



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej
Centrum Badań Przedklinicznych CePT

Prof. dr hab. med. Andrzej Członkowski

Recenzja

w postępowaniu habilitacyjnym **dr n. med. Marty Sidoryk-Węgrzynowicz**
w dziedzinie nauk medycznych na podstawie osiągnięcia naukowego pt.
„Znaczenie uszkodzeń cyklu glutamina-glutaminian w zaburzeniach integracji
astrocytarno-neuronalnej w wybranych stanach patologicznych OUN”

Dr Marta Sidoryk-Węgrzynowicz urodziła się 4. 08. 1977 roku w Bielsku Podlaskim. W 2001 roku ukończyła studia magisterskie na Wydziale Biologii Uniwersytetu Warszawskiego. Tytuł pracy magisterskiej: „Ocena aktywności fosfolipatycznej w patogenezie szczepu *Listeria monocytogenes*” wykonanej w Zakładzie Mikrobiologii Instytutu Mikrobiologii Stosowanej (promotor: prof. Jacek Bielecki). Uzyskany tytuł: magister biologii, specjalność mikrobiologia. Stopień doktora nauk medycznych w zakresie biologii medycznej uzyskała w Instytucie Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN w Warszawie. W 2007 roku po odbyciu studiów doktoranckich w Zakładzie Neurotoksykologii IMDiK na podstawie pracy doktorskiej pt. „Ekspresja i funkcje transporterów glutaminy w komórkach nowotworowych pochodzenia glejowego” (promotor prof. Jan Albrecht).

Pracę naukową kontynuowała w latach 2008 – 2011 w ramach stażu podoktorskiego (Postdoctoral Research Fellow) w Division of Pediatric Toxicology, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN, USA (pod kierunkiem prof. Michaela Aschnera). W latach 2012 – 2016 kolejny staż podoktorski (Postdoctoral Research Associate) w Department of Clinical Neurosciences, University of Cambridge, UK (pod kierunkiem prof. Maria Grazia Spillantini).

Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Dagmara Mirowska-Guzel
ul. Banacha 1b; 02-097 Warszawa
tel. 022 116 6116, faks: (+ 48) 022 116 6202
sekretariat tel. (+48) 022 116 6160
e-mail: dagmara.mirowska-guzel@wum.edu.pl
www.wum.edu.pl

Od 2018 roku do chwili obecnej zatrudniona jest w Zakładzie Neurochemii IMDiK PAN w Warszawie na stanowisku adiunkta.

Ocena osiągnięcia naukowego

Osiągnięcie naukowe składa się z cyklu pięciu prac opublikowanych w czasopismach o międzynarodowym zasięgu i sumarycznym IF = 23,392. **We wszystkich publikacjach wchodzących w skład osiągnięcia Habilitantka jest pierwszym autorem.** Jej wkład w powstanie tych publikacji polegał między innymi na sformułowaniu hipotezy badawczej, przygotowywaniu i wykonaniu części doświadczalnej, opracowaniu wyników, współudziale w pisaniu manuskryptów, odniesieniu się do recenzji i ostatecznej redakcji manuskryptów. Swoją indywidualny udział w autorstwie prac Habilitantka ocenia na 65%, 60%, 65%, 65% i 50%. Wspólnym celem tych publikacji była ocena znaczenia uszkodzeń cyklu glutamina-glutaminian w zaburzeniach integracji astrocytarno-neuronalnej w wybranych stanach patologicznych ośrodkowego układu nerwowego.

