



**Zakład Klinicznej Biologii Molekularnej
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku**

Kierownik: Prof. dr hab. med. Jacek Nikliński

15-269 Białystok, u. Waszyngtona 13

Tel. (+48)85 748 59 35; Fax: (+48)85 748 59 88

OCENA

Osiągnięcia naukowego, działalności naukowej, dydaktycznej i organizacyjnej

dr n. med. Magdaleny Szaryńskiej

z Katedry i Zakładu Histologii

Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Pani dr n. med. Magdalena Szaryńska jest absolwentką Biologii na Wydziale Biologii, Geografii i Oceanologii Uniwersytetu Gdańskiego, który ukończyła w 2004 roku. Po uzyskaniu tytułu magistra biologii, Habilitantka w 2005 rozpoczęła Studia Doktoranckie na Akademii Medycznej w Gdańsku. Wtedy też rozpoczęła pracę w Katedrze i Zakładzie Histologii na Wydziale Lekarskim Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego jako asystent, gdzie od 2010 pełni funkcję adiunkta. W 2010 Habilitantka otrzymała stopień naukowy doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „Charakterystyka biologiczna krwiotwórczych komórek macierzystych ludzkiej krwi pępowinowej”.

Ocena osiągnięcia naukowego

Osiągnięcie naukowe pani dr Magdaleny Szaryńskiej zatytułowane: *„Optymalizacja hodowli ludzkich komórek raka jelita grubego w postaci kolonosfer i wykorzystanie ich do oceny funkcji ścieżki sygnałowej Fas w nowotworowych komórkach macierzystych”* stanowi cykl 4 powiązanych tematycznie prac opublikowanych w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym o łącznym *Impact Factor* wynoszącym **11,247** oraz **165** punktach MNiSW, w których Habilitantka jest pierwszym lub drugim autorem.

Pani dr Magdalena Szaryńska podjęła się analizy biologicznego znaczenia ścieżki Fas dla właściwości nowotworowych komórek macierzystych (NKM) ludzkich linii raka jelita grubego (HCT116, HT29) oraz komórek raka jelita grubego (RJG) wyizolowanych z fragmentów guzów pobranych od pacjentów i hodowanych w postaci trójwymiarowych kolonosfer.

Habilitantka wyznaczyła i zrealizowała następujące 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 (nowotworowych komórek macierzystych) RJG człowieka.
5. Analiza synergistycznych właściwości aspiryny i agonistycznego przeciwciała anti-Fas na właściwości NKM RJG.

Powiązane tematycznie publikacje Habilitantki, wchodzące w skład cyklu stanowiącego osiągnięcie naukowe, są przykładem konsekwentnej realizacji wyżej wymienionych celów badawczych, zaś praca przeglądowa włączona do cyklu habilitacyjnego, opisująca podstawowe cechy NKM oraz podkreślająca ich udział w patogenezie RJG, tworzy istotne tło epidemiologiczne. Publikacja ta była wielokrotnie cytowana w czasopiśmie międzynarodowych (26 cytowań wg. Web of Science- Core Collection).

W pierwszej pracy (Szaryńska M., Olejniczak A., Kobiela J., Spsychalski P., Kmieć Z. *Therapeutic strategies against cancer stem cells in human colorectal cancer (review). Oncol. Lett. 2017;14: 7653.*), będącej pracą przeglądową, opisano właściwości nowotworowych komórek macierzystych (NKM) oraz zaprezentowano szeroki stan wiedzy dotyczący testowanych nowatorskich metod leczenia RJG. Celem tych strategii terapeutycznych są NKM w obrębie guza, gdyż właśnie ta populacja odpowiada za wysoki odsetek niepowodzeń terapii oraz za wznowę choroby i tworzenie przerzutów. Zakłada się, że takie związki po włączeniu do schematu leczenia pacjentów z RJG mogłyby znacznie zwiększyć jej efektywność. W pracy tej Autorzy wskazują również, że terapia łącząca klasyczne i nowatorskie metody pozwoliłaby obniżyć dawki chemioterapeutyków, zmniejszając jednocześnie skutki uboczne terapii i podnosząc komfort życia pacjentów.

