



Prof. dr hab. Jacek Jaworski
Pracownia Neurobiologii Molekularnej i Komórkowej
Międzynarodowy Instytut Biologii Molekularnej i Komórkowej
Ks. Trojdena 4, 02-109 Warszawa

Warszawa, 31 sierpnia 2019 r.

OCENA OSIĄGNIĘCIA HABILITACYJNEGO ORAZ DOROBKU NAUKOWEGO DOKTOR MARTY SIDORYK-WĘGRZYNOWICZ.

1. Ocena osiągnięcia habilitacyjnego

Na osiągnięcie habilitacyjne dr Marty Sidoryk-Węgrzynowicz, zatytułowane „Znaczenie uszkodzeń cyklu glutamina-glutaminian w zaburzeniach integracji astrocytarno-neuronalnej w wybranych stanach patologicznych OUN” składa się cykl 5 prac doświadczalnych wraz z dołączonym autReferatem. W przypadku wszystkich prac Habilitantka jest pierwszym autorem, a swój udział określiła w przedziale 50-65%. Omawiane prace ukazały się w latach 2009-2017, wszystkie w czasopismach o zasięgu międzynarodowym z listy filadelfijskiej. Były to *J. Neurochem.* (IF₂₀₀₉ = 3,999, IF₂₀₁₂ = 3,973; Sidoryk-Węgrzynowicz i wsp., 2009, 2012), *Glia* (IF₂₀₁₀ = 5,186, IF₂₀₁₁ = 4,820; Sidoryk-Węgrzynowicz i wsp., 2010, 2011) i *Acta Neuropathol. Com.* (IF₂₀₁₇ = 5,414; Sidoryk-Węgrzynowicz i wsp., 2017). Do osiągnięcia habilitacyjnego dołączono wymagane oświadczenia wszystkich autorów, określające ich współudział w powstaniu publikacji, co wypełnia kryteria formalne.

Kontrola transportu glutaminy i glutaminianu pomiędzy astrocytami i neuronami odgrywa kluczową rolę zarówno w komunikacji między neuronami ale także w homeostazie całego układu nerwowego. Zaburzenia wymiany tych aminokwasów pomiędzy dwoma głównymi typami komórek układu nerwowego najprawdopodobniej przyczynia się do jego dysfunkcji funkcjonalnej, jak i zmian patologicznych. Stąd tematyka badawcza, dotycząca czynników zaburzających cykl glutamina-glutaminian w integracji astrocytarno-neuronalnej ma nie tylko znaczenie poznawcze ale może też mieć istotne implikacje praktyczne. W swoich badaniach opisanych w osiągnięciu habilitacyjnym, Habilitantka wykorzystywała jako model badawczy głównie różne rodzaje hodowli *in vitro*, przede wszystkim hodowlę pierwotną astrocytów ale też neuronów, w celu określenia wpływu czynników neurotoksycznych (mangan) czy neurodegeneracyjnych (model tauopatii) na transport glutaminy i glutaminianu. Prace wchodzące w skład osiągnięcia Habilitantka pogrupowała w dwa główne nurty badawcze skupiające się odpowiednio na: (1) neurotoksycznym wpływie manganu poprzez jego działanie na cykl glutamina-glutaminian w integracji astrocytarno-neuronalnej (2) znaczeniu cyklu glutamina-glutaminian w modelach tauopatii (Sidoryk-Węgrzynowicz i wsp., 2017). Pierwszy kierunek badań dodatkowo można podzielić na badania dotyczące transportu odpowiednio glutaminy (Sidoryk-Węgrzynowicz i wsp., 2009; 2010, 2011) i glutaminianu (Sidoryk-Węgrzynowicz i wsp., 2012).

