

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Al. Kościuszki 4, 90-419 Łódź



UNIWERSYTET
MEDYCZNY
W ŁODZI

Zakład Biologii Nowotworów

ul. Żeligowskiego 7/9

90-752 Łódź

Łódź, dn. 19 grudzień 2016 roku

Ocena

dorobku naukowego oraz rozprawy habilitacyjnej

doktora nauk medycznych, Moniki Szeligi

w związku z postępowaniem habilitacyjnym

Charakterystyka habilitantki

Dr Monika Szeliga uzyskała tytuł zawodowy magistra w 2001 roku. Pracę wykonała w Zakładzie Genetyki, Wydziału Biologii, Uniwersytetu Warszawskiego.

W latach 2001 -2008 była młodszą asystentką w Pracowni Onkologii Molekularnej Zakładu Patomorfologii, Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie.

W 2008 roku uzyskała stopień doktora nauk medycznych, specjalność biologia molekularna. Pracę wykonała w Zakładzie Neurotoksykologii, Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN w Warszawie.

Tytuł rozprawy: „Strukturalna i funkcjonalna analiza 5'UTR genu arginazy w *Aspergillus nidulans*”. Jej promotorem został prof. dr hab. Piotr Węgleński.

W 2010 roku została adiunktem w Zakładzie Neurotoksykologii Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN w Warszawie.

Dorobek naukowy dr Szeligi obejmuje 22 prace w bazie PUBMED. Sumaryczny IF publikacji naukowych, wg listy Journal Citation Reports wynosi 52,5. Liczba cytowań publikacji, wg bazy Web of Sciences wynosi 220, Index Hirsha 8.

Zgodnie z paragrafem 5 Rozporządzenia MNiSW z 1.09.2011 r. w sprawie kryteriów oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego dr Szeliga spełniła następujące kryteria:

ad 1) uczestnictwo w programach europejskich i innych programach międzynarodowych lub krajowych – nie dotyczy.

ad 2) wzięła udział w pięciu międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych.

ad 3) za swoje osiągnięcia naukowo-badawcze otrzymała trzykrotnie nagrodę dyrektora Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN w Warszawie

ad 4) udział w konsorcjach i sieciach badawczych – nie dotyczy.

ad 5) dr Szeliga była kierownikiem dwóch, oraz wykonawcą czterech projektów badawczych NCN.

ad 6) udział w komitetach redakcyjnych i radach naukowych czasopism – nie dotyczy.

ad 7) dr Szeliga była członkiem Komitetu Organizacyjnego Międzynarodowej Konferencji naukowej, która odbyła się w Krakowie w 2012 roku.

Rene

ad 8) Jako pracownik PAN, Pani dr Szeliga nie wypełnia obowiązków typowych dla nauczyciela akademickiego

ad 9) w ramach prac z młodzieżą bierze udział w organizacji Olimpiady Biologicznej w Warszawie – od 2012 roku

ad 10) sprawowała opiekę naukową nad studentami i była promotorem pięciu prac magisterskich. Ponadto dr Szeliga była opiekunem siedmiu studentów praktykantów. Dodatkowo była promotorem pomocniczym w jednym przewodzie doktorskim

ad 11) staże w zagranicznych lub krajowych ośrodkach naukowych lub akademickich – dwa krótkie staże naukowe jeden na Uniwersytecie w Groningen i jeden na Uniwersytecie w Maladze.

ad 12) wykonanie ekspertyz lub innych opracowań na zamówienie organów władzy publicznej, samorządu terytorialnego, podmiotów realizujących zadania publiczne lub przedsiębiorców – nie dotyczy.

ad 13) udział w zespołach eksperckich i konkursowych – jeden zrecenzowany wniosek w programie Kolumb Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej

ad 14) dr Szeliga wykonała 10 recenzji prac skierowanych do redakcji poważnych czasopism międzynarodowych i krajowych.