Druga z prac w tym cyklu (Szaryńska M., Olejniczak A., Wierzbicki P., Kobiela J., Łaski D., Śledziński Z., Adrych K., Guzek M., Kmieć Z. *FasR And FasL In Colorectal Cancer. Int. J. Oncol. 2017;51: 975.*) zawiera wyniki potwierdzające, że zastosowane warunki hodowli w medium bezsurowiczym pozwalają uzyskać trójwymiarowe kolonosfery, które były wzbogacone w komórki o pierwotnym fenotypie – NKM. Habilitantka zaobserwowała również znaczne różnice we właściwościach komórek linii RJG hodowanych

w postaci adherentnej i sferycznej, jednocześnie podkreślając podobieństwo właściwości komórek linii RJG z hodowli sferycznej do hodowli komórek pobranych od pacjentów.

Autorzy pracy wskazują na duże znaczenie ścieżki Fas dla różnych aspektów biologii nowotworowych komórek macierzystych. NKM są populacją, która odpowiada za nieskuteczność terapii pacjentów z RJG, więc wszelkie próby zaprzęgnięcia tej ścieżki w celu zwiększenia wydajności leczenia są warte rozważenia. Wyniki powyższej pracy jednoznacznie zasugerowały, że ścieżka Fas pełni kluczowe funkcje w NKM, co wpłynęło na dalsze analizy tego zagadnienia w kolejnych badaniach Habilitantki.

Trzecia praca (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.) przedstawia wyniki pokazujące, że hodowla sferyczna lepiej odzwierciedla warunki wzrostu guza *in vivo*, w porównaniu do modelu adherentnego. Obserwacje Habilitantki potwierdziły heterogenność populacji komórkowych w obrębie kolonosfer, w których komórki o cechach NKM nie dominowały w 100%, co jest spójne z analizą guzów pobranych od pacjentów. Biorąc pod uwagę powyższe obserwacje, stwierdzono, że hodowle sferyczne stanowią bardziej wiarygodny model badawczy, ponieważ w obrębie sfer występują komórki proliferujące, wyciszone, nekrotyczne i martwe, które są również obserwowane w warunkach naturalnych. Taka trójwymiarowa forma ekspansji *in vitro* naśladuje architekturę wzrastających guzów litych, czego nie obserwuje się w hodowlach adherentnych.

Wyniki czwartej publikacji włączonej do cyklu (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.) sugerują, że łączne traktowanie komórek RJG przy użyciu aspiryny (ASA) i przeciwciał anti-Fas może przynieść wymierne korzyści, kiedy włączy się je do terapii pacjentów z RJG. ASA zdaje się być swoistym molekularnym przełącznikiem dwóch przeciwnych aktywności ścieżki Fas – pro-apoptotycznej versus promującej właściwości NKM. Dodatkowo, wydaje się, że równowaga pomiędzy poszczególnymi kaspazami: kaspazą 2 i kaspazą 3 może mieć kluczowe znaczenia dla całkowitego efektu traktowania komórek przy użyciu ASA i przeciwciałami anti-Fas. ASA ma prawdopodobnie znaczący wpływ na regulowanie poziomów obu kaspaz w komórkach RJG będących jednocześnie pod wpływem stymulacji ścieżki Fas.

Podsumowując osiągnięcie habilitacyjne należy stwierdzić, że Habilitantka w pełni osiągnęła wszystkie postawione cele badawcze:

1. Zoptymalizowała warunki hodowli sferycznej linii RJG komórek RJG wyizolowanych z fragmentów guzów of pacjentów.
2. Udowodniła wyższość hodowli sferycznej nad adherentną, poprzez przeprowadzenie analizy porównawczej właściwości komórek utrzymywanych w obu typach hodowli.
3. Dokonała oceny wpływu agonistycznego przeciwciała anti-Fas na cechy i funkcje komórek linii RJG oraz komórek RJG wyizolowanych z materiału klinicznego w hodowli.
4. Przedstawiła analizę synergistycznego efektu aspiryny i agonistycznego przeciwciała anti-Fas na właściwości NKM RJG.

