

Gdańsk, dn. 16.03.2024 r.

Recenzja

osiągnięcia *Developing pharmacophore concepts exploring structural basis of protein networks involved in cancer or immune response* oraz dorobku naukowego, dydaktycznego i popularyzującego naukę
dr inż. Monikaben Padariya
w postępowaniu o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie biotechnologia

Dr inż. Monikaben Padariya ukończyła studia magisterskie na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej na kierunku biotechnologia/bioinformatyka. Następnie podjęła studia doktoranckie w Katedrze Technologii Leków i Biochemii Wydziału Chemicznego Politechniki Gdańskiej pod kierunkiem prof. dr. hab. Macieja Bagińskiego. W 2018 r. obroniła rozprawę doktorską pt. *Structural and dynamic insights on the EmrE protein in apo-form and with TPP' related substrates* i została zatrudniona na etacie badawczym w Katedrze Technologii Leków i Biochemii Politechniki Gdańskiej. W 2019 r. znalazła zatrudnienie w Międzynarodowym Centrum Badań nad Szczepionkami Przeciwnowotworowymi Uniwersytetu Gdańskiego, w którym pracuje do chwili obecnej.

Ocena osiągnięcia naukowego zgłoszonego do postępowania habilitacyjnego

W skład osiągnięcia habilitacyjnego dr inż. Monikaben Padariya pt. *Developing pharmacophore concepts exploring structural basis of protein networks involved in cancer or immune response* wchodzi 8 publikacji (6 prac oryginalnych i 2 poglądowe) z lat 2021-2022 o IF = 56,524 (910 pkt. MEiN). Tematyką zgłoszonego osiągnięcia naukowego jest prezentacja modeli farmakoforowych różnorodnych zestawów białek lub enzymów biorących udział w procesach nowotworowych lub odpowiedzi immunologicznej. Farmakofory zostały wygenerowane w oparciu o sieci białko-białko, albo mRNA lub DNA, które zapewniają wgląd w miejsce aktywne lub allosteryczne. Kandydatka w Autoreferacie podała spis artykułów naukowych włączonych do cyklu habilitacyjnego. Zostały one opublikowane w tak renomowanych czasopismach jak: *Molecular Biology and Evolution*, *Computational and Structural Biotechnology Journal*, *Open Biology*, *International Journal of Molecular Sciences*, *Biomedicines*, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *Biomolecules* oraz *Biophysical Chemistry*. Dr inż.

Monikaben Padariya jest pierwszym autorem we wszystkich artykułach, a w 5 pracach figuruje Ona jako autor do korespondencji. Wszystkie artykuły to prace wieloautorskie. Zgodnie z obowiązującymi przepisami, do dokumentacji habilitacyjnej dołączone zostały oświadczenia współautorów cyklu publikacji potwierdzające ich udział w redakcji prac, z którego wynika wiodąca rola Habilitantki w tym cyklu artykułów. Niemniej jednak wśród dołączonych przez Kandydatkę oświadczeń zabrakło oświadczenia prof. Robina Fahreus, który w artykułach P2 i P3 pełnił rolę jednego z autorów do korespondencji. Jest także współautorem artykułów P1, P4 i P7. Ponadto w oświadczeniach kilku współautorów pojawia się informacja, że byli oni autorami koncepcji badań. Oświadczenia takie złożyli: prof. Ted Hupp (P1, P2, P4, P6, P8), prof. Konstantinos Karakostis (P1), prof. Fritz Vollrath (P1), prof. Borek Wojtesek (P2), dr Alicja Sznarkowska (P1). Wobec powyższego niezwykle utrudnione jest wyodrębnienie indywidualnego merytorycznego udziału Habilitantki w kilku z włączonych do cyklu artykułów.

Tytułem wstępu Autorka przedstawiła znaczenie swoich badań na tle aktualnych zagrożeń związanych z zapadalnością na nowotwory i śmiertelnością dotkniętych nimi pacjentów. Omówiła udział czynnika transkrypcyjnego jakim jest gen p53 oraz mutacji w jego obrębie w powstawaniu nowotworów oraz terapii nowotworowej. Nawiązała także do mechanizmu degradacji mRNA oraz helikazy RNA UPF1, jako kluczowego składnika tego wieloetapowego procesu. Przedstawiła również koncepcję blokowania homotrimeru białka S wirusa SARS-Cov-2 jako metody zapobiegania wejściu wirusa do komórki gospodarza.