Badania przedstawione w pracach Sidoryk-Węgrzynowicz i wsp. (2009; 2010, 2011) skupiały się w głównej mierze na sprawdzeniu czy podanie manganu do hodowli pierwotnych astrocytów wpływa na systemy transportu glutaminy i w jaki sposób efekt ten jest wywierany na poziomie molekularnym. W pierwszej z wymienionych prac Habilitantka wykazała, iż dodanie manganu do podłoża hodowlanego astrocytów prowadzi do znaczących zmian w (i) ekspresji licznych transporterów glutaminy na poziomie mRNA i białka (ii) ich funkcjonalności i (iii) wychwycie i wyrzucie glutaminy. Z kolei w pracy Sidoryk-Węgrzynowicz i wsp., (2010), Habilitantka wykazała, iż ekspozycja astrocytów na mangan, prowadząca do opisanego powyżej spadku poziomu białek transporterów dla glutaminy, powoduje jednocześnie aktywację proteasomu i, przynajmniej w przypadku jednego z tych białek – SNAT3, najprawdopodobniej ich degradacji zależnej od tego kompleksu białkowego. W ostatniej z cyklu prac skupiających się na wpływie manganu na astrocyty i zmiany poziomu transporterów dla glutaminy Habilitantka skupiła się na ścieżkach sygnałowych odpowiadających za obserwowane zmiany. Otrzymane wyniki wskazały na szczególną rolę kinazy białkowej C w komórkowej odpowiedzi na mangan. Mangan powodował znaczący wzrost aktywności PKC. Jednocześnie pokazano, iż podanie estrów forbolu, znanych aktywatorów PKC, podobnie jak mangan prowadziło do obniżenia transportu glutaminy do wnętrza komórek. W końcu Habilitantka wykazała, iż zahamowanie PKC znosi wpływ manganu na transport glutaminy w astrocytach. W omawianym cyklu prac dr Sidoryk-Węgrzynowicz dodatkowo udowodniła, iż PKC może uczestniczyć w zwiększaniu degradacji SNAT3 przez proteasom. Podsumowując, w omówionych powyżej pracach Habilitantka po raz pierwszy poczyniła oryginalne obserwacje, iż podanie manganu zaburza astrocytarny transport glutaminy a efekt ten jest pośredniczony przez PKC rekrutującą szereg szlaków sygnałowych, w tym szlak degradacji proteasomalnej. Prace te dostarczają dwóch potencjalnych celów terapeutycznych w przypadku neurotoksyczności wywołanej manganem (PKC i proteasom), co może w przyszłości mieć znaczenie praktyczne i pozwolić na dość szybką interwencję terapeutyczną.

Drugi nurt badań Habilitantki opisany w pracy Sidoryk-Węgrzynowicz i wsp. (2012) wciąż dotyczył efektów wywoływanych przez mangan w astrocytach, jednak skupiał się na systemach komórkowych odpowiedzialnych za transport glutaminianu. Podobnie jak w przypadku transporterów dla glutaminy, podanie manganu skutkowało obniżeniem poziomu transporterów dla glutaminianu (GLAST i GLT-1). Było to efektem zwiększenia ich lizosomalnej degradacji. Ponadto, podobnie jak w przypadku zaburzeń transportu glutaminy, że zmiany w transporcie glutaminianu są zależne od PKC. Dodatkowo wskazano na potencjalny udział kaspazy-3. Większość z tych obserwacji jest nowatorska i pozwoliła po raz pierwszy zrozumieć jaki wpływ na astrocyty mają metale ciężkie i jak astrocyty mogą być związane ich efektem neurotoksycznym.

Ostatnia z prac wchodzących w skład osiągnięcia habilitacyjnego pani dr Marty Sidoryk-Węgrzynowicz ponownie skupia się na zaburzeniach cyklu glutamina-glutaminian, jednak tym razem w kontekście chorób neurodegeneracyjnych na przykładzie taupatologii. W opisywanych badaniach Habilitantka wykorzystywała myszy kodujące w mózgu chorobotwórczy wariant białka Tau (Thy1-TauP301L), jak również wyprowadzone z nich

hodowle astrocytarne i neuronalne. Dr. Marta Sidoryk-Węgrzynowicz wykazała zwiększenie proliferacji astrocytów oraz poziomu białek zaangażowanych w cykl glutamina-glutaminian i tym samym neuroprotekcję (np. GLAST, GLT-1). Przeprowadzone dodatkowe analizy proteomiczne wykazały również obniżenie produkowanego i wydzielanego przez astrocyty białka TSP1. Następnie, w serii bardzo pomysłowych eksperymentów Habilitantka funkcjonalnie wykazała istotną rolę tego białka w neuroprotekcji neuronów. Opisane powyżej wyniki uzyskane przez dr Martę Sidoryk-Węgrzynowicz stanowią istotny wkład w rozumienie procesów patologicznych zachodzących w mózgu pacjentów z tauopatiami, w tym z chorobą Alzheimera. Są również nowatorskie ponieważ większość prac badawczych przez wiele lat skupiała się głównie na neuronach i ewentualnie mikrogleju. A zatem jej oryginalny wkład w tę dziedzinę polega na dodaniu nowego spojrzenia na zagadnienie neurodegeneracji.