Przeprowadzone przez Habilitantkę badania wskazują, że przedstawiony model hodowli sferycznej 3D stanowi ważną i wiarygodną platformę do badań nad mechanizmami rozwoju nowotworów i potencjalnymi strategiami terapeutycznymi. Wysoka wartość naukowa osiągnięcia habilitacyjnego dr. Magdaleny Szaryńskiej została potwierdzona licznymi cytowaniami tych publikacji w czasopismach międzynarodowych [55 cytowań wg. Web of Science- Core Collection na dzień 2.12.2022].

Ocena pozostałego dorobku naukowego

Pozostałe prace naukowe Habilitantki stanowią cykl publikacji o tematyce związanej z procesem nowotworzenia oraz właściwościami nowotworowymi komórek macierzystych w raku jelita grubego, ocenie właściwości komórek dendrytycznych uzyskanych z prekursorów monocytarnych oraz analizy różnych aspektów wywierających wpływ na krwiotwórcze komórki macierzyste krwi pępowinowej człowieka. Każdy z tych tematów badawczych znalazł podsumowanie w postaci obszernych i wartościowych publikacji. Jednoznacznie wskazuje to na szeroki potencjał naukowy i kompetencje Habilitantki w planowaniu i skutecznej realizacji różnorodnych tematów badawczych.

Ocena bibliometryczna dorobku naukowego Habilitantki

Całościowy dorobek naukowy Habilitantki, zgodnie z załączoną dokumentacją przygotowaną przez Pracownię Bibliograficzną Biblioteki Głównej GUMed, obejmuje **8** publikacji pełnotekstowych oraz **9** prac poglądowych, z których **5** posiada IF. Sumaryczny

Impact Factor według listy Journal Citation Reports (JCR), zgodnie z rokiem opublikowania wynosi **57,991**, Indeks Hirsha **8**, a punktacja MNiSW **663**. Ponadto dorobek naukowy Habilitantki uzupełnia **21** prezentacji na zjazdach krajowych i międzynarodowych.

Niewielkie rozbieżności pomiędzy wydrukiem z Biblioteki, a spisem publikacji przedstawionym przez Habilitantkę wynikają zapewne z odmiennej kategoryzacji kilku pozycji.

Biorąc pod uwagę, istotny wzrost aktywności publikacyjnej Habilitantki po doktoracie, wyjątkową aktywność w prezentacji otrzymanych wyników oraz problemów dotyczących raka jelita grubego na licznych zjazdach uważam, iż Jej dorobek naukowy w pełni uzasadnia ubieganie się o stopień naukowy doktora habilitowanego.

Inne osiągnięcia Habilitantki na polu nauki

Projekty naukowe

Pani dr Magdalena Szaryńska uczestniczyła w realizacji 3 projektów badawczych finansowanych przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego:

Habilitantka była kierownikiem projektu MNiSW o nr N N402 684040, pt.: „Analiza wpływu ludzkich komórek dendrytycznych na właściwości biologiczne i molekularne pierwotnych linii raka jelita grubego człowieka w modelu mysim”, realizowanego w latach 2011-2017.

Była głównym wykonawcą projektu finansowanego przez MNiSW o nr 2 PO5A 088 30 pt.: „Optymalizacja namnażania komórek dendrytycznych o właściwościach immunosupresyjnych oraz cytotoksycznych z krwiotwórczych komórek macierzystych ludzkiej krwi pępowinowej”. Projekt został zrealizowany w latach 2006-2010.

