

Prof. dr hab. Monika Wujec
Katedra i Zakład Chemii Organicznej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Lublin, 8.01.2025 r.

Recenzja

osiągnięć naukowych monotematycznego cyklu 12 publikacji pod wspólnym tytułem „*Projektowanie, synteza i badanie aktywności peptydowych inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego BTLA/HVEM oraz PD-1/PD-L1*” oraz całokształtu dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego **dr. n. chemicznych Marty Marceliny Spodziei** w związku z ubieganiem się o uzyskanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych, dyscyplinie nauki chemiczne.

Charakterystyka ogólna

Dr Marta Spodzieja ukończyła studia na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego w 2007 roku uzyskując tytuł magistra. W październiku 2007 rozpoczęła studia doktoranckie w Katedrze Chemii Organicznej (obecnie Katedra Chemii Biomedycznej) Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego. Pracę doktorską obroniła w lutym 2012 roku, uzyskując stopień naukowy doktora nauk chemicznych w dziedzinie chemii. W tym samym roku podjęła pracę początkowo na stanowisku starszego referenta technicznego a następnie specjalisty i asystenta w Katedrze Chemii Biomedycznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego. Od 2016 roku jest zatrudniona na stanowisku adiunkta.

W roku 2009 odbyła dwutygodniową wizytę naukową na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego, podczas której współpracowała z prof. Piotrem Stefanowiczem.

W okresie styczeń-kwiecień 2010 roku odbyła trzymiesięczny staż naukowy u prof. Michaela Przybylskiego (University of Konstanz, Department of Chemistry, Laboratory of Analytical Chemistry and Biopolymer Structure Analysis). W latach 2013-2016 pracowała na stanowisku typu post doc w polsko-szwajcarskim projekcie badawczym pt. „Projektowanie inhibitorów białka BTLA jako nowych leków przeciwko czerniakowi”.

W latach 2018–2024 odbyła liczne wizyty naukowe na Gdańskim Uniwersytecie Medycznym, gdzie współpracowała z dr hab. Anną Wardowską z Katedra i Zakład Fizjopatologii Wydziału Lekarskiego.

Dr Spodzieja była wykonawcą w dwóch projektach kierowanych przez prof. Elżbietę Jagusztyn-Krynicką z Instytutu Mikrobiologii Wydziału Biologii Uniwersytetu Warszawskiego. Efektem każdej współpracy były prezentacje na konferencjach naukowych oraz publikacje w prestiżowych czasopismach.

W 2019 roku Habilitantka nawiązała współpracę z prof. Peterem Stainbergerem oraz dr Claire Battin z Medical University of Vienna, Institute of Immunology, Division of Immune Receptors and T cell Activation czego efektem było powierzenie jej funkcji promotora pomocniczego w dwóch przewodach doktorskich.

Ocena dorobku naukowo-badawczego

Działalność naukowa dr. Marty Spodziei obejmuje okres od roku 2008 do chwili obecnej. W Jej dorobku naukowym znajduje się łącznie 31 prac, w tym 30 po uzyskaniu stopnia doktora, o sumarycznym współczynniku oddziaływania $IF = 135,5$ (2625 punktów MNiSW). Liczba cytowań dla wszystkich prac wynosi 251 (wg. Web of Science), bez autocytowań 195 a indeks Hirscha = 9 (Web of Science). Na ogólny dorobek naukowy Habilitantki składa się również współautorstwo 5 prac oryginalnych bez IF, 68 komunikatów, prezentowanych w formie prezentacji ustnych (3) oraz posterów (65) na konferencjach naukowych krajowych i zagranicznych.

Na szczególną uwagę zasługuje fakt, iż Habilitantka była dwukrotnie kierownikiem grantu zewnętrznego i wykonawcą w siedmiu projektach zewnętrznych. Ponadto, była także kierownikiem pięciu projektów wewnętrznych finansowanych ze środków Uniwersytetu Gdańskiego.