Podsumowując, przedstawione mi do oceny osiągnięcie habilitacyjne dr Marty Sidoryk-Węgrzynowicz zawiera istotne odkrycia dotyczące dysfunkcji zaburzeń cyklu glutamina-glutaminian w układzie nerwowym pod wpływem warunków indukujących stany neuropatologiczne a jakość przedstawionych wyników bez wątpienia spełnia stawiane odpowiednie wymagania.

2. Ocena dorobku naukowego

Swoją karierę naukową dr Marta Sidoryk-Węgrzynowicz rozpoczęła na Wydziale Biologii UW, gdzie w roku 2001 uzyskała tytuł zawodowy magistra na podstawie pracy magisterskiej z zakresu mikrobiologii zatytułowanej „Ocena aktywności fosfolipatycznej w patogenezie szczepu *Listeria monocytogenes*.”, wykonanej pod kierunkiem prof. dr hab. Jacka Bieleckiego. W roku 2002 Habilitantka podjęła studia doktoranckie w Zakładzie Neurotoksykologii Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN w Warszawie. Pracując pod kierunkiem pana prof. dr hab. Jana Albrechta rozwinęła nowe zainteresowania naukowe w kierunku neurobiologii, skupiając się już na tym etapie kariery na mechanizmach transportu glutaminy, podobnie jak w przypadku osiągnięcia habilitacyjnego. Jednak w latach 2002-2007 jej praca skupiała się przede wszystkim na komórkach nowotworowych pochodzenia glejowego. Tej tematyki dotyczyły 3 prace eksperymentalne (w tym 2 pierwszoautorskie) opublikowane przez Habilitantkę przed uzyskaniem stopnia doktora. Prace te ukazały się w czasopismach międzynarodowych (*Neurochem Int.*, *Neuroreport* i *Neurosci Lett.*), które co prawda nie były w tym czasie czasopismami wiodącymi w dziedzinie ale na pewno szeroko rozpoznanymi. Jednocześnie w tym okresie zaczęła się rozwijać współpraca Habilitantki z prof. Aschnerem z Vanderbilt University, dotycząca wpływu czynników neurotoksycznych - metali ciężkich, akryloamidu - na zdrowe astrocyty. Ta współpraca zaowocowała kolejnymi trzema pracami eksperymentalnymi w czasopismach międzynarodowych (*Ann NY Acad Sci*, *Toxicol Sci.*, *Brain Res.*), których dr Sidoryk-Węgrzynowicz jest współautorem. Dodatkowo pani doktor jest autorem pracy przeglądowej, dotyczącej transportu glutaminy w układzie nerwowym, która ukazała się w *Postęпах Biochemii*. W roku 2007 pani dr Marta Sidoryk-Węgrzynowicz uzyskała stopień doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy pt. „Ekspresja i funkcje transporterów glutaminy w komórkach nowotworowych pochodzenia glejowego. W sumie

badania wykonane przez Habilitantkę w okresie przed uzyskaniem stopnia doktora zaowocowały 6 pracami eksperymentalnymi (w tym dwoma pierwszoautorskimi) i jedną pracą przeglądową. W mojej opinii, na tym etapie kariery był to dorobek wyróżniający się i wskazujący, iż pani dr Marta Sidoryk-Węgrzynowicz była bardzo efektywną doktorantką.

W roku 2008 pani dr Marta Sidoryk-Węgrzynowicz kontynuowała swoją współpracę z prof. Michaelem Aschnerem w ramach pierwszego stażu podoktorskiego w Vanderbilt University w Nashville. Z tego okresu pochodzą prace wchodzące w skład osiągnięcia habilitacyjnego, które bardziej szczegółowo zostały już omówione powyżej wraz z uzasadnieniem istotności poczynionych przez Habilitantkę odkryć. Jednak jej dorobek z tego okresu pracy nie ogranicza się tylko do tych prac. Jej badania nad transportem aminokwasów w różnych warunkach fizjologicznych i neurotoksycznych zaowocowały 10 dodatkowymi pracami eksperymentalnymi. Dotyczyły one między innymi modulacji toksyczności wywołanej podaniem manganu przez takie substancje jak estrogen czy prostaglandyn. Innym kierunkiem badawczym była analiza wpływu toksyczności wywołanej przez metale na mikroglej. Omawiane prace ukazały się większości w bardzo dobrych i szanowanych czasopismach z dziedziny neurobiologii takich jak *Glia*, *Mol. Psych.* czy *J. Biol. Chem.* Dodatkowo w tym czasie Habilitantka była współautorką licznych prac przeglądowych oraz rozdziałów w książkach. Jej dorobek z tego okresu jest szeroko cytowany, co świadczy o tym, iż prace te uznane zostały za istotne przez środowisko naukowe. Ponownie, jak w przypadku okresu przed doktoratem, uważam, iż dorobek dr Marty Sidoryk-Węgrzynowicz dowodzi, iż jest ona osobą niezwykle pracowitą i efektywną, wykazującą się jednocześnie dużą zdolnością nawiązywania współpracy.

