal of Structural Biology* oraz *FEBS Letters*. Są one wieloautorskie. Nazwisko habilitantki w większości prac znajduje się w środku listy autorów, w jednej z nich habilitantka jest pierwszym autorem. Deklarowany przez habilitantkę wkład pracy w powstanie tych publikacji zawiera się w przedziale 5-65%. W pracach tych habilitantka wniosła wkład czy to poprzez syntezę i oczyszczaniu peptydów, czy

też przygotowywanie i analizę wyników do publikacji, czy też badania z wykorzystaniem metod spektroskopii mas. Prace te są dość zróżnicowane tematycznie i obejmują takie tematy jak analiza konformacyjna wariantów peptydu A β , analiza wpływu mutacji na stabilność oraz proces dimeryzacji cystatyny C, analiza proteomu płynu folikularnego, analiza wiązania jonów miedzi do wybranych białek czy też charakterystyka wybranych przeciwciał oraz charakterystyka nowych dimerycznych cyklicznych peptydów zawierających motyw Arg-Gly-Asp. Dorobek naukowy nie wchodzący w skład osiągnięcia naukowego recenzent uznaje za dobry.

Całościowy dorobek publikacyjny dr Pauliny Czaplewskiej, pochodzący zarówno z okresu przed jak i po doktoracie jest dobry. Publikuje ona w czasopismach o średniej oraz dobrej renomie naukowej. Jej prace były cytowane 292 razy (bez autocytowań)(Web of Science; 3.12.2018) co świadczy o zainteresowaniu środowiska naukowego wynikami habilitantki. Indeks Hirscha habilitantki wynosi 11. Sumaryczny współczynnik oddziaływania czasopism w których publikowała habilitantka wynosi 86. Wskaźniki bibliometryczne opisujące dorobek publikacyjny recenzent uznaje za dobre, adekwatne do etapu kariery osoby ubiegającej się o stopień doktora habilitowanego.

Dr Paulina Czaplewska dwukrotnie uzyskała granty zewnętrzne na finansowanie swoich badań naukowych. W 2009 uzyskała grant MNiSW natomiast w 2012 została beneficjentką programu Sonata Bis Narodowego Centrum Nauki. Zdolność do pozyskiwania środków finansowych na badania jest niezwykle istotna i powinna charakteryzować samodzielnego badacza.

Należy również zauważyć, że habilitantka wygłaszała wystąpienia ustne jak i prezentowała postery na szeregu konferencji naukowych zarówno polskich jak i międzynarodowych. Za prowadzone badania dr Czaplewska została wyróżniana zespołową nagrodą Ministra Edukacji Narodowej (2005) oraz Nagrodą Rektora UG (2009).

Opinia o dorobku dydaktycznym i organizacyjnym

Dr Paulina Czaplewska z racji zatrudnienia na etacie adiunkta w Uniwersytecie Gdańskim, w szczególności w czasie zatrudnienia na Wydziale Chemii, była zaangażowana w prowadzenie zajęć dydaktycznych. Przygotowała wykład monograficzny "Wybrane zagadnienia chemii peptydów" oraz realizowała zajęcia laboratoryjne z chemii organicznej oraz chemii analitycznej.

Była opiekunem 8 prac magisterskich oraz 13 prac licencjackich. Dr Czaplewska pełniła również funkcję promotora pomocniczego w jednym zakończonym przewodzie doktorskim oraz aktualnie pełni tę funkcję w trzech otwartych przewodach doktorskich.

Dr Czaplewska doskonali swój warsztat badawczy poprzez uczestnictwo w licznych kursach i zajęciach typu workshop dotyczących spektrometrii mas, metod proteomicznych oraz poświęconych doskonaleniu kompetencji dydaktycznych czy też kompetencji kierownika laboratorium pomiarowego. W ramach projektu MOBI4Health dr Czaplewska czterokrotnie organizowała warsztaty spektrometrii mas oraz warsztaty proteomiczne. Dr Czaplewska od pięciu lat pełni funkcję kierownika Laboratorium Spektrometrii Mas na Międzyuczelnianym Wydziale Biotechnologii. Całość działalności dydaktycznej i organizacyjnej oceniam pozytywnie.

Wniosek końcowy

Pozytywnie oceniam zarówno osiągnięcie naukowe jak i dorobek naukowy nie wchodzący w jego zakres przedstawiony przez dr Paulinę Czaplewską. W moim przekonaniu spełniają one warunki określone w art. 16 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r (z późniejszymi zmianami) o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki i w pełni uzasadniają one nadanie Pani dr Paulinie Czaplewskiej stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk biologicznych w dyscyplinie biochemia.