Ocena osiągnięcia naukowego (określonego w art. 221 ust. 5 ustawy z dnia 20 lica 2018rr. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2018 r. poz.1668 ze zm)

Na osiągnięcie naukowe pt. „Projektowanie, synteza i badanie aktywności peptydowych inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego BTLA/HVEM oraz PD-1/PD-L1” składają się wyniki badań Habilitantki opisane w cyklu 12 publikacji powiązanych tematycznie H1-H12 z lat 2017–2024 o sumarycznym współczynniku oddziaływania $IF = 64,2$ (1340 punktów MNiSW). Dwie z nich to prace przeglądowe. Dr Spodzieja jest pierwszym autorem w dwóch pracach, ostatnim i korespondencyjnym autorem w ośmiu pracach stanowiących podstawę habilitacji.

Na podstawie dostarczonych oświadczeń można stwierdzić, iż jest ona autorem/współautorem koncepcji ośmiu prac.

Immunoterapia jest uznawana za jedną z bardziej obiecujących metod leczenia różnych chorób. Po raz pierwszy pojawiła się w latach 60. XX wieku, jednak nie odniosła oczekiwanych sukcesów. W miarę odkrywania nowej wiedzy w dziedzinie immunologii, pojawiły się doniesienia

na temat możliwości wykorzystania układu immunologicznego do walki z rakiem. Pomimo obiecujących początkowych wyników, immunoterapia nowotworów a nie odniosła jednak dużego sukcesu terapeutycznego. Poszukując przyczyn tego zjawiska stwierdzono, że może być za to odpowiedzialne istnienie inhibujących dróg sygnałowych, będących częścią złożonego systemu regulującego system odpornościowy. Udowodniono, że białka receptorowe BTLA (B- and T-lymphocyte attenuator), PD-1 (Programmed cell death protein 1) oraz CTLA-4 (Cytotoxic T-lymphocyte protein antigen 4) są zaangażowane w negatywną regulację odpowiedzi immunologicznej u pacjentów z nowotworami i mogą być celami molekularnymi w immunoterapii. Blokowanie receptorów inhibitorowych w celach terapeutycznych jest uznawane za obiecujące podejście w terapii nowotworów. W ten nurt badawczy wpisuje się cykl publikacji przedstawiony jako osiągnięcie naukowe.

Celem badań, stanowiących osiągnięcie naukowe, jak pisze Habilitantka, było zaprojektowanie, synteza oraz charakterystyka peptydów – potencjalnych inhibitorów wiązania się białek BTLA/HVEM oraz PD-1/PD-L1.

Do zaprojektowania inhibitorów wiązania się białek BTLA/HVEM wykorzystano strukturę krystaliczną kompleksów BTLA/HVEM oraz HVEM/gD.

Pierwszy etap pracy obejmował projektowanie i syntezę peptydów na podstawie sekwencji aminokwasowej białka HVEM, których celem molekularnym jest białko BTLA.

Wyniki eksperymentów uzyskanych z dynamiki molekularnej wykazały, że fragment białka HVEM obejmujący reszty aminokwasowe 23-39 tworzy stabilny kompleks z białkiem BTLA. Dane te pozwoliły na zaprojektowanie i otrzymanie peptydu odpowiadającego tej sekwencji aminokwasowej. Oddziaływanie peptydu HVEM(23-39) z białkiem BTLA zostało potwierdzone przy użyciu chromatografii powinowactwa. Przeprowadzono także testy immunoenzymatyczne, które wykazały, że peptyd ten hamuje tworzenie kompleksu BTLA/HVEM. Z kolei peptyd kontrolny HVEM(23-39)SCR, zawierający te same reszty aminokwasowe, lecz ułożone w losowej kolejności, nie wykazał takich właściwości. W kolejnym etapie badań, aby zidentyfikować kluczowe reszty aminokwasowe dla oddziaływania peptydu HVEM(23-39) z białkiem BTLA, przeprowadzono syntezę jego skanu alaninowego, zastępując kolejno każdą resztę aminokwasową w peptydzie resztą alaniny. Większość uzyskanych analogów wykazywała zdolność wiązania z białkiem BTLA, co potwierdzono za pomocą chromatografii powinowactwa, oraz podobny potencjał hamujący do peptydu HVEM(23-39) w testach ELISA. Wyjątek stanowiły dwa analogi, w których resztę alaniny wprowadzono zamiast cysteiny w pozycji 29 lub 37. Celem stwierdzenia jaka jest rola cysteiny w oddziaływaniu z BTLA i hamowaniu wiązania białek BTLA i HVEM, zsyntetyzowano kilka dodatkowych analogów peptydu HVEM(23-39).