Charakterystyka dorobku i rozprawy

Oceniając artykuły, które stanowią wstęp do rozprawy habilitacyjnej i oczywiście fragment całego dorobku habilitantki, pragnę podkreślić, że habilitantka uczestniczyła w nich w sposób aktywny odpowiadając za ważną część eksperymentów. Pozwala to rozpocząć ocenę dorobku naukowego Pani Szeligi od bardzo wysokiej noty. Pani Szeliga prowadzi badania, do których sama habilitantka i środowisko naukowe mają zaufanie. Tylko takie badania daje się z powodzeniem kontynuować, w tak długiej perspektywie czasowej.

Prace które stanowią wstęp do rozprawy habilitacyjnej to prace, których Pani Szeliga jest współautorem z roku 2005 i 2009 roku. W czasie tych badań okazała się, że wprowadzenie do komórek linii T98G sekwencji kodującej GAB zmienia ich biologię w bardzo wyraźny sposób. Ułatwia śmierć komórek, obniża tempo ich proliferacji i zdolności migracyjne.

W trzech pracach stanowiących część rozprawy habilitacyjnej, stanowiących kontynuację wspomnianych powyżej analiz, materiałem badawczym były komórki i wycinki glejaków wielopostaciowych, natomiast w czwartej pracy skoncentrowano się na nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego. Prowadzone badania przybliżyły środowisko naukowe do zrozumienia wpływu białek regulujących stężenie glutaminy i glutaminianu na biologię glejaków wielopostaciowych, a w mniejszym stopniu na biologię guzów neuroendokrynnych. Jak to często bywa w przypadku analiz prowadzonych na dobrym poziomie, badania prowadzone przy wydatnym udziale dr Szeligi, przyczyniły się z jednej strony do udzielenia bardzo konkretnych odpowiedzi na postawione pytania, a z drugiej strony umożliwiły postawienie kolejnych trudniejszych pytań. Do analiz, które dały konkretne odpowiedzi na postawione pytanie zaliczyć można analizę metylacji promotorów genów wyjaśniającą niskie stężenie izoformy GLS2 w niektórych komórkach glejaka wielopostaciowego. W przypadku tych badań habilitantka z powodzeniem wykorzystwała doświadczenia, które zdobyła w czasie prowadzenia prac związanych z dysertacją doktorską, chociaż sama dysertacja dotyczy innej tematyki. Z aplikacyjnego punktu widzenia dość ciekawe wydaje się być zwiększenie wrażliwości komórek linii T98G, między innymi na temozolomid, dzięki zwiększeniu stężenia GAB.

Dość ciekawe wydają się być również niektóre podejrzenia sformułowane przez habilitantkę, co do roli enzymów uczestniczących w metabolizmie glutaminy i glutaminianu. Przykładowo możliwe, że wywołanie nadekspresji GAB wpływa w komórkach T98G na ścieżkę WNT związaną z NIKb, prowadząc w ten sposób do zahamowania ekspresji genu *MGMT*.

Część badań dr Szeligi, pokazuje jak bardzo skomplikowane są zależności między różnymi białkami regulującymi stężenie glutaminy i glutaminianu. Widać wyraźnie, że habilitantka nie starała się pójść w swoich badaniach na skróty i nie zamknęła oczu na te wyniki, które nie pasowały do jej wstępnych oczekiwań. Przykładowo brała udział w pracochłonnych badaniach genu *TP53*, które nie dały jednoznacznych wyników. Ponadto niektóre wyniki mogą zaskakiwać. Do takich analiz należą badania, w których określano stężenia glutaminy po wywołaniu nadekspresji różnych izoform GA. Pomimo znacznie niższego wewnątrzkomórkowego poziomu glutaminy, komórki zawierające trzy izoformy enzymów

uczestniczących w przemianie Glutamina-Glutaminian wykazywały niższą przeżywalnością i szybkość podziałów, niż komórki T98G zawierające dwie izoformy enzymów tego szlaku. Wyniki te wskazują, że białka kodowane przez gen GLS odgrywają przeciwstawny wpływ na proces proliferacji, w stosunku do białek powstających z genu GLS2.

