



INSTYTUT
GENETYKI CZŁOWIEKA
POLSKIEJ AKADEMII NAUK

Poznań, 17.11.2022 r.

ul. Strzeszyńska 32
60-479 Poznań
tel. +48/61/657 91 00
e-mail: igcz@man.poznan.pl
www.igcz.poznan.pl

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Pławski

Recenzja osiągnięcia naukowego oraz istotnej aktywności naukowej Pani dr n. med. Magdaleny Marii Szaryńskiej w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauki medyczne i nauki o zdrowiu, dyscyplina nauki medyczne.

Podstawowe dane o Kandydatce

O nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauki medyczne i nauki o zdrowiu, dyscyplina nauki medyczne, wnioskuje Pani Magdalena Szaryńska. Stopień doktora nauk medycznych w zakresie biologii medycznej, specjalność biologia molekularna, uzyskała na Wydziale Lekarskim z Oddziałem Stomatologicznym Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego na podstawie rozprawy doktorskiej: "Charakterystyka biologiczna krwiotwórczych komórek macierzystych ludzkiej krwi pępowinowej" wykonanej pod kierunkiem Pani prof. dr hab. Jolanty Myśliwskiej. W mojej ocenie stopień doktora uzyskany był na podstawie przepisów obowiązujących w polskim systemie prawa i spełnia wymagania art. 219 ust. 1 pkt 1 Ustawy Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (p. s. w. n.). Pani doktor swą karierę zawodową związała z Katedrą i Zakładem Histologii Wydziału Lekarskiego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Rozpoczęła tam działalność w 2005 roku jako doktorant, następnie od 2005 roku pracowała jako asystent, a od 2010 roku pracuje jako adiunkt. W dostępnej dokumentacji nie ma danych wskazujących na istnienie poprzednich postępowań o nadanie stopnia dr habilitowanego, a Kandydatka oświadczyła w autoreferacie, że nie ubiegała się o nadanie stopnia doktora habilitowanego w innych postępowaniach.

Ocena formalna

Obowiązujące przepisy prawa

Rada Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego załącza własne wskazówki dotyczące wykonania recenzji opracowane dla potrzeb prowadzonych przez nią postępowań, z którymi zapoznałem się i które przyjąłem do wiadomości. Dla potrzeb oceny wniosku zapoznałem się również z aktualnym stanem ustawy Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce z dnia 20 lipca 2018 r. Dz.U. 2018 poz. 1668 tekst jednolity z dnia 20.10.2022 opublikowanej na stronie Kancelarii Sejmu RP (<https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20180001668/U/D20181668Lj.pdf>) oraz materiałami na stronie Rada Doskonałości Naukowej zawartymi w Poradniku „Postępowania dotyczące nadawania stopnia doktora habilitowanego” (ostatnia aktualizacja 05.08.2021).

Ocena formalna wniosku

Postępowanie o nadanie stopnia dr hab. Pani Magdalenie Szaryńskiej wszczęto na podstawie wniosku zainteresowanej do Rady Doskonałości Naukowej z dnia 07.03.2022. W dniu 29.09.2022 Rada Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego powołała Komisję Habilitacyjną.

Osiągnięcie naukowe pt. „Optymalizacja hodowli ludzkich komórek raka jelita grubego w postaci kolonosfer i wykorzystanie ich do oceny aktywności ścieżki sygnałowej Fas w nowotworowych komórkach macierzystych”, będące podstawą ubiegania się o nadanie stopnia doktora, obejmie 3 prace oryginalne:

1. Szaryńska M., Olejniczak A., Wierzbicki P., Kobiela J., Łaski D., Śledziński Z., Adrych K., Guzek M., Kmiec Z. FasR and FasL In Colorectal Cancer. *Int. J. Oncol.* 2017; 51 (3): 975-986.
2. Olejniczak A.*, Szaryńska M.*, Kmiec Z. In vitro characterization of spheres derived from colorectal cancer cell lines. *Int. J. Oncol.* 2018; 52 (2): 599-612.
3. Szaryńska M., Olejniczak-Kęder A., Zubrzycki A., Wardowska A., Kmiec Z. Aspirin exerts synergistic effect with anti-Fas stimulation against colorectal cancer stem cells in vitro. *Appl. Sci.* 2021; 11 (21): 1-15.

oraz pracę przeglądową:

Szaryńska M., Olejniczak A., Kobiela J., Spychalski P., Kmiec Z. Therapeutic strategies against cancer stem cells in human colorectal cancer (review). *Oncol. Lett.* 2017; 14 (6): 7653-7668.