Wyniki testów ELISA potwierdziły, że cysteina odgrywa kluczową rolę w nadawaniu właściwości hamujących tym związkom. Kolejnym krokiem było zbadanie wpływu wybranych aminokwasów: cysteiny, metioniny oraz dimeru cysteiny (cystyny), na hamowanie wiązania białek BTLA i HVEM. Stwierdzono, że cysteina z wolną grupą sulfhydrylową częściowo zapobiega tworzeniu kompleksu białkowego. Z kolei metionina i cystyna, które nie posiadają wolnych grup -SH, nie wykazywały takich właściwości.

Następnie badano potencjał hamujący otrzymanych związków względem kompleksu BTLA/HVEM na liniach komórkowych, z potwierdzoną wcześniej ekspresją białka BTLA. Do badań Habilitantka wybrała kolejno: HVEM(23-39), HVEM(23-39)(C29-C37) – peptyd z wewnątrzcząsteczkowym wiązaniem disulfidowym, HVEM(23-39)SCR oraz aminokwasy: cysteinę, metioninę oraz cystynę. W przeciwieństwie do wyników otrzymanych z testów ELISA, peptyd HVEM(23-39) nie blokował wiązania się BTLA i HVEM. Inne badane związki również nie hamowały tworzenia kompleksu, tylko cysteina wykazała potencjał inhibicyjny.

Dalsze badania dr Spodzieja prowadziła dla fragmentu białka HVEM składającego się z reszt aminokwasowych 14-39 i posiadającego dwa mostki disulfidowe w pozycjach 16-29 oraz 19-37, które występują również w natywnym białku HVEM. Odziaływanie peptydu HVEM(14-39)(C16-C29,C19-C37) z białkiem BTLA potwierdziła przy wykorzystaniu chromatografii powinowactwa oraz plazmonowego rezonansu powierzchniowego. Stwierdziła, że badany peptyd wiąże się silniej z BTLA niż białko HVEM.

W kolejnym etapie Kandydatka otrzymała: (i) peptydy różniące się pozycją mostków: HVEM(14-39)(C16-C19,C29-C37) oraz HVEM(14-39)(C16-C37,C19-C29), (ii) peptydy z pojedynczym mostkiem disulfidowym: HVEM(14-39)(C16-C29) oraz HVEM(14-39)(C19-C37) oraz (iii) peptyd liniowy HVEM(14-39)(C16,19,29,37S), w którym reszty cysteiny wymieniła na reszty seryny celem sprawdzenia wpływu pozycji i ilości mostków disulfidowych w peptydzie na hamowanie wiązania się białek BTLA i HVEM. Związki z dwoma mostkami disulfidowymi blokowały wiązanie się białek, ale efekt ten jest dużo słabszy, niż ten obserwowany dla peptydu HVEM(14-39)(C16-C29,C19-C37). Peptydy z pojedynczym mostkiem nie wykazywały właściwości hamujących. Dla otrzymanego peptydu HVEM(14-39)(C16-C29,C19-C37) określona została również struktura trzeciorzędowa, przy wykorzystaniu techniki magnetycznego rezonansu jądrowego. Badania te wykazały, że struktura badanego peptydu różni się ona od tej, jaką posiada dany fragment w białku HVEM, pomimo obecności dwóch mostków disulfidowych. Najbardziej zbliżoną konformację do odpowiedniego fragmentu białka HVEM wykazywały reszty aminokwasowe znajdujące się