Przyjmowanie do wiadomości takich wyników i ich publikowanie jest konsekwencją, dążenia przez habilitantkę do odkrycia prawd naukowych dotyczących chociażby roli glutaminy i glutaminianu w biologii nowotworów. Zapewne nowe rozwiązania technologiczne i poprawa warsztatu badawczym mogą przyczynić się do przełamania dotychczasowych barier w tych badaniach. Widać przykładowo, że Pani Szeliga nie ogranicza swych analiz tylko do linii komórkowych. Pracuje już również z materiałem pozyskanym bezpośrednio od pacjentów (określa ten materiał jako tkanki nowotworowe). Możliwe, że nowe narzędzie takie jak CRISP czy systemy z indukowaną ekspresją, również się do tego przyczynią.

Dodatkowe prace dr Szeligi stanowią również ważny wkład w rozwój dodatkowych tematów naukowych, jak chociażby badania nad wpływem pochodnych 1,3,4-tiadiazolu na fenotyp komórek nowotworowych.

W ramach obecnie projektu „*Nowe pochodne 1,3,4-tiadiazolu jako inhibitory kluczowych etapów cyklu glutamina-glutaminian w komórkach glioblastoma*” analizowano wpływ sześciu pochodnych 1,3,4-tiadiazolu w komercyjnie dostępnych liniach ludzkiego GBM. Są to badania ważne, ponieważ związki te chociaż toksyczne wobec komórek glejaków wielopostaciowych nie wykazują toksyczności wobec komórek astrocytów.

Pani Szeliga wykazuje wszechstronne zainteresowania. Uczestniczyła również w badaniach bakterii mlekowych *Lactococcus lactis*.

Wartym podkreślenia jest również to, że Pani Szelka ma pewne doświadczenie na polu patentowania.

Pani Szeliga jest pierwszym autorem zgłoszenia patentowego krajowe nr 409389 (z dnia 07.09.2014) „*Preparaty peptydowe do wspomaganie terapii przeciwnowotworowej ośrodkowego układu nerwowego*”.

Podstawowe badania naukowe są na pewno najważniejszą częścią badań jakie powinni prowadzić naukowcy. Natomiast cenne jest, jeśli w przypadku części z nich pojawi się wcześniej

Pme

wątek komercjalizacyjny. Takie wymogi stawiane naukowcom w dzisiejszych czasach Pani Szeliga najwyraźniej rozumie.

Podsumowanie

W podsumowaniu uważam, że wyniki badań przeprowadzonych przez dr Szeligi stanowią istotne osiągnięcia naukowe w badaniach nad wpływem glutaminy i glutaminianu na biologię komórek nowotworowych ze szczególnym uwzględnieniem biologii glejaków wielopostaciowych. Dorobek naukowy dr Szeligi oceniam wysoko. Pomimo że nie pracuje ona w ośrodku prowadzącym zajęcia jej wkład w kształcenie młodych adeptów nauki jest istotny. Na podstawie przeprowadzonej oceny stwierdzam, że osiągnięcia naukowo-badawcze oraz dydaktyczne całkowicie spełniają wymagania stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego, zgodnie z ustawą o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003 roku (jednolity tekst w obwieszczeniu Marszałka Sejmu RP z 3.06.2016 r.); rozporządzeniem MNiSW z dnia 26.09.2016 r. w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim w postępowaniu habilitacyjnym, oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora, oraz rozporządzeniem MNiSW z 1.09.2011 r. w sprawie kryteriów oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego. Przedstawiam Komisji Habilitacyjnej powołanej przez Centralną Komisję ds. Stopni i Tytułów wniosek o dopuszczenie dr Szeligi do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

Z poważaniem
PIOTR RIESKE

Piotr Riske