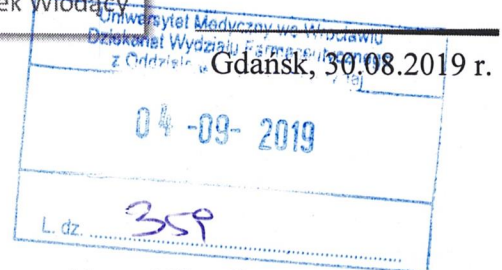




dr hab. Krzysztof Waleron
krzysztof.waleron@gumed.edu.pl



Ocena osiągnięcia naukowego w postaci tematycznego cyklu publikacji zatytułowanego
Epidemiologia i diagnostyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych ze szczególnym uwzględnieniem oporności na azole, dorobku naukowego, dorobku dydaktycznego, oraz współpracy międzynarodowej dr n. med. Urszuli Nawrot zatrudnionej na stanowisku adiunkta w Katedrze i Zakładzie Mikrobiologii Farmaceutycznej i Parazytologii, Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu w związku z postępowaniem o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego prowadzonym przez Radę Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej.

Sylwetka Kandydatki

Pani dr n. med. Urszula Nawrot ukończyła w roku 1990 studia magisterskie na wydziale Nauk Przyrodniczych Uniwersytetu Wrocławskiego. Na podstawie pracy magisterskiej zatytułowanej *Zastosowanie glikolipidów jako markerów taksonomicznych rodzaju Nocardiosis* uzyskała dyplom magistra biologii ze specjalnością mikrobiologia.

Rozpoczęła pracę naukową jako asystent w Katedrze i Zakładzie Mikrobiologii Akademii Medycznej we Wrocławiu w zespole Prof. Kryspiny Grzybek. W 1995 uzyskała dyplom I stopnia specjalizacji z mikrobiologii lekarskiej (program specjalizacyjny 1991-1995) i otrzymała misję zorganizowania pracowni diagnostyki grzybic inwazyjnych i śluzówkowych. Pracownia ta funkcjonowała w ramach struktur Katedry i Zakładu Mikrobiologii jak również Państwowego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu.

W 1998 roku pani mgr Urszula Nawrot uzyskuje stopień doktora nauk medycznych w zakresie biologii medycznej na podstawie rozprawy doktorskiej zatytułowanej *Komórkowa i humoralna odpowiedź immunologiczna u kobiet z nawracającą kandydozą pochwy* (promotor pracy prof. Dr hab. Kryspina Grzybek-Hryncewicz z Katedry i Zakładu Mikrobiologii Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej we Wrocławiu). W roku 2000 zostaje zatrudniona na stanowisku adiunkta w Katedrze i Zakładzie Mikrobiologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Kontynuując doskonalenie zawodowe w 2008 uzyskuje II stopień specjalizacji z mikrobiologii lekarskiej (w ramach programu specjalizacyjnego 2000 - 2008). Od lutego 2003 do stycznia 2004 pracuje w Belgii w Scientific Institute of Public Health, Mycology Section, Brussels. Roczny staż realizowany był w ramach stypendium naukowego z programu S&T Cooperation Belgium – Central and Eastern Europe: Reasearch Fellowship: Belgian Office for Scientific, Technical and Cultural Affairs. Od 2014 roku Pani Dr Urszula Nawrot pracuje jako adiunkt w Katedrze i Zakładzie Mikrobiologii Farmaceutycznej i Parazytologii na wydziale Farmacji z Oddziałem Analityki Medycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

Ocena osiągnięcia naukowego

Pani dr n. med. Urszula Nawrot przedstawiła do oceny osiągnięcie naukowe składające się z siedmiu oryginalnych prac naukowych spójnych tematycznie pod tytułem **Epidemiologia i diagnostyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych ze szczególnym uwzględnieniem oporności na azole.**