w pozycjach 32-36, które oddziałują z fragmentem 118-128 w białku BTLA. Badania dynamiki molekularnej potwierdziły oddziaływanie peptydu z białkiem BTLA i wykazały, że wiąże się on w tym samym miejscu co białko HVEM. Peptyd HVEM(14-39)(C16-C29,C19-C37) przekazano do dalszych badań, w których poddano ocenie jego wpływ na limfocyty T pochodzące od zdrowych dawców oraz od pacjentów z czerniakiem.

W kolejnym etapie pracy jako cel molekularny Habilitantka wybrała białko HVEM, a potencjalne inhibitory wiązania się białek BTLA/HVEM, zaprojektowała na podstawie struktury i sekwencji aminokwasowej białka BTLA.

Stwierdziła, że oddziaływanie z białkiem HVEM obejmuje dwa kluczowe fragmenty białka BTLA: 35-43 oraz 118-128. W celu analizy tych interakcji wykorzystano model MM/GBSA oparty na dynamice molekularnej, który pozwolił określić wkład energetyczny reszt aminokwasowych w wiązanie białek. Na podstawie uzyskanych danych zaprojektowano 14 peptydów celujących w HVEM, obejmujących: a) krótkie peptydy z N-końca BTLA, b) dłuższe sekwencje z N-końca BTLA zawierające mostki disulfidowe, c) fragmenty C-końcowe BTLA.

Na podstawie przeprowadzonych testów ELISA dr Spodzieja stwierdziła, że krótkie peptydy wykazały właściwości hamujące jedynie dla BTLA(35-43), natomiast długie peptydy z mostkami disulfidowymi były bardziej skuteczne, szczególnie BTLA(33-64)C58Abu, który naśladuje strukturę natywnego białka a także, że końcowe fragmenty BTLA(118-128) i BTLA(111-131) również wykazały zdolność do blokowania kompleksu BTLA/HVEM. Peptydy zawierające strukturę β -spinki, charakterystyczną dla BTLA, okazały się kluczowe dla skutecznego hamowania wiązania białek.

W ramach współpracy z prof. Peterem Steinbergerem z Uniwersytetu Medycznego w Wiedniu przeprowadzono ocenę właściwości hamujących zaprojektowanych związków za pomocą testów komórkowych. Przed eksperymentami sprawdzono cytotoksyczność związków oraz ich stabilność w pożywce hodowlanej. Jeden peptyd został wykluczony z badań z uwagi na cytotoksyczność. Hamowanie kompleksu BTLA/HVEM badano na dwóch liniach komórkowych: J-NF- κ B::eGFP-HVEM – reporterowe komórki z ekspresją HVEM, skonstruowane na linii Jurkat E6.1 (pochodzącej od pacjenta z białaczką) oraz TCS-BTLA – komórki T stymulatorowe z ekspresją BTLA, bazujące na mysiej linii BW5147.

Komórki reporterowe posiadały element odpowiedzi NF- κ B, który po aktywacji powoduje ekspresję zielonego białka fluorescencyjnego (eGFP). Po utworzeniu kompleksu BTLA/HVEM aktywacja NF- κ B wzrastała, a hamowanie kompleksu obniżało ten efekt.

JK

Dwa peptydy, BTLA(35-43) i BTLA(33-64)C58Abu, wykazały zależne od stężenia właściwości hamujące, redukując poziom aktywacji NF- κ B. Pozostałe związki nie wykazywały takiego efektu lub nie był on zależny od stężenia.