W autoreferacie obszernie dr M. Sidoryk-Węgrzynowicz przedstawia rozwój koncepcji projektów poświęcając szczególną uwagę roli astrocytów oraz znaczenia integracji astrocytów z neuronami za pośrednictwem kilkuetapowego cyklu glutamina - glutaminian (GGC) (stanowiącego podstawowy mechanizm poprzez który astrocyty wspierają neurony w mózgu) w wybranych stanach patologicznych ośrodkowego układu nerwowego – w toksyczności manganu oraz tauopatii. Badania Habilitantki z zastosowaniem hodowli pierwotnej astrocytów wykazały kilka punktów cyklu glutamina-glutaminian mogących stanowić punkt wyjściowy procesów związanych z neurotoksycznością manganu. Między innymi wykazano, że obecność manganu w medium inkubacyjnym obniża ekspresję mRNA kodującego transporter SNAT2. Autorka szczególną uwagę zwraca na wrażliwość i degradację najbardziej swoistego dla glutaminy transportera układu N – SNAT3. Wykazała również, że inkubacja z manganem

aktywuje procesy ubikwitynacji białek. Badania dotyczące mechanizmów związanych neurotoksycznością manganu w dysfunkcji transportu glutaminy w astrocytach wskazują na szczególną rolę szlaku sygnałowego inicjowanego przez kinazę białkową C. Pozwoliło to na przedstawienie hipotezy zakładającej udział kinazy białkowej C w zależnym od manganu upośledzeniu transportu glutaminy. Mangan pozytywnie wpływał na stopień ufosforylowania poszczególnych izoform kinazy białkowej, a szczególnie w regulacji izoformy delta. Kolejne wyniki mogą wskazywać na udział aktywacji procesów ubikwitynacji w zależnej od manganu negatywnej regulacji transportera SNAT3. Rola manganu może polegać na wzmocnieniu procesów związanych z ubikwitynacją uaktywnieniu szlaku sygnałowego inicjowanego przez kinazę białkową C. Anomalie cyklu glutamina – glutaminian w toksyczności manganu wiążą się również ze zmiennością funkcjonowania transporterów glutaminianu. Nieprawidłowe funkcjonowanie transporterów glutaminianowych stwierdzano w wielu chorobach neurodegeneracyjnych. Astrocytarno neuronalna integracja odgrywa istotną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu neuronów, a dysfunkcja astrocytów może być przyczyną zmian neuropatologicznych. Wyniki badań świadczą o udziale manganu w regulacji glutaminianu poprzez aktywację mechanizmów związanych z procesami endosomalno/lizosomalnej degradacji białek. Procesy degradacji białek błonowych poprzez procesy związane z endocytozą były już badane, ale inicjacja endosomalno/lizosomalnej degradacji białek transportera GLAST w astrocytach hodowanych z manganem została opisana po raz pierwszy. Ostatnia część badań dotyczy przeżywalności neuronów hodowanych w obecności astrocytów pochodzących od myszy P301S w porównaniu z neuronami hodowanymi z astrocytami pochodzącymi od myszy C57BL. Wyniki sugerują, że toksyczne właściwości astrocytów poprzedzają pojawienie się wewnątrzkomórkowych inkluzji tau, a dysfunkcja astrocytów wiąże się z wczesną

manifestacją neuronalnej toksyczności białka tau. Upośledzenie synaptogenezy oraz zakłócenie cyklu glutamina – glutaminian wynikające z dysfunkcji astrocytów mogą stanowić podstawę w neuropatologii związanej z białkiem tau.

W podsumowaniu dr Sidoryk-Węgrzynowicz podkreśla, że jej „wyniki pokazują, że zaburzenia integracji astrocytarno-neuronalnej są wspólną cechą różnych stanów patologicznych OUN. W badanym modelu toksykologicznym stwierdzono dysfunkcję transportu glutaminy i glutaminianu oraz ujawniono komórkowe mechanizmy odpowiedzialne za zależną od manganu deregulację cyklu glutamina – glutaminian (GGC). W przypadku patologii białka tau wykazano zaburzenia syntezy transporterów glutaminianu, a także syntetazy glutaminianowej mającej udział w metabolizmie glutaminy i glutaminianu. Zmianom tym towarzyszyły inne dysfunkcje astrocytów...” Moim zdaniem do najważniejszych stwierdzeń Autorki należy wykazanie, że prawdopodobnie „...anomalie w funkcjonowaniu astrocytów stanowią jedną z pierwotnych przyczyn inicjujących patologię omawianych schorzeń”.