Trzy z tych prac ukazały się przed dniem ogłoszenia wykazu sporządzanego na podstawie art. 267 ust. 2 pkt 2 lit. b ustawy, jednak interpretacja Rady Doskonałości Naukowej w „Poradniku” pozwala na włączenie tych prac, jeśli w wykazie czasopism naukowych ogłoszonym komunikatem Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 25 stycznia 2017 r. były ujęte w części A lub C, albo w części B tego wykazu, przy czym artykułom naukowym w nich opublikowanym przyznanych było co najmniej 10 punktów MNiSW, a wszystkie te prace miały przyznane powyżej 10 pkt. Osiągnięcie obejmuje okres przejściowy, wobec tego sumaryczna liczba punktów MEiN dawnych MNiSW nie oddaje poziomu osiągnięcia, ale wg obowiązującego wykazu czasopisma, w których ukazały się prace oryginalne, otrzymały po 100 MEiN, a praca przeglądowa w czasopiśmie, któremu przyznano 70 pkt. Do czasu złożenia wniosku prace te były cytowane 41 razy. Kandydatka jest pierwszym autorem w 3 z nich - w jednej pracy oryginalnej jest dwóch pierwszych autorów, a Kandydatka jest autorem korespondencyjnym, wobec powyższego oceniam, że rola Kandydatki w powstaniu tych prac była wiodąca. Zaproponowane przez Kandydatkę prace mogą stanowić pod względem formalnym cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach naukowych w rozumieniu Art. 219. ust 1pkt 2 lit. b Ustawy p. s. w. n.

Ocena merytoryczna

Rak jelita grubego jest istotnym problemem medycznym i społecznym, zarówno w Polsce, jak i na świecie. Jest to drugi pod względem częstości występowania nowotwór u kobiet i trzeci u mężczyzn. Jednak diagnoza z punktu widzenia rozwoju choroby jest w dużym odsetku opóźniona, a skuteczność zasadniczego sposobu leczenia takich nowotworów, czyli zabiegu chirurgicznego, jest obniżona, w związku z tym stosowanie chemioterapii uzupełniającej pozwala na wydłużenie czasu przeżycia chorych. U pacjentów po zastosowaniu chemioterapii obserwuje się zmniejszenie objętości guza, ale następnie dochodzi do wytworzenia oporności na stosowane leki, co wywołują nowotworowe komórki macierzyste, które nie są wrażliwe na stosowaną chemioterapię konwencjonalną.

W 1989 roku opisano nowy receptor, który indukował śmierć komórek linii ludzkich fibroblastów FS-7 w warunkach *in vitro*. Białko Fas zdefiniowano jako

antygen powierzchniowy związany z linią FS-7 (ang. FS-7-associated Surface antigen), który dopiero później uzyskał swoją nazwę w klasyfikacji CD – CD95. Dalsze badania wykazały, że zarówno receptor Fas, jak i jego ligand, wywołują efekt zarówno pozytywny, jak i negatywny, związany z rozwojem różnych stanów patologicznych komórki, w tym progresji nowotworów. Wykazano również, że w komórkach nowotworowych ekspresja składników ścieżki Fas w komórkach RJG koreluje z gorszymi rokowaniami pacjentów, tworzeniem przerzutów oraz z pojawianiem się wznowy. Badania szlaku Fas wobec obserwowanych właściwości mogą wpłynąć na poprawę skuteczności leczenia nowotworów jelita grubego, a nawet na wskazanie nowych celów dla nowych terapeutyków.

Kandydatka jako cel swoich badań w osiągnięciu naukowym postawiła sobie przeanalizowanie biologicznego znaczenia ścieżki Fas dla właściwości nowotworowych komórek macierzystych ludzkich linii raka jelita grubego (HCT116, HT29) oraz komórek RJG wyizolowanych z fragmentów guzów pobranych od pacjentów, hodowanych w postaci trójwymiarowych kolonosfer. Cel został sformułowany jasno i jest naukowo w pełni uzasadniony w kontekście dotychczasowej wiedzy. Kandydatka wskazała również szczegółowe cele doświadczalne:

1. Optymalizacja warunków hodowli sferycznej komórek linii RJG oraz komórek wyizolowanych z fragmentów guzów RJG.
2. Analiza właściwości komórek RJG hodowanych w postaci kolonosfer w medium bezsurowiczym.
3. Porównanie właściwości komórek linii RJG hodowanych w formie adherentnej i sferycznej.
4. Analiza wpływu agonistycznego przeciwciała anti-Fas na właściwości NKM RJG człowieka.
5. Analiza synergistycznych właściwości aspiryny i agonistycznego przeciwciała anti-Fas na właściwości NKM RJG.

Naukowy kontekst badań przedstawiono w pracy przeglądowej, wchodzącej w skład osiągnięcia i jest on profesjonalnym przedstawianiem stanu wiedzy, będącej punktem wyjścia do dalszych badań.