Wszystkie prace opublikowano na przestrzeni lat 2008 - 2019 w czasopismach zaliczanych do tzw. kwartyli Q2 (2 prace), Q3 (1 praca) i Q4 (4 prace), jeśli rozpatrujemy ich pozycję rankingową wśród czasopism naukowych. W większości są to czasopisma branżowe związane ściśle z mikologią, dobrze ocenione w wykazie czasopism naukowych MNiSW-2019: *Mycoses* (100 pkt. MNiSW), *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* (100 pkt. MNiSW), *Medical Mycology* (70 pkt. MNiSW), *Journal de Mycologie Médicale / Journal of Medical Mycology* (70 pkt. MNiSW).

We wszystkich pracach pani dr n. med. Urszula Nawrot była pierwszą autorką a w sześciu z nich autorką korespondującą co świadczy o jej wiodącej roli w wieloosobowych zespołach powoływanych do realizacji tych badań. Analiza oświadczeń współautorów wskazuje również na wiodącą rolę Habilitantki w analizowanych pracach.

Na szczególne wyróżnienie i docenienie zasługuje wybór unikalnej tematyki badawczej niezwykle aktualnej i ważnej ze społecznego punktu widzenia. Statystycznie rzecz ujmując według dostępnych baz danych w tematyce dotyczącej *Candida* w ostatnich latach corocznie na świecie ukazuje się około 3000 prac z czego około 80 jest z udziałem polskich autorów. W przypadku *Aspergillus* jest to ok. 2300 publikacji rocznie z czego ok. 35 jest z udziałem polskich autorów.

Ciężkie infekcje grzybicze są rzadziej spotykane niż zakażenia bakteryjne czy też wirusowe, co powoduje, że bywają niedostrzegane przez opiekę zdrowotną w wielu krajach a nakłady na diagnostykę i leczenie są niewystarczające, stąd efekt wysokiej śmiertelności wśród osób chorujących, i wysokiego odsetka niepowodzeń w izolacji patogenów z materiału biologicznego od pacjenta. Testy diagnostyczne są wciąż niedoskonałe i często obciążone problemami z czułością metody czy też specyficznością. Szczególnie na wczesnych stadiach rozwoju infekcji, co skutkuje opóźnieniem w doborze właściwej terapii.

W świetle tych spostrzeżeń autorka realizując cykl badań, który złożył się na osiągnięcie naukowe założyła następujące cele: określenie częstości występowania oraz struktury gatunkowej kandydemii u chorych hospitalizowanych w polskich szpitalach, ocenę wpływu zastosowania wybiórczych podłoży do posiewu krwi w celu wykrycia drożdżaków, analizę lekowrażliwości wybranych izolatów klinicznych *Candida*. Zbadanie klinicznych izolatów *Aspergillus fumigatus* pod kątem występowania kryptogatunków oraz wrażliwości na triazole. Porównanie wyników badania wrażliwości *Aspergillus fumigatus* na triazole za pomocą metod referencyjnych oraz testów komercyjnych. Ocenę częstości występowania oporności na triazole wśród szczepów *Aspergillus fumigatus* izolowanych od ptaków hodowlanych ze wskazaniem na potencjalny rezerwuar patogenów.

Poniżej wyszczególnię pokrótce najważniejsze rezultaty badań wchodzących w skład osiągnięcia, są to:

