



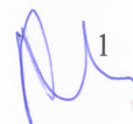
Katedra i Zakład Syntezy i Technologii Chemicznej Środków Leczniczych  
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej  
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Lublin, 15.03.2024

**Recenzja całokształtu dorobku naukowego, osiągnięć wynikających z ustawy oraz działalności dydaktycznej i organizacyjnej dr inż. Wioletty Rut, przygotowana w celu przeprowadzenia postępowania habilitacyjnego**

**1. Dane osobowe oraz rozwój naukowy i zawodowy**

W 2012 r. Pani dr inż. Wioletta Rut uzyskała tytuł inżyniera biotechnologii (specjalność: analiza i oczyszczanie produktów biotechnologicznych, dyplom z wyróżnieniem) nadany przez Wydział Chemiczny Politechniki Rzeszowskiej na podstawie pracy pt. „Oligoeterole z roztworów melaminy w wyższych hydroksymetylowych pochodnych ketonu etylowo-metylowego”, przygotowanej pod kierunkiem dr inż. Doroty Głowacz-Czerwonki. Dalszy przebieg kariery zawodowej Habilitantki miał miejsce w uznanym na arenie krajowej i międzynarodowej zespole badawczym prof. dr hab. Marcina Drąga, co niewątpliwie przyczyniło się do osiągnięcia przez Habilitantkę wysokiej pozycji w nauce. Pod kierunkiem prof. dr hab. Marcina Drąga przygotowała pracę magisterską pt. „Określanie specyficzności substratowej legumainy przy użyciu substratów fluorogenicznych” i w roku 2013 uzyskała tytuł magistra inżyniera biotechnologii (specjalność: biologia molekularna i biokataliza, dyplom z wyróżnieniem) na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej. Zainteresowania naukowe Habilitantki zaowocowały również wyróżnioną rozprawą doktorską pt. „Zastosowanie naturalnych i nienaturalnych aminokwasów w otrzymywaniu aktywnych i specyficznych markerów dla proteaz cysteinowych i treoninowych”, na podstawie której uzyskała w roku 2018 tytuł doktora nauk chemicznych w dyscyplinie Chemia. W latach 2016-2021 Habilitantka pracowała na Politechnice Wrocławskiej jako asystent naukowy, natomiast od października 2021 – jako adiunkt badawczo-dydaktyczny. W lipcu 2022 roku Habilitantka odbyła staż naukowy w Pracowni Neurobiologii Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN w Warszawie, której kierownikiem jest prof. Leszek Kaczmarek. W dorobku Habilitantki brak jest stażu zagranicznego czy choćby długoterminowego stażu krajowego.

 1

## 2. Dorobek naukowy

Łączny współczynnik IF publikacji Pani dr Anny Mrozek-Wilczkiewicz wynosi według bazy JCR 235,561 (zgodnie z rokiem opublikowania), co przekłada się na 4000 punktów MNiSW. Indeks Hirscha według bazy Web of Science wynosi 16 a liczba cytowań bez autocytowań wynosi według tej samej bazy 740. Są to wyróżniające się a nawet imponujące parametry bibliograficzne, biorąc pod uwagę dziesięcioletni staż Habilitantki w nauce. Habilitantka publikuje w wiodących czasopismach ze swojej dziedziny i większość jej prac jest bardzo dobrze cytowana. Uzupełnieniem jej dorobku naukowego jest międzynarodowe zgłoszenie patentowe, którego dokonała wraz z prof. dr hab. Marcinem Drągiem.

Zainteresowania badawcze Habilitantki koncentrują się wokół obrazowania aktywności proteaz, w szczególności proteaz wirusowych. Podkreślić należy, że prowadzone przez Habilitantkę badania mają charakter interdyscyplinarny. Habilitantka z powodzeniem łączy wiedzę z zakresu chemii organicznej (synteza peptydów, inhibitorów i markerów chemicznych), biochemii (kinetyka reakcji enzymatycznych, wizualizacja białek), biologii molekularnej (hodowle komórkowe) oraz mikroskopii konfokalnej. Jest to godne uznania w świetle powszechnego we współczesnej nauce trendu do wysokiej specjalizacji badaczy i świadczy o wielostronnym przygotowaniu warsztatu badawczego Habilitantki do prowadzenia samodzielnych badań naukowych oraz kierowania własnym zespołem badawczym.