Przy użyciu techniki SPR określono stałe dysocjacji dla białka HVEM oraz dwóch peptydów o najsilniejszych właściwościach hamujących. Wyniki były bardzo zbliżone: 1,50 μ M dla BTLA(35-43) i 1,49 μ M dla BTLA(33-64)C58Abu, co sugeruje, że wydłużenie sekwencji i wprowadzenie mostka disulfidowego nie poprawiło właściwości hamujących peptydu BTLA(33-64)C58Abu. Jednak peptyd ten charakteryzuje się większą stabilnością w osoczu, co zwiększa jego potencjał badawczy i terapeutyczny.

Żaden z peptydów nie wykazywał cytotoksyczności wobec jednojądrzastych komórek krwi obwodowej (PBMC), co potwierdza ich bezpieczeństwo biologiczne. Struktura trzeciorzędowa BTLA(33-64)C58Abu została określona techniką NMR, ukazując podobieństwa przestrzenne do fragmentu białka BTLA w obszarze reszt S44-D52 oraz kluczowych reszt R42 i Q43. Brakowało jednak podobieństw w ułożeniu przestrzennym reszt Q37 i Y39.

Dalsze badania skupiają się na ocenie wpływu peptydów na limfocyty T pobrane od osób zdrowych oraz pacjentów z chorobami nowotworowymi i autoimmunologicznymi. Prace te są realizowane we współpracy z dr hab. Anną Wardowską w ramach projektu OPUS 22.

Kolejnym etapem pracy eksperymentalnej dr Marty Spodziei były badania nad peptydami zaprojektowanymi na podstawie struktury i sekwencji aminokwasowej N-końcowego fragmentu białka gD, których celem molekularnym jest białko HVEM. Analiza MM/GBSA dla kompleksu HVEM/gD pozwoliła zidentyfikować kluczowe reszty w sekwencji aminokwasowej białka gD: M11, A12, P14, N15, V24, Q27, L28, T29, P31, P32, R35. Na podstawie tych danych oraz struktury krystalicznej kompleksu HVEM/gD zaprojektowano 15 peptydów opartych na N-końcowym fragmencie glikoproteiny D. W niektórych peptydach wprowadzono mostki disulfidowe w celu stabilizacji struktury β -spinki.

Oddziaływanie peptydów z HVEM badano za pomocą SPR i chromatografii powinowactwa. Cztery z otrzymanych peptydów charakteryzowały się silnym wiązaniem do białka HVEM. Pozostałe związki miały powinowactwo słabsze.

W testach ELISA oceniano zdolność peptydów do hamowania kompleksu BTLA/HVEM. Najlepsze właściwości hamujące wykazano dla peptydów gD(1-36)(K10C-T29C) i gD(1-36)(K10C-D30C), natomiast słabszy efekt zaobserwowano dla peptydów gD(1-38)(L4C-R36C), gD(1-38)(L4C-V37C) i gD(1-36)(A12C-L25C).

Podobnie jak w przypadku wcześniej otrzymanych związków oceniono zdolność peptydów do blokowania wiązania się białek BTLA/HVEM przy wykorzystaniu testów komórkowych.

JW

Wszystkie peptydy z wyjątkiem gD(7-15) wykazywały pewne właściwości inhibicyjne względem kompleksu BTLA/HVEM. Związki gD(1-36)(K10C-D30C) oraz gD(1-36)(K10C-T29C) najlepiej hamowały wiązanie się białek BTLA i HVEM. Potencjał inhibicyjny obserwowano również dla peptydów gD(1-36)(A12C-L25C), gD(1-38)(L4C-R36C) oraz gD(1-38)(L4C-V37C), ale był on zdecydowanie słabszy.