- Uzyskanie informacji o zakażeniach grzybiczych krwi w okresie 2006 - 2007 z największego, jak dotąd objętego badaniami, obszaru kraju. Zaangażowano 20 ośrodków w tym 6 szpitali klinicznych. Było to pierwsze wieloośrodkowe badanie występowania kandydemii w Polsce, które pozwoliło na porównanie częstości i struktury gatunkowej tego typu zakażeń i odniesienie zebranych danych do danych europejskich. Wyniki tych badań cieszą się zainteresowaniem naukowców i są cytowane ze wskaźnikiem 1,71 cytowań / rok.
- Wykazanie, że standardowe podłoże tlenowe jest wystarczające do uzyskania wzrostu grzybów a w przypadku niektórych gatunków wynik posiewu może być znacząco przyspieszony, jeśli zastosuje się dedykowane podłoże Mycosis. Wskazanie, że podłoża Mycosis należałoby szczególnie wykorzystywać w ośrodkach, gdzie istnieje wyższy odsetek detekcji *Candida glabrata* oraz w diagnostyce zakażeń *Cryptococcus neoformans*. Wskazania te mają szczególny aspekt praktyczny dla krajowej i międzynarodowej diagnostyki zakażeń grzybiczych. Wyniki tych badań również znalazły zainteresowanie w środowisku naukowym (wskaźnik 2 cytowania / rok) i są cytowane między innymi w pracy przeglądowej w prestiżowym *Clinical Microbiology Reviews* jak też w publikacjach w *Journal of Clinical Microbiology*.
- Określenie lokalnej lekowrażliwości drożdżaków izolowanych od pacjentów Kliniki Hematologii Akademii Medycznej (obecnie Uniwersytet Medyczny) we Wrocławiu ze wskazaniem tendencji wzrostu odsetka drożdżaków opornych w porównaniu do wcześniejszych okresów. Wzrost odsetka szczepów odpornych na triazole wynika z częstszego występowania gatunków pierwotnie opornych co może wskazywać na efekt presji selekcyjnej wywołanej przez powszechne stosowanie antybiotyków.
- Pierwsze w Polsce badania wrażliwości na triazole *Aspergillus fumigatus* przeprowadzone na dużej populacji szczepów. Potwierdzenie po raz pierwszy występowania w Polsce oporności na triazole wśród *Aspergillus fumigatus*. Zastosowanie metody mikro-rozcieńczeń do oznaczenia lekowrażliwości i porównanie z rutynowo stosowaną metodą E-testów. Wskazanie na niezgodności, możliwość fałszywej interpretacji wyniku i nieprawidłowego klasyfikowania szczepów opornych. Ustalenie, że częstość występowania oporności na triazole jest niska co może przemawiać za stosowaniem triazoli jako leków pierwszego zastosowania w terapii inwazyjnej aspergilozy. Wykazanie dużego zróżnicowania genetycznego w genie cyp 51A kodującego demetylazę lanosterolu co sugeruje możliwość szybkiej ewolucji tego genu wynikającą z presji selekcyjnej wywołanej powszechnym stosowaniem środków przeciwdrobnoustrojowych. W efekcie silnej presji środowiskowej przyspieszone mechanizmy adaptacji mogą prowadzić do rozwoju oporności na triazole. Słusznym jest zatem wskazanie na potrzebę szerszego monitoringu oporności wśród szczepów klinicznych jak również ze źródeł środowiskowych i weterynaryjnych.
- Wskazanie na podstawie prowadzonych badań na znaczenie pogłębionej diagnostyki mikologicznej w praktyce klinicznej poparte dowodami, że Polska nie jest wolna od oporności na triazole i wymaga to monitorowania.
- Oznaczenia lekowrażliwości grzybów szczególnie pleśniowych sprawiają wciąż duże trudności. Prace Habilitantki wnoszą duży zasób ważnych spostrzeżeń metodycznych i wskazówek praktycznych, które niewątpliwie będą pomocne w poprawie jakości badań diagnostycznych z zakresu mikologii.

Reasumując prace Habilitantki należy uznać za wartościowe wpisujące się w aktualną problematykę badawczą, co pozwala stwierdzić, że osiągnięcie naukowe złożone z przedstawionego cyklu jednotematycznej publikacji pani dr n. med. Urszuli Nawrot odpowiada kryteriom stawianym kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego.