W pierwszym etapie prac zainteresowania Habilitantki skupiły się na genie supresorowym p53 odgrywającym rolę w rozwoju komórek, apoptozie, onkogenezie, starzeniu się w odpowiedzi na stres i infekcje. Gen p53 jest ściśle regulowany przez ligazę ubikwitynową MDM2 E3. Szlak p53 – MDM2 ewoluował wspólnie, przy czym MDM2 pozostał w dużej mierze konserwatywny, podczas gdy gen TP53 uległ przemianie na różne izoformy. W związku z tym, że słonie takie jak *Loxodonta africana* stanowią idealne modele do badania tej koewolucji, ponieważ są duże i długowieczne, a także posiadają 20 kopii sekwencji izoformicznych TP53 wyrażających różne motywy wiążące BOX-I MDM2, właśnie ten model został przez Habilitantkę wybrany do badań. Łącznie, izoformy te, zwiększałyby wrażliwość na stresy komórkowe, takie jak uszkodzenia DNA, co prawdopodobnie wiązałoby się z silną obroną przeciwnowotworową i innymi adaptacjami sprzyjającymi zdrowemu starzeniu się. W związku z tym, Habilitantka badała ewolucję molekularną układu p53–MDM2, łącząc modelowanie *in silico* i testy

in vitro w celu zbadania strukturalnych i funkcjonalnych aspektów izoform p53 zachowujących interakcję MDM2, tworząc jednocześnie odrębne pule sygnalizacji komórkowej. Zastosowana przez Nią metodologia po raz pierwszy pokazała, że symulacje dokowania *in silico* można wykorzystać do badania funkcjonalnych aspektów izoform p53 słońca.

W toku prowadzonych prac Habilitantka zbadła aspekty funkcjonalne izoform p53 i dynamikę ich interakcji z MDM2. Zbadła także czynniki wirusowe ukierunkowane na różne miejsca transporterów TAP1-TAP2 wraz z analizą jak wirusy hamują translokację peptydów za pośrednictwem Tap-2 na poziomie molekularnym. Ponadto Autorka zbudowała model farmakoforu na podstawie interakcji dwóch izoform UPF1 z poli(U)mRNA. Dr inż. Monikaben Padariya zidentyfikowała także zestaw zakonserwowanych białek-mRNA w różnych nowotworach przy okazji badania specyficzności wiązania PABPC1 za pomocą śledzenia poli(A)-mRNA. Habilitantka zaproponowała samoistne motywy liniowe oparte na interakcjach wewnątrzcząsteczkowych między monomerami homotrimeru szczytowego SARS-Cov-2. Przedstawiła również różne interfejsy funkcjonalne genów IRDS dające wgląd w ich udział w różnych procesach biologicznych. Dokonała także pomiaru zmian miejsca aktywnego enzymu proteazy w wysoko stężonych roztworach rozpuszczalników głęboko eutektycznych.

Badania Habilitantki mają duże znaczenie poznawcze. Na uwagę zasługuje fakt, że znaczna część badań została wykonana w ramach współpracy z Institute of Genetics and Cancer, University of Edinburgh, Research Centre for Applied Molecular Oncology (RECAMO), Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Institut de Biotechnologia i de Biomedicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Inserm UMRS1131, Institut de Génétique Moléculaire, Université Paris 7.

Analizując osiągnięcie naukowe Autorki należy zwrócić szczególną uwagę na umiejętność wykorzystania i łączenia metod eksperymentalnych i teoretycznych nowoczesnej biologii medycznej i biotechnologii. Umożliwiła ona Kandydatce krytyczną analizę wyników oraz racjonalne wyciąganie wniosków. Reasumując, uważam, że oceniany cykl publikacji zgłoszonych do postępowania habilitacyjnego stanowi niezwykle istotne uwieńczenie osiągnięć naukowych Habilitantki i jest dowodem Jej dojrzałości do prowadzenia samodzielnych prac badawczych, jak też umiejętności do kierowania pracą interdyscyplinarnego zespołu. Obie te cechy mogą być zapowiedzią sukcesów w przyszłości. Zwłaszcza, że dr inż. Monikaben Padariya przedstawiła ambitny plan dalszych badań naukowych.