Peptyd gD(1-36)(K10C-D30C), wykazujący najlepsze właściwości blokowania wiązania białek BTLA i HVEM, został poddany analizie struktury trzeciorzędowej za pomocą NMR. Wyniki pokazały różnice w konformacji w porównaniu do *N*-końcowego fragmentu białka gD w kompleksie HVEM/gD. Dokowanie molekularne z użyciem pola siłowego UNRES wykazało, że peptyd wiąże się z domeną CRD1 HVEM w miejscu oddziaływania białka BTLA, zmieniając swoją konformację na bardziej podobną do fragmentu białka gD w kompleksie HVEM/gD. Badano stabilność peptydów w osoczu oraz ich wpływ na komórki PBMC. Wybrane peptydy nie wykazywały cytotoksyczności, a niektóre wręcz stymulowały proliferację komórek. Peptydy były stabilne w osoczu, ale wiązały się z jego składnikami, w tym z albuminą, co potwierdzono chromatografią powinowactwa. Cztery peptydy wybrano do dalszych badań nad ich wpływem na limfocyty T izolowane od zdrowych osób i pacjentów z zaawansowanym czerniakiem.

Badania te zostały przeprowadzone w współpracy z Gdańskim Uniwersytetem Medycznym. W sumie pięć peptydów (gD(1-36)(K10C-T29C), gD(1-36)(K10C-D30C), gD(1-36)(A12C-L25C), gD(1-38)(L4C-V37C) i HVEM(14-39)(C16-C29,C19-C37)) poddano analizie w kontekście aktywacji, proliferacji, apoptozy, powstawania komórek pamięci oraz wydzielania cytokin. Badania wykazały, że peptydy te miały istotny wpływ na aktywację limfocytów T, szczególnie na ekspresję markerów aktywacji (CD25, CD69). Peptyd gD(1-36)(K10C-D30C) zwiększał ekspresję CD25, a HVEM(14-39)(C16-C29,C19-C37) podwyższał poziom obu markerów aktywacji na komórkach CD4⁺ i CD8⁺. Peptydy te również znacząco zwiększały proliferację limfocytów T. Dodatkowo, peptydy wpływały na powstawanie komórek pamięci, apoptozę oraz wydzielanie cytokin (np. IL-1 β i sCD137).

Wyniki wskazują na potencjał immunomodulacyjny peptydów, szczególnie gD(1-36)(K10C-D30C) oraz HVEM(14-39)(C16-C29,C19-C37), w modulowaniu funkcji limfocytów T w odpowiedzi na nowotwór.

Następny etap prac badawczych skupiał się wokół peptydowych inhibitorów wiązania się białek PD-1/PD-L1. Do zaprojektowania inhibitorów wiązania się białek wykorzystano strukturę krystaliczną kompleksu PD-1/PD-L1 (PDB:4ZQK).

Zaprojektowano 13 peptydów, które obejmowały fragmenty wiążące białko PD-1. Do niektórych wprowadzono mostki disulfidowe, aby usztywnić ich strukturę. Oceniono ich siłę wiązania z białkiem PD-L1, uzyskując wartości KD w zakresie 1,52–7,30 μM , przy czym peptyd PD-1(122-138)C123-S137C wykazywał wiązanie porównywalne z białkiem PD-1.

Dalsze badania wykazały, że peptydy PD-1(119-142)C123-S137C i PD-1(122-138)C123-S137C miały zdolność hamowania wiązania PD-1 z PD-L1, z najlepszym wynikiem dla PD-1(122-138)C123-S137C. Związek ten wykazywał najsilniejszy potencjał hamujący w testach komórkowych. Struktura trzeciorzędowa peptydu PD-1(122-138)C123-S137C, określona za pomocą NMR, ujawniła dwie główne konformacje, a wyniki dokowania molekularnego potwierdziły, że peptyd wiąże się z PD-L1 w tym samym miejscu co PD-1.