Ocena dorobku naukowego

Dorobek naukowy Pani dr n.med Urszuli Nawrot jest bogaty i zróżnicowany, składa się łącznie z 77 publikacji w tym 7 zaliczonych jako osiągnięcie, 34 prace opublikowano w czasopismach z listy JCR, 22 prace w czasopismach bez IF, 5 prac kazuistycznych w czasopismach bez IF, 16 prac poglądowych w czasopismach bez IF. Habilitantka jest także współautorką rozdziału w monografii w języku angielskim, autorką lub współautorką w 5 monografiach i rozdziałach w podręcznikach w języku polskim, autorką pełnotekstowego referatu opublikowanego w materiałach zjazdowych, pracy oryginalnej w suplemencie czasopisma, komentarza do pracy innego autora, jednej publikacji popularnonaukowej.

Prace powstały w okresie 1995-2019 z czego 7 przed doktoratem. W około 50% prac pani dr n.med Urszula Nawrot jest pierwszym autorem.

Sumaryczny Impact Factor czasopism w których opublikowała swoje prace wynosi **34.742 w tym 11.932 to IF czasopism, w których Habilitantka opublikowała osiągnięcie.**

Spośród tego dorobku w bazie Scopus do dnia przygotowywania niniejszej recenzji zarejestrowano 58 prac autorstwa Habilitantki z liczbą cytowań 216 i indeksem H9. Natomiast w bazie Web of Science odnotowano 43 dokumenty Habilitantki z liczbą cytowań 135 i indeksem H8.

Habilitantka jest autorką lub współautorką 52 wystąpień na konferencjach międzynarodowych i jest autorką lub współautorką 35 wystąpień na konferencjach krajowych w tym 1 referat na konferencji międzynarodowej i 16 referatów na konferencjach krajowych.

Wartość naukowa publikacji jest dobra, 50% prac publikowana w języku angielskim w czasopismach o zasięgu światowym.

Publikacje w języku polskim znacząca większość w czasopiśmie Mikologia Lekarska uważam również za istotne i ważne dla propagowania wysokospecjalistycznej wiedzy i podnoszenia kompetencji diagnostów mikrobiologicznych, lekarzy i personelu medycznego w Polsce.

Główne kierunki badawcze Habilitantki oprócz tych zawartych w osiągnięciu

- Epidemiologia i diagnostyka grzybic są to prace dedykowane najczęściej spotykanym patogenom z rodzajów *Candida* i *Aspergillus* ale także patogenom rzadkim z rodzajów *Trichosporon*, *Rhodotorula*, *Saccharomyces*, *Fusarium*, dermatofity. W tym zakresie badania epidemiologiczne koncentrowały się wokół oddziałów hematologicznych obejmując analizy struktury gatunkowej grzybów izolowanych od pacjentów oraz ze środowiska szpitalnego, wykorzystanie markerów grzybiczych do diagnozowania grzybic inwazyjnych. Badania obejmujące kompleksowe monitorowanie wybranych oddziałów szpitalnych według tzw. procedury badań jednego dnia. Badania lekowrażliwości. Badania oceniające możliwość zastosowania technik PCR w czasie rzeczywistym do określania obecności grzybów w krwi chorych z grzybicami inwazyjnymi. Badania nad rolą grzybów w zapalnych chorobach jelit oraz badania stopnia zasiedlenia przez grzyby układu pokarmowego u dzieci z cukrzycą typu I. Ocena ryzyka rozprzestrzeniania się grzybów dermatofitowych poprzez odpady po zabiegach podologicznych.