Ocena pozostałych osiągnięć naukowych

Cytując dane zamieszczone w Autoreferacie Kandydatki, Jej całkowity dorobek naukowy obejmuje 33 artykuły, a 25 po wyłączeniu cyklu habilitacyjnego, z czego w 9 pracach Habilitantka jest pierwszym autorem lub pełni funkcję autora korespondującego. Sumaryczny *Impact Factor* jej prac wynosi $IF = 115,602$ (w tym po doktoracie $95,014$), a $59,078$ po wyłączeniu osiągnięcia habilitacyjnego. Suma punktów MEiN równa jest 2640 (po doktoracie 1950). Prace te były cytowane wg bazy Web of Science 210 razy, a indeks Hirscha $h = 9$. Dr inż. Padariya jest też współautorem 8 doniesień zjazdowych prezentowanych na konferencjach, 7 przed doktoratem (3 prezentacje ustne i 4 plakaty) i 1 doniesienia (plakat) po doktoracie. Kandydatka jest również współautorem 1 zgłoszenia patentowego.

Prace naukowe dr inż. Padariya (poza cyklem zgłoszonym jako osiągnięcie habilitacyjne) dotyczą scharakteryzowania właściwości molekularnych białka MDT EmrE (rozpoznawanie ligandu, zmiana konformacji białka i ruch ligandu) z wykorzystaniem podejścia symulacyjnego MD, projektowania komputerowego leków, modelowania molekularnego, dokowania molekularnego, symulacji dynamiki molekularnej, w tym dimerów i monomerów intergrazy HIV-1, inhibitorów integrazy HIV-1, odwrotnej transkryptazy HIV-1, inhibitorów lipazy trzustkowej, inhibitorów tyrozynazy z grzybów, inhibitorów telomerazy.

Wysoką ocenę prac naukowo-badawczych dr inż. Padariya potwierdza fakt ich publikacji w wielu renomowanych czasopismach z listy Journal Citation Reports, o wysokim współczynniku oddziaływania *IF*: *Cancers*, *Scientific Reports* (2 prace), *Journal of Clinical Medicine* (2 prace), *Biomolecules* (2 prace), *International Journal of Molecular Sciences*, *International Journal of Computational Biology*, *International Journal of Bioscience, Biochemistry and Bioinformatics*, *Transactions on Computational Biology and Bioinformatics*, *Archives of Biochemistry and Biophysics*, *Biochimica et Biophysica Acta*, itp. Akceptowanie prac do druku przez uznane wydawnictwa o profilu biochemicznym, biologicznym, molekularnym i bioinformatycznym świadczy o wysokim poziomie naukowym, poprawności merytorycznej oraz dużym zainteresowaniu badaniami realizowanymi przez Habilitantkę i współpracujący zespół naukowców.

Współautorami prac dr inż. Monikaben Padariya są, oprócz pracowników Międzynarodowego Centrum Badań nad Szczepionkami Przeciwnowotworowymi Uniwersytetu Gdańskiego, są pracownicy z innych jednostek naukowych, głównie zagranicznych, co świadczy o Jej predyspozycji do pracy w interdyscyplinarnych zespołach, a ponadto o umiejętności wykorzystania wszystkich atutów pracy

zespołowej, w tym przede wszystkim kompleksowego podejścia do rozpatrywanych problemów badawczych. Z pewnością przyczynił się do tego odbyty przez Habilitantkę staż naukowy w laboratorium prof. B. Jayarama w The Supercomputing Facility for Bioinformatics & Computational Biology przy Indian Institute of Technology w New Dehli.