Przed obroną rozprawy doktorskiej Habilitantka opublikowała 9 prac, w tym dwie jako pierwszy autor. Brakuje w autoreferacie krótkiego omówienia wyników otrzymanych w tych pracach, co pozwoliłoby łatwiej porównać dorobek Habilitantki przed i po uzyskaniu stopnia doktora. Po obronie pracy doktorskiej Habilitantka opublikowała 6 prac (H1-H6), zgłoszonych jako osiągnięcie habilitacyjne oraz 15 dodatkowych prac (S1-S15).

Tematyka prac badawczych Habilitantki jest nie tylko ciekawa z punktu widzenia poznawczego, ale też bardzo aktualna i mająca wyraźny aspekt aplikacyjny. Proteazy, którymi zajmuje się Habilitantka to ważne cele molekularne, m.in. w chorobach nowotworowych i wirusowych, w tym w zwalczaniu koronawirusa SARS-CoV-2. Ponadto, opracowanie selektywnych narzędzi chemicznych wobec proteaz pozwala na szybką diagnostykę, co jest istotne zwłaszcza w przebiegu chorób wirusowych. Habilitantka przedstawiła te zagadnienia w dość krótkim, ale treściwym wstępie do autoreferatu.

Podkreślenia warty jest fakt, że Habilitantka ma znaczące doświadczenie jako wykonawca i kierownik projektów badawczych. Była kierownikiem i wykonawcą grantu Preludium, a

obecnie jest kierownikiem grantu Sonata i grantu Opus. Ponadto była głównym wykonawcą lub wykonawcą grantów Opus, FOCUS i TEAM, kierowanych przez prof. dr hab. Marcina Drąga oraz kierownikiem i wykonawcą trzech projektów wewnętrznych finansowanych przez Wydział Chemiczny Politechniki Wrocławskiej. Ta część dorobku naukowego Habilitantki jest imponująca i świadczy o doskonałym jej przygotowaniu do pozyskiwania finansowania projektów badawczych.

Badania Habilitantki prowadzone są w szerokiej współpracy krajowej i zagranicznej, co częściowo rekompensuje brak długoterminowego stażu zagranicznego. Godnym uznania jest fakt, że Habilitantka udokumentowała swoje współprace oraz kierowanie najważniejszymi grantami w formie odrębnego załącznika.

Kolejnym sukcesem naukowym Habilitantki jest znacząca liczba doniesień konferencyjnych, obejmujących także wystąpienia ustne, w tym trzy wykłady na zaproszenie.

Za swoją działalność naukową Habilitantka była wielokrotnie nagradzana. W roku 2022 otrzymała nagrodę im. prof. Binieckiego za opracowanie narzędzi chemicznych do projektowania leków, przyznaną podczas konferencji ACCORD 2022 Interdisciplinary Conference on Drug Sciences w Warszawie. W roku 2021 przyznano jej Stypendium Ministra Edukacji i Nauki dla wybitnych młodych naukowców, co w połączeniu z otrzymaniem przez nią w roku 2019 Stypendium Start Fundacji na rzecz Nauki Polskiej, czyni ją uhonorowaną najważniejszymi w Polsce nagrodami naukowymi dla młodych badaczy. W 2020 roku Habilitantka otrzymała odznaczenie państwowe za działalność na rzecz zwalczania epidemii SARS-CoV-2 - Srebrny Krzyż Zasługi za zasługi w działalności na rzecz zwalczania zagrożeń biologicznych oraz w działalności naukowo-badawczej. Ponadto przed obroną pracy doktorskiej, w roku 2017, otrzymała stypendium 17 edycji programu L'Oréal Polska Dla Kobiet i Nauki we współpracy z Polskim Komitetem ds. UNESCO, Ministerstwem Nauki i Szkolnictwa Wyższego i Polską Akademią Nauk. W trakcie swojej kariery naukowej była też wielokrotnie wyróżniana Nagrodami JM Rektora Politechniki Wrocławskiej. Warto podkreślić, że liczba nagród i stypendiów naukowych uzyskanych przez Habilitantkę z powodzeniem wystarczyłaby dla kilku osób i ten aspekt jej dorobku zasługuje na wyróżnienie i uznanie.

W autoreferacie zabrakło mi jasno wydzielonych sekcji, które zwykle pojawiają się w tego typu opracowaniach: celu pracy, celów szczegółowych, najważniejszych osiągnięć badawczych oraz planów naukowych na przyszłość. Informacje te zawarte są w autoreferacie w formie rozproszonej. Rozumiem też, że plany badawcze to realizacja grantów Sonata i Opus, którymi Habilitantka kieruje.