- Metody molekularne w identyfikacji grzybów w odniesieniu do metod fenotypowych. Zastosowanie techniki RFLP w identyfikacji izolatów klinicznych drożdżaków z rodzajów *Candida*, *Cryptococcus*, *Hansenula*, *Rhodotorula* i *Trichosporon*. Identyfikacja szczepów *Trichosporon* z kolekcji BCCM-IHEM z wykorzystaniem sekwencjonowania fragmentów ITS1-ITS4 rybosomalnego DNA. Oznaczanie genotypów *Candida albicans* na podstawie obecności intronu w LSU rDNA. Część tych prac realizowana była w ramach stażu podoktorskiego w Scientific Institute of Public Health, Mycology Section, Brussels w Belgii.
- Odpowiedź immunologiczna na antygeny grzybów. Ocena wpływu zarodników *Aspergillus fumigatus* i *Alternaria*, często zanieczyszczających powietrze, na linie komórkową ludzkich komórek płuc i wskazanie, że zanieczyszczenie powietrza może promować wzrost znaczenia grzybów w schorzeniach układu oddechowego.
- Ocena aktywności przeciwgrzybiczej nowych związków oraz leków nie zarejestrowanych w terapii chorób infekcyjnych. Wykazanie aktywności estrów metylowego i allilowego kwasu tiosulfonowego wobec gatunków *Candida* a także patogenów rzadkich jak *Trichosporon asahii* czy *Magnusiomyces capitatus*. Poszukiwanie inhibitorów syntezy chityny. Badania aktywności przeciwgrzybiczej niesterydowych leków przeciwzapalnych i wybranych leków przeciwnowotworowych.
- Zgromadzenie cennej kolekcji drożdżaków z materiałów klinicznych, które mogą stanowić podstawę czy też materiał wielu nowych projektów badawczych.

We wszystkich tych aktywnościach naukowych należy dostrzec też rolę Habilitantki jako inicjatorki współprac naukowych i inicjatorki projektów badawczych. Projekty były finansowane w ramach uczelnianych projektów badań własnych, grantów KBN czy grantów międzynarodowych w trakcie stażu podoktorskiego a także ze środków Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego.

Za aktywność naukową była dwukrotnie wyróżniona nagrodą indywidualną II oraz I stopnia przez Rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (2001r. i 2016r.).

Podsumowując dorobek naukowy Pani dr n.med Urszuli Nawrot stanowi wkład w rozwój współczesnej diagnostyki mikrobiologicznej w zakresie mikologii.

Habilitantka ma bardzo dobrze wypracowany warsztat specjalisty z zakresu mikologii. Dorobek został znacząco poszerzony po uzyskaniu stopnia doktora. W mojej ocenie poziom aktywności naukowej dr n.med Urszuli Nawrot predestynuje ją do pracy w charakterze samodzielnego pracownika naukowego.

Ocena aktywności dydaktycznej i organizacyjnej

Pani dr n. med. Urszula Nawrot legitymuje się znaczącym prawie 30-letnim doświadczeniem dydaktycznym i aktywnościami organizacyjnymi.

Od momentu objęcia stanowiska asystenta w Katedrze i Zakładzie Mikrobiologii Akademii Medycznej we Wrocławiu prowadziła ćwiczenia z Mikrobiologii i Diagnostyki mikrobiologicznej dla studentów Wydziałów Lekarskiego (1990-2014), Zdrowia Publicznego (2004-2007), Farmacji Ogólnej oraz Analityki Medycznej (2014-2019). Prowadziła wykłady fakultatywne w tym w języku angielskim dla studentów stomatologii i medycyny *English Division*.

Aktywność dydaktyczna Habilitantki związana jest również z różnego rodzaju warsztatami i szkoleniami kadry medycznej na których wygłaszała wykłady z zakresu mikologii.

Pełniła funkcję kierownika i wykładowcy kursów specjalizacyjnych dla diagnostów laboratoryjnych specjalizujących się w mikrobiologii lekarskiej. Wygłaszała wykłady na kursach specjalizacyjnych dla diagnostów laboratoryjnych i lekarzy.

Sprawowała opiekę nad pracami licencjackimi (1) i magisterskimi (6) oraz była promotorką ośmiu prac magisterskich. Pełni również funkcję promotora pomocniczego w jednym przewodzie doktorskim.