Oceniając znaczenie praktyczne przedstawionych badań można zgodzić się z Habilitantką, że **„zbliżają do zrozumienia mechanizmów odpowiedzialnych za dysfunkcję astrocytów i dezintegrację tych komórek z neuronami, a także do dokładniejszego zrozumienia podłoża niektórych stanów patologicznych OUN, takich jak neurotoksyczność i neurodegeneracja”**. Przedstawione wyniki mogą stać się podstawą do badań nad patologią białka tau oraz zapobieganiu zaburzeniom w komunikacji astrocyt – neuron.

Dorobek naukowy dr M. Sidoryk-Węgrzynowicz liczy 22 prace oryginalnych w czasopiśmie o łącznym współczynniku oddziaływania 98,318 (668 punktów MNSW), 7 prac przeglądowych o Impact Factor = 13,756 (115 punktów MNiSW). Publikacje były cytowane

1189 razy (bez autocytowań). Indeks Hirscha prac wynosi 17. Wyniki badań były przedstawiane podczas trzech zjazdów krajowych i zagranicznych. Dwukrotnie wygłaszała referaty podczas międzynarodowych konferencji. Przed doktoratem Habilitantka opublikowała siedem prac w czasopismach o łącznym IF = 30,14.

Po uzyskaniu stopnia doktora n. med. rozpoczęła staże podoktorskie w Stanach Zjednoczonych i Wielkiej Brytanii oraz kontynuowała tam prace badawcze do 2016 roku. W tym była współautorką 10 publikacji w czasopismach o międzynarodowym zasięgu. W ramach tych badań brała udział w projektach związanych z toksycznością manganu i metalortęci oraz różnych projektach z odmiennych obszarów badawczych (niedokrwienie w krążeniu płucnym, ciężkie zaburzenia depresyjne i stworzenie mikroprzepływowego funkcjonalnego modelu opartego na zasadzie mikroukładu przepływowego. Badania prowadzone w międzynarodowych zespołach między innymi wykazały, że inkubacja astrocytów z manganem oraz czynnikiem przeciwzapalnym prostaglandyną d-PGJ(2) zapobiega zależnej od manganu aktywacji jądrowego czynnika transkrypcyjnego. Wyniki tych badań zbliżają do zrozumienia mechanizmów biorących udział w toksyczności manganu oraz wskazują na protekcyjne właściwości prostaglandyny d-PGJ(2), które mogłyby potencjalnie być wykorzystane w terapii różnych stanów toksykologicznych i patologicznych.

Kolejne badania wykazały negatywny wpływ manganu zarówno na funkcję jak i ekspresję transporterów glutaminianu w hodowli pierwotnej astrocytów, a następnie sprawdzano czy neuroprotektoryczne czynniki wpływające na receptory estrogenowe mogą mieć znaczenie w zależnej od manganu deregulacji transportu glutaminy. Użycie selektywnych modulatorów receptorów estragenowych pokazały odwrócenie zależnej od manganu dysfunkcji transportera GLT1 między innymi na poziomie mRNA.

Badając molekularne podstawy regulacji ekspresji transportera GLT1 wykazano wzrost ekspresji i aktywności tego transportera. Ponadto wykazano, że inkubacja astrocytów z manganem i agonistą GPR30 blokuje negatywny wpływ manganu na ekspresję i funkcję transportera GLT1. Uzyskano nowe dane dotyczące mechanizmów zaangażowanych w regulację transportera. Może to ułatwić opracowanie terapii w schorzeniach ośrodkowych związanych z transportem glutaminianu.

Kolejny projekt dotyczył roli komórek mikrogleju w toksyczności metaloorganicznej postaci rtęci. Między innymi porównywano toksyczność rtęci w komórkach mikrogleju i astrogleju. Wykazano, że mikroglej wykazuje większą wrażliwość na inkubację z MeHg w porównaniu z astrocytami. Różnice świadczą o różnych właściwościach adaptacyjnych mikrogleju i astrogleju w warunkach stresu oksydacyjnego związanego z toksycznością rtęci.