W kolejnym etapie badań zaprojektowano 15 peptydów bazujących na sekwencji aminokwasowej białka PD-L1, które miały na celu inhibicję wiązania się z białkiem PD-1. Peptydy te zostały zaprojektowane tak samo jak poprzednie na podstawie struktury kompleksu PD-1/PD-L1, koncentrując się na fragmentach białka PD-L1 odpowiedzialnych za interakcję z PD-1. Wyniki z pomiarów SPR wskazały, że peptyd PD-L1(111-127)(Y112C-I126C) najsilniej oddziałuje z PD-1, uzyskując wartość KD równą 2,04 μM . W testach kompetycyjnych i komórkowych peptydy te wykazywały zdolność wypierania białka PD-L1 z kompleksu PD-1/PD-L1, a peptyd PD-L1(111-127)(Y112C-I126C) charakteryzował się najsilniejszym efektem hamującym. Struktura trzeciorzędowa peptydu PD-L1(111-127)(Y112C-I126C) została wyznaczona przy użyciu NMR, jednak wykazała ona brak dobrze zdefiniowanej struktury. Pomimo tego, peptyd ten wiązał się z PD-1 w tym samym miejscu co białko PD-L1, co zostało potwierdzone eksperymentami dynamiki molekularnej.

Podsumowując, Habilitantka zaprojektowała i otrzymała 86 peptydów, 59 - potencjalnych inhibitorów wiązania się białek BTLA/HVEM, których sekwencje aminokwasowe bazowały na fragmentach wiążących białek HVEM, BTLA oraz gD oraz 27 peptydów – potencjalnych inhibitorów wiązania się białek PD-1/PDL1. Wykazała, że sześć z tych pierwszych wiąże się z białkami BTLA lub HVEM i hamuje tworzenie kompleksu BTLA/HVEM. Dwa peptydy spośród otrzymanych inhibitorów wiązania się białek BTLA/HVEM są w stanie wpływać na funkcje limfocytów T takie jak: aktywacja, proliferacja, powstawanie komórek pamięci, apoptoza i wydzielanie cytokin. Obok przeciwciał są to jedyne opisane w literaturze związki, które poprzez hamowanie wiązania się białek BTLA i HVEM, przywracają prawidłowe funkcje limfocytów T. W zakresie inhibitorów wiązania się białek PD-1/PDL1 dr Spodzieja otrzymała dwa peptydy o potencjale hamującym wiążące się z białkami PD-1 lub PD-L1 z wartościami stałych KD zbliżonymi do tej wyznaczonej dla kompleksu PD-1/PD-L1.

Wszystkie peptydy zostały otrzymane w wyniku syntezy na fazie stałej, z wykorzystaniem automatycznego syntezyzatora peptydów.

Prowadzone przez dr Spodzieję badania są niezwykle obszerne. Wymagały znajomości nie tylko metod syntezy organicznej ale także rozległej wiedzy biologicznej.

Jak sądzę była odpowiedzialna za otrzymanie czystych peptydów do dalszych badań. Syntezy peptydów są bardzo pracochłonne i niestety mało wydajne, wymagają wiedzy, cierpliwości i konsekwencji. Jako członek zespołu Habilitantka dała podstawę do kolejnych badań, potrafiła sformułować czy też współformułować koncepcję badań biologicznych i znaleźć osoby kompetentne do ich wykonania.

Poszukiwanie nowych możliwości terapii nowotworów jest wciąż wyzwaniem dla świata nauki. Ogromny postęp w farmakoterapii nowotworów niestety nie przekłada się na obniżenie wskaźnika śmiertelności z ich powodu. Stąd badania prowadzone przez dr Martę Spodzieję są niezwykle istotne i stanowią znaczny wkład w rozwój zarówno chemii medycznej, immunologii i medycyny.

Kolejne osiągnięcie naukowe, niezwiązane z prezentowanym cyklem publikacji, dotyczy badań nad agregacją białek amyloidogennych. Jest to zagadnienie wciąż bardzo aktualne z uwagi na udział agregacji β amyloidu w patogenezie m.in. choroby Alzheimera. Celem prowadzonych przez dr Spodzieję badań było poszukiwanie inhibitorów agregacji białek amyloidogennych, jak również wyjaśnienie mechanizmów związanych z tym procesem. Wyniki badań zostały opisane w dziewięciu publikacjach, których Habilitantka jest współautorem. Część z nich była również podstawą rozprawy doktorskiej Kandydatki.