Uczestniczyła w opracowaniach egzaminów specjalizacyjnych dla diagnostów, podnoszeniu kwalifikacji pracowników SANEPID we Wrocławiu, brała udział w Komitecie naukowym konferencji ogólnopolskiej oraz konferencji studenckiej. Pracowała w komitetach organizacyjnych konferencji krajowych.

Do aktywności dydaktycznej należy również zaliczyć autorstwo i współautorstwo podręczników w języku angielskim (1) i polskim (5) na podkreślenie zasługuje autorstwo rozdziału: Patogeny grzybicze odpowiedzialne za zakażenia szpitalne w onkologii w: Zakażenia Szpitalne w onkologii red. nauk. Andrzej W Szawłowski 2018 ISBN 978-83-200-5531-3; (str. 47-103)

Jest członkinią Towarzystwa Mikrobiologii Lekarskiej, European Confederation of Medical Mycology oraz International Society of Human and Animal Mycology.

Za prace związane z organizacją pracy badawczej i dydaktycznej w nowo utworzonym w 2014 roku Zakładzie Mikrobiologii Farmaceutycznej i Parazytologii została wyróżniona, w 2015 roku, nagrodą indywidualną II stopnia Rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

Poziom ekspercki Pani dr n. med. Urszuli Nawrot jest także dostrzegany przez redakcje czasopism naukowych, które zapraszają ją do recenzowania publikacji (48 recenzji) dla czasopism spośród których wymienię tylko najważniejsze: BMC Genomics, International Journal of Nanomedicine, Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, Journal Applied Phycology, European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, Molecular Biology Reports, Journal Basics Microbiology, Mycopathologia, Mycoses, i chyba jej ulubione czasopismo Mikologia Lekarska.

Pani dr n. med. Urszula Nawrot kierowała projektem badawczym finansowanym przez KBN w latach 2007-2010 (Nr 402 055 31/1808). Była inicjatorką podjęcia badań i wykonawcą w projekcie NCN 2013-2015 (2013/11/B/NZ7/04935). Była wykonawcą w projekcie współfinansowanym ze środków Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego w ramach programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka, który był realizowany w ramach porozumienia o współpracy pomiędzy Uniwersytetem Medycznym we Wrocławiu i Politechniką Śląską w Gliwicach (POIG.01.01.02.-14-102/09). Kierowała również 4 projektami badawczymi finansowanymi ze środków statutowych uczelni.

Wniosek końcowy

W oparciu o analizę osiągnięcia naukowego oraz całokształtu działalności naukowej dydaktycznej i organizacyjnej dr n. med. Urszuli Nawrot z pełnym przekonaniem stwierdzam, że spełnione są wszystkie wymogi stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego. Konsekwentnie prowadzone badania naukowe osadzone w ważnym społecznie nurcie współczesnej diagnostyki medycznej doprowadziły do pozyskania wyników na dobrym poziomie naukowym wskazując przy tym na dojrzałość i duże doświadczenie dr Urszuli Nawrot. Dobrze udokumentowana samodzielność naukowa, zaangażowanie we wszystkie sfery aktywności zawodowej pracowników naukowo-dydaktycznych uczelni predestynują Habilitantkę do funkcjonowania jako samodzielny pracownik naukowy. Autorski wkład Pani dr Urszuli Nawrot mierzony liczbą i wartością opublikowanych prac badawczych należy uznać za dobry w skali krajowego środowiska naukowego.

Wyrażam opinię, że wniosek Pani dr n. med. Urszuli Nawrot o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego w dziedzinie Nauk Farmaceutycznych jest zasadny, gdyż spełnia wymagania określone w ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z 14 marca 2003 a także wymogi zawarte w rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 1 września 2011 w sprawie kryteriów oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

W związku z powyższym pozytywnie opiniuję wniosek Pani dr n. med. Urszuli Nawrot o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego dziedzinie nauk farmaceutycznych.