Badania dotyczące transportu L-cytruliny w warunkach nadciśnienia krążenia płucnego noworodków wykazały zdolność do pobierania L-cytruliny przez komórki nabłonkowe tętnic płucnych w warunkach niedotlenienia. Wyniki badań pokazują szczególną rolę transportera SNAT1 w warunkach chronicznego niedotlenienia i w dostarczaniu L-cytruliny jako mechanizmu kompensującego niedobory w syntezie NO.

Nietypowym projektem była praca prowadzona z Kliniką Psychiatryczną Vanderbilt University School of Medicine dotycząca analizy ekspresji genów kory przedczołowej w ciężkich zaburzeniach depresyjnych (MDD) – (materiał sekcyjny). Wyniki wskazują, że specyficzne zmiany ekspresji genów zaangażowanych w procesy zapalne, apoptyczne lub stres oksydacyjny są wspólną cechą patologiczną w obszarze kory przedczołowej mózgu chorych na MDD.

Dr M. Sidoryk-Węgrzynowicz wzięła również udział we współpracy z Biomedical Technology, CFD Research Corporation, Huntsville, USA w stworzeniu funkcjonalnego syntetycznego modelu mikrokrażenia (SyM-BBB): a microfluidic blood brain barrier model. Zaletą tego układu jest wierne odtworzenie w układzie eksperymentalnym warunków *in vivo*.

Habilitationka również kierowała i była głównym wykonawcą projektu Alzheimer's Research UK – „Role of astrocytes in tau-related neurodegeneration” oraz „Tau-related cell death and neuroprotection by astrocytes” .

Recenzowanie publikacji w naukowych czasopismach międzynarodowych

Była zapraszana do recenzowania manuskryptów w następujących czasopismach: Brain Res., J. Neurochem., J. Nanotoxicol., Food & Chemical Toxicol., Neurotoxicol. & Teratology, Pharmacol. Res.

Aktualne zainteresowania naukowe dr M. Sidoryk-Węgrzynowicz dotyczą prac dotyczących roli interakcji międzykomórkowej w mechanizmie uszkodzeń w modelach tauopatii i autoimmunologicznego zapalenia mózgu i rdzenia kręgowego. Planuje również kontynuację badań dotyczących znaczenia integracji astrocytarno-neuronalnej poprzez cykl glutamina – glutaminian w neurodegeneracji związanej z patologią białka tau ramach projektu OPUS NCN.

Działalność dydaktyczna i organizacyjna

Podczas stażów podoktorskich (2009-2016) Habilitationka opiekowała się działalnością naukową studentów, doktorantów i naukowców odbywających staże w jednostkach naukowych, w których była zatrudniona.

Podsumowanie

Dr Marta Sidoryk-Węgrzynowicz wykorzystała możliwości związane zarówno ze współpracą z

pracownikami naukowymi Instytutu Medycyna Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN w Warszawie jak i innych jednostek naukowych podczas staży podoktorskich w Stanach Zjednoczonych i Wielkiej Brytanii.

Wprawdzie jej dorobek dydaktyczny i organizacyjny nie jest bogaty, ale związane jest to charakterem jej zatrudnienia w IMDiK PAN i długim stażem w jednostkach naukowych za granicą.

Na podstawie analizy dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego dr n. med. Marty Sidoryk-Węgrzynowicz, a przede wszystkim cyklu pięciu publikacji stanowiących podstawę osiągnięcia naukowego pt. „Znaczenie uszkodzeń cyklu glutamina-glutaminian w zaburzeniach integracji astrocytarno-neuronalnej w wybranych stanach patologicznych OUN” uważam, że zarówno dorobek ten jak i pozostałe osiągnięcia odpowiadają wymogom przewidzianym ustawą o stopniach i tytule naukowym.

W związku z powyższym pragnę złożyć wniosek o dopuszczenie dr n. med. Marty Sidoryk-Węgrzynowicz do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

Warszawa, 2. 09. 2019 r.



Prof. dr hab. med. Andrzej Członkowski