Kandydatka w realizacji pracy przeprowadziła złożoną ewaluację metody hodowli komórek RJG w postaci kolonosfer jako najbardziej zbliżonej do tych, jakie panują w obrębie guza litego.

Opracowała pożywkę hodowlaną, która wybiórczo promuje przeżycie i funkcjonowanie komórek o pierwotnym potencjale, czyli NKM.

1. Wykazała, że hodowla sferyczna lepiej niż adherentna naśladuje natywne warunki guza litego.
2. Wykazała, że zastosowanie przeciwciał anti-Fas na komórki w hodowli nie wywołało pro-apoptotycznych tendencji, a nawet korzystnie wpływało na przeżywalność komórek, sferogenność i fenotyp.
3. Wykazała, że jednoczesne stosowanie aspiryny i przeciwciał anti-Fas znosi zwiększoną przeżywalność komórek.

Kandydatka wnioskuje, że jednoczesne stosowanie aspiryny i przeciwciał anti-Fas aktywuje molekularny przełącznik we wnętrzu NKM, który w przyszłości mógłby stać się celem terapeutycznym.

Kandydatka wykazała się opanowaniem wielu technik, jak i własną inwencją. Opanowała sztukę planowania badań, ich realizacji, a także wyciągania wniosków. Badania były finansowane w ramach projektu badawczego, więc Kandydatka potrafiła pozyskać środki na badania. W mojej ocenie prace naukowe wnoszą nową, istotną wiedzę naukową na temat właściwości receptora Fas i przebiegu procesów w nowotworach. W mojej ocenie przedłożony cykl publikacji pod względem merytorycznym spełnia wymagania artykułu 219. ust 1pkt 2 lit. b Ustawy p. s. w. n.

Naukometria i ocena dorobku publikacyjnego

Całkowity dorobek Kandydatki wg moich obliczeń wynosi 69,2 punktów IF i zawiera 11 prac oryginalnych, 10 przeglądowych oraz jeden opis przypadku. Dorobek publikacyjny Kandydatki poza osiągnięciem to 8 prac oryginalnych, które ukazały się w latach 2009 – 2019 o łącznym IF 18,252. Są to prace o niewielkiej liczbie autorów, a Kandydatka zajmuje w większości istotną pozycję lub jest pierwszym autorem. W przypadku prac, gdzie autorów jest dwóch lub kilku, wkład każdego autora jest znaczny. Wobec powyższego oceniam, że prace, które nie są częścią osiągnięcia habilitacyjnego, powstały w większości z dużym zaangażowaniem Kandydatki. Duże sukcesy Kandydatka odniosła w pracach przeglądowych, gdzie 5 prac opublikowano łącznie za IF 37,108. Najwyżej punktowana praca opublikowana została w „Advanced Materials” IF 27,398. Praca jest komentarzem do innego artykułu z tego czasopisma, jednak wskazuje, że Kandydatka potrafi podjąć merytoryczną i krytyczną dyskusję

z najnowszymi tezami przedstawianymi w bardzo renomowanych czasopismach. Kandydatka publikuje w renomowanych czasopismach, takich jak: Scientific Reports, International Journal of Oncology, International Journal of Molecular Science, Cytometry, Vaccine. Prace Kandydatki były cytowane ponad 200 razy, a h-index wynosi 8. Kandydatka nie uczestniczy w pracach w ramach licznego zespołu, stąd liczba prac nie jest bardzo duża, ale są to prace powstałe z bardzo dużym zaangażowaniem Kandydatki. W przeciągu lat można zaobserwować tendencje podnoszenia wartości prac, których Kandydatka jest współautorem. Kandydatka aktywnie uczestniczyła w krajowych zjazdach naukowych, odnotowano 20 abstraktów i 3 wykłady. W zagranicznych zjazdach aktywność Kandydatki nie jest zbyt wysoka.