3

### 3. Dorobek naukowy stanowiący podstawę osiągnięcia


Pani dr inż. Wioletta Rut przedstawiła osiągnięcie naukowe pt. „Obrazowanie aktywności proteaz wirusowych za pomocą selektywnych narzędzi chemicznych”, na które składa się autoreferat i 6 prac oryginalnych o łącznym współczynniku wpływu 50,419 (950 punktów MNiSW). Godnym uwagi jest fakt, że prace wchodzące w skład osiągnięcia były cytowane aż 443 razy.

Tematyka prezentowanego osiągnięcia naukowego jest ważna i aktualna a prezentowane w nim rozwiązania są oryginalne i nowatorskie. Część autoreferatu przedstawiająca osiągnięcie naukowe składa się z czterech rozdziałów wstępu oraz opisu badań własnych. W części wstępnej Habilitantka przedstawiła podstawowe informacje na temat proteaz, ich funkcji biologicznej i znaczenia w medycynie. W kolejnym rozdziale Habilitantka omówiła proteazy wirusowe mające istotne znaczenie z medycznego punktu widzenia, a więc kodowane w genomie retrowirusów, flawiwirusów, koronawirusów i herpeswirusów. W trzecim rozdziale części wstępnej Habilitantka skupia się na markerach chemicznych dla proteaz i przytacza ich podział na dwie główne klasy: markery chemiczne działające jak inhibitory oraz markery chemiczne działające jak substraty. W ostatniej części wstępu omówione jest obrazowanie aktywności proteaz za pomocą markerów chemicznych.

Część autoreferatu zawierająca przedstawione w publikacjach H1-H6 wyniki badań została podzielona na dwie części: część pierwsza dotyczy enzymów deubikwitynujących i obejmuje publikacje H3 i H6, natomiast druga część skupia się na proteazach wirusowych i obejmuje publikacje H1, H2, H4 i H5.

Autoreferat napisany jest w sposób klarowny, zwięzły i bardzo przejrzysty. Habilitantka ma zdolność przedstawiania skomplikowanych zagadnień w jasny i logiczny sposób. Autoreferat jest też doskonale zilustrowany – na podkreślenie zasługuje fakt dopasowania rysunków z anglojęzycznych publikacji do autoreferatu w języku polskim. Ponadto uznanie moje budzi dbałość o precyzyjne określenie, które badania Habilitantka wykonała sama, które we współpracy z doktorantem, a które wykonano w zespole prof. dr hab. Marcina Dąga.

W publikacji H3, opublikowanej w uznanym czasopiśmie Chemical Science, Habilitantka przedstawiła wyniki badań dotyczących opracowania selektywnych narzędzi chemicznych umożliwiających monitorowanie aktywności enzymów deubikwitynujących, natomiast w publikacji H6, opublikowanej w Methods in Molecular Biology, opisała oparty na badaniach z pracy H3 szczegółowy protokół projektowania i syntezy selektywnych narzędzi chemicznych



4

opartych na strukturze ubikwityny dla enzymów deubikwitynujących. Publikacja H6 ma szczególne znaczenie dla środowiska naukowego, gdyż przedstawia napisany przez ekspertów szczegółowy laboratoryjny protokół postępowania w celu rozwiązania określonego problemu naukowego, opatrzony dodatkowo uwagami (ang. Notes), wynikającymi z doświadczenia autorów. Taka praca dowodzi, że Habilitantka wniosła do dorobku naukowego dobrze opracowaną i odtwarzalną w innych laboratoriach metodologię.