Dr Marta Spodziejka zajmowała się także badaniami oddziaływania ludzkiej cystatyny C z przeciwciałami. Jednakże ten kierunek badawczy był, jak sądzę, pomysłem innego członka zespołu a Habilitantka była tylko wykonawcą.

Podsumowując, formalny wymóg ustawowy: osiągnięcia naukowe (co najmniej dwa) stanowią znaczny wkład autora w rozwój określonej dyscypliny naukowej, został spełniony.

Ocena aktywności naukowej realizowanej w więcej niż jednej Uczelni

W roku 2009 Habilitantka odbyła dwutygodniową wizytę naukową na Uniwersytecie Wrocławskim, podczas której współpracowała z prof. Piotrem Stefanowiczem (Uniwersytet Wrocławski, Wydział Chemii). Wynikiem tej współpracy jest publikacja w *Journal of Molecular Recognition*. W okresie 11 styczeń 2010 – 9 kwiecień 2010 roku Habilitantka odbyła staż naukowy w grupie prof. Michaela Przybylskiego (Laboratory of Analytical Chemistry and Biopolymer Structure Ana-

lysis, Department of Chemistry, University of Konstanz, Germany) czego wynikiem jest prezentacja ustna na konferencji krajowej oraz dwie prezentacje posterowe na konferencji międzynarodowej. Pozostałe aktywności naukowe poza Uczelnią macierzystą, głównie w formie spotkań dotyczących efektów współpracy, zaowocowały, jak już wcześniej pisałam, publikacjami i licznymi posterami. W mojej ocenie wymóg wykazania aktywności naukowej realizowanej w więcej niż jednej Uczelni można uznać za spełniony.

Ocena dorobku dydaktycznego, organizacyjnego i popularyzatorskiego

Dr Marta Spodzieja prowadziła zajęcia dydaktyczne (wykłady, zajęcia laboratoryjne) dla studentów Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego. Wśród przedmiotów prowadzonych przez Kandydatkę można wymienić: Chemię leków, Chemiczne metody identyfikacji leków, Spektrochemię, Preparatykę i analizę związków naturalnych. Była promotorem 7 prac dyplomowych i 7 prac magisterskich. Pełniła dwukrotnie funkcję promotora pomocniczego prac doktorskich, aktualnie również jest promotorem pomocniczym dwóch kolejnych prac doktorskich.

Kandydatka brała również udział w wydarzeniach popularyzujących naukę jak Piknik Naukowy oraz dwukrotnie w Dniach Otwartych Wydziału Chemii UG.

Do działalności organizacyjnej Dr Marta Spodzieji można zaliczyć udział w organizacji Polskiego Sympozjum Peptydowego w Jastrzębiej Górze oraz konferencji CYSTATINS w Gdańsku.

W latach 2016-2020 była członkiem Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego oraz członkiem komisji ds. nagród i wyróżnień.

Podsumowanie

1. Osiągnięcia naukowe, w tym cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych pt. „***Projektowanie, synteza i badanie aktywności peptydowych inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego BTLA/HVEM oraz PD-1/PD-L1***” opublikowanych w czasopiśmie naukowym lub recenzowanych materiałach z konferencji międzynarodowych, które w roku opublikowania ust.2 pkt 2 lit. B ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce oraz inne osiągnięcia Kandydatki spełniają warunki określone w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ww Ustawy.
2. Kandydatka wykazuje się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej jednostce spełniając warunki określone w art. 219 ust. 1 pkt 3 ww. Ustawy.

3. W związku z powyższym wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauki Chemiczne Uniwersytetu Gdańskiego o dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki chemiczne.

Monika Hujar