Dr inż. Monikaben Padariya aktywnie uczestniczy w realizacji projektów badawczych finansowanych ze źródeł zewnętrznych. Było to 6 projektów: 2 projekty przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora i 4 po uzyskaniu tego stopnia. Przed doktoratem Kandydatka pełniła funkcję wykonawcy w projekcie TARGETTELO w ramach grantu NCBiR STRATEGMED (2017-2018) oraz w projekcie NCN OPUS (2015-2016). Natomiast po uzyskaniu stopnia doktora Habilitantka była główną beneficjentką UGrants-START w ramach dofinansowania IDUB (2022), a także wykonawcą grantów w ramach konkursów NCN: SONATINA (2020-2023), OPUS (2021-2025) oraz SONATA (2022-2025).

Za aktywność naukową dr inż. Monikaben Padariya otrzymała nagrodę PAN w Gdańsku dla młodych naukowców za najlepszą pracę twórczą w 2015 i 2017 roku. Otrzymała także nagrodę naukową III stopnia Rektora Uniwersytetu Gdańskiego za pracę naukową w 2021 r. Habilitantka była również członkiem Programu Doktoranckiego EUROPIN. Otrzymała również stypendium im. Ignacego Łukasiewicza, stypendium ufundowane przez NAWA oraz stypendium prokadościowe za osiągnięcia na Wydziale Chemicznym Politechniki Gdańskiej, stypendium Rektora Politechniki Gdańskiej dla najlepszych doktorantów, a także stypendium InterPhD.

W latach 2022-2023 powierzono Habilitantce funkcję redaktora gościnnego w wydaniu specjalnym czasopisma *Vaccines* pt. *SARS-Cov-2 Spike-Based Vaccines*. Również 3-krotnie pełniła Kandydatka rolę recenzenta artykułów w czasopismach *Scientific Reports*, *Transactions on Computational Biology and Bioinformatics* oraz *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*.

Potwierzeniem wysokiego poziomu naukowego Kandydatki jest powierzenie jej funkcji promotora pomocniczego 1 doktoratu realizowanego w Międzynarodowym Centrum Badań nad Szczepionkami Przeciwnowotworowymi. Szkoda, że Kandydatka nie podał ani nazwiska doktoranta, ani tytułu tego doktoratu.

Ocena działalności dydaktycznej i popularyzującej naukę

Osiągnięcia Habilitantki w zakresie dydaktyki i popularyzacji nauki są raczej skromne. Poza działalnością naukową dr inż. Monikaben Padariya w ramach studiów doktoranckich prowadziła

jedynie laboratoria z informatyki w Katedrze Chemii Fizycznej Wydziału Chemicznego Politechniki Gdańskiej dla studentów anglojęzycznego kierunku *Environmental Protection and Management*. Jednakże ocena osiągnięć dydaktycznych, organizacyjnych, czy też popularyzujących naukę, zgodnie z dobrymi praktykami zalecanymi przez Radę Doskonałości Naukowej, nie powinna mieć wpływu na sformułowanie ostatecznej konkluzji dotyczącej poparcia lub jego braku dla ocenianego wniosku Habilitantki.

Podsumowanie i wniosek końcowy

Podsumowując całokształt działalności dr inż. Monikaben Padariya stwierdzam, że legitymuje się Ona znaczącymi osiągnięciami w pracy naukowej. Od czasu doktoratu istotnie powiększyła dorobek naukowy o wartościowe pozycje liczące się w specjalistycznym piśmiennictwie naukowym. Konsekwentnie rozwija nowe tematy badawcze, jest specjalistą w zakresie komputerowego projektowania leków, modelowania molekularnego, dokowania molekularnego, symulacji dynamiki molekularnej, predykcji oddziaływania nowych substancji chemicznych z ich biologicznymi celami molekularnymi. Włączając się w aktualne i ważne z praktycznego punktu widzenia kierunki badawcze oraz rozwijając umiejętności pracy zespołowej zdobywa nowe doświadczenia przydatne w pracy naukowej. Biorąc pod uwagę dokumentację dołączoną do wniosku Habilitantki, stwierdzam że **dr inż. Monikaben Padariya spełnia wymagania zawarte art. 219 ust. 1 pkt 1-3 ustawy z 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668 z późn. zm.)** i jest dobrze przygotowana do prowadzenia samodzielnych prac badawczych. Z tego względu **popieram wniosek** o nadanie Jej stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie biotechnologia.


prof. dr hab. Katarzyna Gobis