Druga część badań własnych obejmuje proteazy wirusowe i rozpoczyna się od pracy H1, w której Habilitantka skupiła się na proteazie NS2B-NS3 wirusa Zika. Najważniejszym osiągnięciem tej pracy jest opracowanie pierwszego na świecie markera chemicznego, który ma znaczące powinowactwo względem proteazy NS2B-NS3 wirusa Zika. Habilitantka podkreśliła także, że przeprowadzone badania, w tym opracowany profil specyficzności substratowej, to krok do przodu do zaprojektowania potencjalnych leków przeciwwirusowych. W pracy H2 Habilitantka określiła, czy proteazy NS2B-NS3 wybranych flawiwirusów wykazują podobną specyficzność substratową, co może przełożyć się na to, że mogą na nie działać te same inhibitory i leki. W wyniku przeprowadzonych badań Habilitantka stwierdziła, że proteazy NS2B-NS3 wirusa Zika i Zachodniego Nilu mają zbliżony profil specyficzności substratowej, natomiast ortolog wirusa Dengi ma odmienny profil preferencji substratowej w pozycjach P2 i P4. W pracy H5, opublikowanej w prestiżowym czasopiśmie Nature Chemical Biology, Habilitantka podjęła bardzo aktualną tematykę wirusa SARS-CoV-2 i wirusowej proteazy SARS-CoV-2 M<sup>pro</sup> w porównaniu do tej proteazy wirusa SARS-CoV. Okazało się, że ze względu na brak mutacji w miejscu aktywnym SARS-CoV-2 M<sup>pro</sup>, leki projektowane dla SARS-CoV M<sup>pro</sup>, mogą być stosowane w zakażeniu SARS-COV-2. Ponadto Habilitantka zaprojektowała optymalną sekwencję peptydową oraz sekwencję obejmującą najlepiej rozpoznawane aminokwasy, co umożliwiło jej syntezę inhibitorów oraz markerów chemicznych, których aktywność i selektywność potwierdziła w odpowiednich eksperymentach. Dodatkowo, grupa prof. Hilgenfelda określiła strukturę krystaliczną proteazy M<sup>pro</sup> w kompleksie z jednym z markerów a grupa prof. Neysa potwierdziła skuteczność przeciwwirusową jednego z inhibitorów. Omawiana publikacja H5 stanowi moim zdaniem ukoronowanie cyklu prac zgłaszanych jako osiągnięcie habilitacyjne i dowód na to, że Habilitantka prowadzi badania rozpoznawalne na arenie międzynarodowej. Ostatnią pracą włączoną do cyklu jest praca H4, która również stanowi znaczące osiągnięcie, gdyż opisuje ona po raz pierwszy drugą proteazę wirusa SARS-CoV-2 – papaino-podobną proteazę PL<sup>pro</sup>. W

pracy tej opisano selektywne substraty i nieodwracalne inhibitory dla tej proteazy a dla wybranych związków odpowiednie struktury krystaliczne inhibitor-białko.

Podkreślić należy, że trzy z sześciu prac stanowiących cykl habilitacyjny uzyskały na platformie Web of Science status prac wysoko cytowanych (znalazły się w 1% najlepszych artykułów w dziedzinie biologii i biochemii w oparciu o próg wysoko cytowanych publikacji dla dziedziny i roku publikacji).

Zapoznając się z dorobkiem habilitacyjnym dr inż. Wioletty Rut, nasunęło mi się jako recenzentowi pytanie, w jakim stopniu wykorzystuje ona komputerowo wspomagane metody projektowania do swoich badań.

#### **4. Działalność dydaktyczna**

Habilitantka jest zatrudniona od 1.10.2021 na stanowisku adiunkta badawczo-dydaktycznego. Prowadziła lub prowadzi zajęcia dydaktyczne podstawy chemii organicznej (zajęcia laboratoryjne), podstaw chemii organicznej (ćwiczenia), chemia organiczna (zajęcia laboratoryjne), chemia biologiczna (seminarium), chemia produktów naturalnych (zajęcia laboratoryjne), metody analityczne w biotechnologii cz. II (zajęcia laboratoryjne) oraz fluorescence spectroscopy and bioimaging (ćwiczenia). Pełni również funkcję promotora pomocniczego w przewodzie doktorskim mgr. inż. Mikołaja Żmudzińskiego. Jest promotorem dwóch prac magisterskich oraz była opiekunem merytorycznym czterech prac magisterskich i dwóch prac inżynierskich.

#### **5. Współpraca z otoczeniem społeczno-gospodarczym**

Habilitantka aktywnie współpracuje z otoczeniem społeczno-gospodarczym, co z jednej strony przekłada się na popularyzację nauki (liczne wywiady) a z drugiej na współpracę z komercyjnymi jednostkami.

#### **6. Podsumowanie**

Jestem pod ogromnym wrażeniem wybitnych osiągnięć Habilitantki, prezentowanych na tak wielu obszarach. Dorobek naukowy, dydaktyczny i organizacyjny Pani dr inż. Wioletty Rut spełnia z naddatkiem i w całej rozciągłości wymagania ustawowe (art. 219 ust 1 pkt 2 Ustawy Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce z dnia 20 lipca 2018 roku) i zwyczajowe stawiane przed kandydatami do stopnia doktora habilitowanego. Wnoszę o jej dopuszczenie do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Dr hab. Agnieszka A. Kaczor, prof. UM

Pracownia Modelowania Komputerowego  
Uniwersytet Medyczny w Lublinie  
*Agnieszka Kaczor*  
dr hab. Agnieszka Kaczor  
Profesor uczelni