Kolejnym etapem w karierze naukowej pani dr Marty Sidoryk-Węgrzynowicz był wyjazd na kolejny staż podoktorski, tym razem w University of Cambridge. Tam od roku 2012 pod kierunkiem prof. Maria Grazii Spillantini Habilitantka poświęciła się badaniu zaburzeń transportu glutaminy i glutaminianu w chorobie Alzheimera. Główna praca będąca efektem stażu podoktorskiego wchodzi w skład osiągnięcia habilitacyjnego omówionego powyżej. Z tego okresu pochodzi również publikacja z podjętej przez dr Martę Sidoryk-Węgrzynowicz współpracy z dr Marco Sangramo z Turynu dotyczącej opracowania nowych nanomateriałów (Bazzano et al., 2016). Podsumowując okres 2012-2018 nie był aż tak produktywny jak pierwszy okres podoktorski, jednak podobnie jak w przypadku pierwszego stażu domyślał się, iż część prac może się ukazać z pewnym opóźnieniem. Od 2018 r. dr Marta Sidoryk-Węgrzynowicz jest adiunktem w Zakładzie Neurochemii IMDiK PAN, gdzie kontynuuje swoje zainteresowania tauopatiami.

Podsumowując, na dotychczasowy dorobek pani dr Marty Sidoryk-Węgrzynowicz składają się 22 prace oryginalne, 7 prac przeglądowych i 4 rozdziały w książkach. Wszystkie prace z wyjątkiem jednej ukazały się w czasopismach z listy filadelfijskiej. Warto podkreślić, iż w wielu spośród tych prac dr Marta Sidoryk-Węgrzynowicz jest pierwszym lub drugim autorem. Ukazały się w ważnych czasopismach dla dziedziny, w której pracuje, np. *Glia*. I co najważniejsze jej odkrycia znalazły uznanie w środowisku naukowym, o czym może świadczyć bardzo wysoka liczba cytowań (z wyłączeniem autocytowań), czyli 1189. Indeks H

(17) wskazuje, iż duża część jej prac jest regularnie cytowana. W moim odczuciu na ten etap kariery, szczególnie w porównaniu do średniej krajowej jest to dorobek wyróżniający się. Dlatego nie mam wątpliwości, iż spełnia on z nawiązką wymagania stawiane w postępowaniu habilitacyjnym.

3. Ocena dorobku dydaktycznego i popularyzatorskiego oraz współpracy międzynarodowej

Przedstawiona do oceny dokumentacja wskazuje, iż dr Marta Sidoryk-Węgrzynowicz ma bardzo skromny dorobek dydaktyczny. Ogranicza się on do opieki nad dwoma studentami i dwoma doktorantami w trakcie stażu podoktorskiego w Vanderbilt University oraz kolejnego doktoranta w Cambridge University. Załączona dokumentacja nie pozwala określić zakresu tej opieki. Jednak, jak rozumiem, przez całość swojej kariery dr Marta Sidoryk-Węgrzynowicz była pracownikiem naukowym bez obowiązków dydaktycznych, co tłumaczy, słabość tej części jej dorobku. Nie znalazłem również informacji na temat działalności popularyzatorskiej. Zatem tę część dorobku oceniam najslabiej, jednak chciałbym podkreślić, iż w mojej ocenie ta część dorobku nie powinna ważyć tak bardzo w przewodzie habilitacyjnym ze względu na różne modele kariery pracowników naukowych.

Natomiast ze względu na międzynarodowy charakter kariery Habilitantki jej współpraca międzynarodowa była bardzo bogata i dzięki niej udało jej się zbudować rozległą sieć kontaktów międzynarodowych, co w mojej ocenie będzie bardzo pozytywnie rzutować na jej dalszą karierę.

Wniosek końcowy

Podsumowując moją ocenę osiągnięcia habilitacyjnego i dorobku naukowego dr Marty Sidoryk-Węgrzynowicz, stwierdzam, że spełniają one wymogi stawiane kandydatom ubiegającym się o stopień doktora habilitowanego, określone stosownymi przepisami.



Prof. dr hab. Jacek Jaworski