Była wykonawcą w zadaniu badawczym Miniatura o nr 2019/03/X/NZ3/00434 pt.: „Ocena poziomu wybranych białek związanych z hormonalną homeostazą tarczycy w komórkach raka jelita grubego wyizolowanych od pacjentów oraz korelacja ich z parametrami klinicznymi oraz właściwościami nowotworowych komórek macierzystych”. Zadanie badawcze było realizowane w latach 2019 – 2021.

Członkostwo w towarzystwach naukowych

Pani dr Magdalena Szaryńska od 2007 jest członkiem Polskiego Towarzystwa Histochemików i Cytochemików (PTHiC), w którym w latach 2009-2011 pełniła funkcję skarbnika.

Recenzowanie artykułów w czasopismach naukowych

Habilitantka łącznie recenzowała 32 prace dla renomowanych czasopism naukowych o zasięgu międzynarodowym: *Folia Histochemica et Cytobiologica*, *Spandidos (International Journal of Oncology)*, *Oncology Letters*, *Molecular Medicine Reports*, *Oncology Reports*, *Experimental and Therapeutic Medicine*, *MDPI (International Journal of Molecular Medicine, Cancers, Cells, Vaccines)*, *BMC Cancer*, *Willey - Molecular Carcinogenesis*.

Współpraca z innymi jednostkami naukowymi

Pani dr Magdalena Szaryńska nawiązała współpracę z licznymi jednostkami naukowymi zarówno w GUMed (Klinika Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Transplantacyjnej, Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Katedra i Zakład Immunologii Medycznej (dawniej Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej i Transplantologii), Katedra i Zakład Fizjopatologii, Klinika Położnictwa, Katedra i Zakład Immunologii (obecnie włączona do Katedry i Zakładu Immunologii Medycznej), Katedra i Zakład Biochemii, Katedra Mikrobiologii), jak i poza uczelnią (Oddział Położniczo-Ginekologiczny Szpitala św. Wojciecha, Gdańsk, Katedra Chemii Organicznej, Politechnika Gdańska, Zakład Fizjologii i Biochemii, Akademia Wychowania Fizycznego i Sportu w Gdańsku). Współpraca ta zaowocowała realizacją licznych projektów naukowych, których wyniki zostały opublikowane w postaci prac oryginalnych oraz zaprezentowane na konferencjach naukowych.

Nagrody za działalność naukową

Za działalność naukową Habilitantka otrzymała w 2019 r - Zespołowa Nagroda Rektora GUMed za badania nad charakterystyką biologiczną komórek dendrytycznych oraz ich potencjalnym wykorzystaniem terapeutycznym.

Ponadto otrzymała pierwszą nagrodę za wystąpienie pt: „Charakterystyka nowotworowych komórek macierzystych pochodzących z linii komórkowych raka jelita grubego”

zaprezentowane podczas 7 Konferencji Postępów w Badaniach Biomedycznych, (10-11.12.2016, Warszawa) oraz pierwszą nagrodę za pracę pt.: "Colorectal cancer stem cells as potential target for DC-based therapy" podczas 23rd International Students Scientific Conference: New Dimension of Medicine, 23-25.04.2015, Gdańsk.

Była również wyróżniona na 24th International Students Scientific Conference: New dimension of medicine za badania "Ocena interakcji między komórkami dendrytycznymi a nowotworowymi komórkami macierzystymi linii raka jelita grubego", 18-20.05.2016, Gdańsk.

Działalność dydaktyczna

Pani dr Magdalena Szaryńska od 2005 prowadzi zajęcia dydaktyczne ze studentami (seminaria i ćwiczenia) w Katedrze Histologii i Immunologii, później Katedrze Histologii Wydziału Lekarskiego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w zakresie histologii z cytofizjologią dla studentów I roku Wydziału Lekarskiego oraz Wydziału Nauk o Zdrowiu. Dodatkowo Habilitantka zaangażowana była w prowadzenie zajęć fakultatywnych koncentrujących się wokół tematyki diagnostyki mikroskopowej. Pani dr Magdalena Szaryńska prowadzi zajęcia zarówno ze studentami polsko-, jak i anglojęzycznymi. W latach 2009-2011 i 2016-2019 była opiekunem dydaktycznym przedmiotu Histology with Cell Physiology dla kierunku lekarskiego anglojęzycznego Wydziału Lekarskiego. Ponadto, Habilitantka w 2012 włączyła się w organizację rocznego kursu (Premedical Course, Pre-Med) dla młodzieży z różnych krajów przygotowujących się do studiów medycznych na kierunku lekarskim anglojęzycznym.