Ocena istotnej działalności naukowej lub artystycznej

Działalność naukowa Kandydatki skupia się, poza rolą ścieżki Fas w komórkach nowotworowych, na badaniach innych aspektów dotyczących biologii nowotworów i zastosowaniu w terapii komórek immunokompetentnych po modyfikacji in vitro. Kandydatka w badaniach nad właściwościami komórek dendrytycznych zoptymalizowała metodę hodowli, a prowadzone badania nad związkami mogącymi potencjalnie aktywować te komórki pozwoliły wykazać, że istotnym czynnikiem otrzymania komórek immunokompetentnych jest dobór źródła tych komórek. Kandydatka wykazała, że w układzie doświadczalnym model hodowli ma wpływ na hodowane komórki, jak i ich reakcje, a model sferyczny hodowli lepiej naśladuje naturalnie występujące zjawiska w początkowych etapach odpowiedzi przeciwnowotworowej. Komórki hodowane w formie kolonosfer stanowią dobry model również do analizy związków o potencjale terapeutycznym. Komórki utrzymywane w formie sferycznej stanowią swoiste fenokopie guza pierwotnego. W badaniach zależnie od formy hodowli Kandydatka obserwowała odmienną wrażliwość tych komórek na związki potencjalnie terapeutyczne w porównaniu z hodowlą adherentną. Kandydatka zajmuje się również analizą właściwości krwiotwórczych komórek macierzystych (KKM) CD34+ z krwi pępowinowej i korelacji ich z wybranymi parametrami klinicznymi. Niektóre obserwacje są bardzo interesujące, zwłaszcza obserwacja o niekorzystnym dla ewentualnego bankowania krwi pępowinowej wsparciu psychologicznym podczas porodu, ponieważ zmniejsza objętość krwi pępowinowej oraz redukuje odsetek komórek o największym potencjale.

Kandydatka w swej działalności naukowej korzysta z bardzo rozbudowanego warsztatu laboratoryjnego, co pozwala wykonywać bardzo

zaawansowane technicznie eksperymenty, a uzyskane wyniki mają istotny wkład w rozwój wiedzy w odpowiednich dziedzinach. Działalność ta zaowocowała sumą 18 punktów IF w 8 pracach oryginalnych oraz 37 pkt IF w pracach przeglądowych. Podkreślić należy, że prace te są pracami o małej liczbie autorów, więc wkład Kandydatki w ich powstanie wymagał dużego zaangażowania. W mojej ocenie działalność Kandydatki spełnia kryterium dotyczącego wykazania się istotną działalnością naukową

Inne osiągnięcia w aktywności dydaktycznej organizacyjnej i popularyzujących nauką

Kandydatka brała udział w realizacji 3 projektów badawczych, przy czym jednym z nich kierowała, a efektem projektów były opublikowane prace naukowe. Jest członkiem Polskiego Towarzystwa Histochemików i Cytochemików (PTHiC), gdzie pełniła funkcje skarbnika. Dużą aktywność można zaobserwować w działalności związanej z recenzowaniem artykułów naukowych. Kandydatka wykonała 32 recenzje i to w renomowanych czasopismach. Pani doktor Szaryńska współpracuje z wieloma jednostkami swej macierzystej Uczelni, ale także Politechniką Gdańską oraz Akademią Wychowania Fizycznego i Sportu w Gdańsku, co wskazuje, że Kandydatka potrafi organizować i prowadzić badania w „multidyscyplinarnych” zespołach badawczych. Kandydatka dba o swój rozwój w zakresie doskonalenia zawodowego, poszerzania warsztatu, zwiększania profesjonalizmu pracownika naukowego – w tym celu uczestniczyła w 14 kursach i warsztatach. Współorganizowała 2 zjazdy naukowe. Jako pracownik UG Pani doktor prowadzi zajęcia dydaktyczne w ramach katedry, organizuje również kursy dla osób przygotowujących się do anglojęzycznych studiów medycznych. Podejmowała się opieki nad pracami promocyjnymi, jest również promotorem pomocniczym rozprawy doktorskiej. W ramach popularyzacji nauki publikuje artykuły na portalu „Biotechnologia”, a także organizuje kursy dla uczniów X Liceum Ogólnokształcącego w Gdańsku pt. „Microscopy”.

Podsumowanie

Postępowanie o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauki medyczne i nauki o zdrowiu, dyscyplina nauki medyczne, Pani Magdaleny Szaryńskiej przez Radę Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego wszczęto na podstawie jej wniosku do Rady Doskonałości Naukowej z dnia 07.03.2022. Kandydatka do oceny przedstawiła osiągnięcia naukowe pt. „Optymalizacja hodowli ludzkich komórek raka jelita grubego w postaci kolonosfer i wykorzystanie ich do oceny aktywności ścieżki sygnałowej Fas w nowotworowych komórkach macierzystych”, które opisane jest w cyklu 3 prac oryginalnych i jednej pracy przeglądowej oraz autoreferat obejmujący opis jej kariery naukowej, osiągnięć badawczych, organizacyjnych i edukacyjnych.

W mojej ocenie wniosek Pani Magdaleny Szaryńskiej o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauki medyczne i nauki o zdrowiu, dyscyplina nauki medyczne, przez Radę Nauk Medycznych Gdańskiego jest uzasadniony, ponieważ spełnia wymagania art. 219 Ustawy Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce i w związku z tym wniosek popieram.

Poznań 17.11.2022

Andrzej Płewski