Pani dr Magdalena Szaryńska jest współautorem tłumaczenia rozdziału „Tkanka nabłonkowa” podręcznika „Histologia” Junqueira: podręcznik i atlas / Anthony L. Mescher, Edra Urban & Partner, Wrocław 2020. Za co otrzymała w grudniu 2021 roku Zespołową Nagrodę Dydaktyczną Rektora GUMed.

Ponadto, Habilitantka sprawuje opiekę merytoryczną nad studentami i młodymi naukowcami, czego rezultatem była wyróżniona w 2019 roku rozprawa doktorska podopiecznej mgr. Agaty Olejniczak-Kęder pt. „Charakterystyka modelu sferycznego linii komórkowych raka jelita grubego i jego wykorzystanie w badaniach in vitro z komórkami immunokompetentnymi i związkami przeciwnowotworowymi”, która dodatkowo została uhonorowana Nagrodą Gdańskiego Towarzystwa Naukowego i Prezydenta Miasta Gdańska dla Wybitnych Młodych Naukowców.

Pani dr Magdalena Szaryńska była opiekunem naukowym projektu „Analiza wpływu natywnych form bradykininy i neurotensyny oraz ich analogów na komórki ludzkich linii raka jelita grubego” prowadzonego przez studentkę Wydziału Analityki Medycznej GUMed, Kamilę Podpłońską w ramach programu Young Scientific Program Projektu PO WER 3.5.

Habilitantka została także promotorem pomocniczym rozprawy doktorskiej lek. Olgi Rostkowskiej z Kliniki Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Transplantacyjnej, pt.: „Rola hormonów tarczycy w rozwoju raka jelita grubego”.

Działalność organizacyjna i popularyzatorska

Habilitantka przygotowała artykuły opublikowane na łamach portalu biotechnologia.pl: Nowa metoda określania poziomu białek rozpuszczalnych (21.08.2008) oraz Komórki macierzyste - podstawowe definicje (01.10.2007).

Dodatkowo zaangażowała się w organizację weekendowego kursu dla uczniów z X Liceum Ogólnokształcącego w Gdańsku pt. „Microscopy”. Habilitantka odpowiedzialna była za przygotowanie materiałów dydaktycznych, prezentacji multimedialnych oraz prowadzenie całego kursu i opiekę w czasie zajęć praktycznych. Cały kurs był prowadzony w języku angielskim.

Pani dr Magdalena Szaryńska jest pierwszą autorką popularnonaukowej publikacji: Szaryńska M., Kmieć Z. *Rola nowotworowych komórek macierzystych w patogenezie i terapii chorób nowotworowych. Forum Medycyny Rodzinnej 2011; 5(1): 47-56.*

Wniosek końcowy

W związku z powyższym, na podstawie Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (Dz. U. z 2020 r. poz. 85) wnioskuję o nadanie Pani dr n. med. Magdalenie Szaryńskiej stopnia doktora habilitowanego.

Białystok, 2 grudnia 2022

UNIWERSYTET MEDYCZNY
w Białymstoku
ZAKŁAD KLINICZNEJ
BIOLOGII MOLEKULARNEJ
15-269 Białystok, ul. J. Waszyngtona 13
tel. 85 748 59 35, fax 85 748 59 88

KIEROWNIK
Zakładu Klinicznej Biologii Molekularnej
J. Nikliński
prof. dr hab. Jacek Nikliński