

Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
Al. Kościuszki 4, 90-419 Łódź



UNIWERSYTET  
MEDYCZNY  
W ŁODZI

Zakład Patologii Molekularnej  
i Neuropatologii  
KATEDRA ONKOLOGII  
ul. Czechosłowacka 8/10 92-216 Łódź  
tel/fax 0-42 679-14-77

Łódź, 17.06.2015

**Ocena osiągnięć naukowych, dydaktycznych i organizacyjnych dr Moniki Słomińskiej-Wojewódzkiej w związku z ubieganiem się o uzyskanie stopnia naukowego doktora habilitowanego.**

Z przyjemnością podjąłem się recenzji w przewodzie habilitacyjnym dr Moniki Słomińskiej-Wojewódzkiej. Od razu należy zaznaczyć, że dorobek naukowy i osiągnięcia spełniają wszystkie kryteria ubiegania się o stopień doktora habilitowanego. Dr Słomińska-Wojewódzka uzyskała tytuł magistra biotechnologii na Międzyuczelnianym Wydziale Biotechnologii Uniwersytetu Gdańskiego i Akademii Medycznej w Gdańsku, a stopień doktora – w 2003 r. na podstawie pracy „Rola białka SeqA w regulacji replikacji, transkrypcji i rozwoju bakteriofaga  $\square$ ”. Od 2003 r. pracuje w Katedrze Biologii Molekularnej Uniwersytetu Gdańskiego. W latach 2003 – 2005 odbyła staż podoktorski w The Norwegian Radium Hospital, Department of Biochemistry oraz kilka krótszych staży. Warto zauważyć, że dr Słomińska-Wojewódzka przebywała także na urlopie macierzyńskim, co nie przeszkodziło jej kontynuować kariery naukowej.

Przedmiotem osiągnięcia naukowego „Specyficzność substratowa białek opiekuńczych retikulum endoplazmatycznego EDEM1 i EDEM2 oraz ich rola w transporcie wewnątrzkomórkowym rycyny” jest cykl 5 prac:

1. Słomińska-Wojewódzka M.,\* Gregers T.G.,\* Wälchli S., Sandvig K. (2006). EDEM is involved in retrotranslocation of ricin from the endoplasmic reticulum to the cytosol. *Mol. Biol. Cell*, 17: 1664-1675.

\*autorzy równorzędni, (IF2006: 6,56; pkt. MNiSW2014 = 30)

2. Sokołowska I., Wälchli S, Węgrzyn G., Sandvig K., Słomińska-Wojewódzka M.\* (2011). A single point mutation in ricin A-chain increases toxin degradation and abrogates EDEM1-dependent ER retrotranslocation. *Biochem. J.*, 436: 371-385.

\*autor korespondujący, (IF2011 = 4,89; pkt. MNiSW2014 = 35)

3. Słomińska-Wojewódzka M.,\* Sandvig K. (2013). Ricin and ricin-containing immunotoxins: insights into intracellular transport and mechanism of action *in vitro*. *Antibodies*, 2: 236-269.

\*autor korespondujący, (IF2013 = bez IF, pkt. MNiSW2014 = bez punktów)

4. **Słomińska-Wojewódzka M.**,\* Pawlik A., Sokołowska I., Antoniewicz J., Węgrzyn G., Sandvig K. (2014). EDEM2 compared with EDEM1 in ricin transport from the endoplasmic reticulum to the cytosol. *Biochem. J.*, 457: 485-496.

\*autor korespondujący, (IF2014 = 4,77, pkt. MNiSW2014 = 35)

5. Sokołowska I., Piłka E.S., Sandvig K., Węgrzyn G., **Słomińska-Wojewódzka M.\*** (2015). Hydrophobicity of protein determinants influences the recognition of substrates by EDEM1 and EDEM2 in human cells. *BMC Cell Biology*, DOI 10.1186/s12860-015-0047-7.

\*autor korespondujący, (IF2014 = 2,84, pkt. MNiSW2014 = 25) O łącznym IF 19.06, liczba cytowań 160; Indeks Hirscha = 6 wg Google Scholar

Początkowo autorka stwierdziła, że w embrionalnych komórkach nerkowych człowieka, HEK293 (ang. *human embryonic kidney*), nadprodukcja białka EDEM1 powoduje mniej więcej 4-krotny spadek cytotoksyczności rycyny (**Słomińska-Wojewódzka i wsp.**, 2006), co sugeruje, że nadprodukcja EDEM1 podwyższa ogólny transport nieprawidłowo sfałdowanych białek przez kanały ER, blokując w ten sposób ich dostępność dla rycyny. Dalsze prace eksperymentalne pokazały, że białko EDEM2 bierze udział w transporcie RTA do cytozolu, co odróżnia je od białka EDEM1 (**Słomińska-Wojewódzka i wsp.**, 2014). Zmutowana w podjednostce A rycyna (P250A) ulega 3-krotnie zwiększonej degradacji zachodzącej w endosomach, co prowadzi do obniżenia poziomu zmodyfikowanej holotoksyny w aparacie Golgiego; fakt ten również częściowo tłumaczy obniżoną cytotoksyczność rycyny RTAP250A:RTB. Za obniżoną cytotoksyczność zmienionej rycyny odpowiada również mniej więcej 3-krotna redukcja transportu podjednostki A z ER do cytozolu. Transport ten jest całkowicie niezależny od białek EDEM1 (**Sokołowska i wsp.**, 2011) oraz EDEM2 (**Słomińska-Wojewódzka i wsp.**, 2014). Dalsze eksperymenty miały na celu potwierdzenie roli rejonów hydrofobowych białek w ich rozpoznawaniu przez EDEM1 i EDEM2, jak również odpowiedź na pytanie, czy stopień hydrofobowości tych rejonów jest istotny dla specyficzności substratowej białek z rodziny EDEM (**Sokołowska i wsp.**, 2015).

Podsumowując, najważniejsze odkrycia cyklu prac składających się na jej osiągnięcie naukowe, to wykazanie, że:

- transport podjednostki A rycyny z retikulum endoplazmatycznego do cytozolu zależny jest od białek opiekuńczych EDEM1 i EDEM2;
- obniżenie cytotoksyczności zmodyfikowanej rycyny P250A związane jest z podwyższonym poziomem endosomalno-lizosomalnej degradacji tej toksyny oraz z obniżeniem jej transportu do cytozolu;
- transport zmodyfikowanej formy RTAP250A do cytozolu nie jest zależny od białek EDEM1 i EDEM2;



- podjednostka A rycyny oddziałuje zarówno z EDEM1 i EDEM2, większa jej ilość może jednak wchodzić w interakcje z białkiem EDEM2;
- preferencje rozpoznawania substratów białkowych przez EDEM1 i EDEM2 mogą być zróżnicowane;

Habilitantka kierowała lub brała udział w wielu grantach:

1. Funkcje białka SeqA w regulacji transkrypcji i replikacji DNA, 2002-2005, Komitet Badań Naukowych (KBN), główny wykonawca
2. Rola transkrypcji w regulacji inicjacji replikacji DNA, 2003-2006, Komitet Badań Naukowych (KBN), wykonawca
3. Rola białek Derlin w retrotranslokacji rycyny z retikulum endoplazmatycznego do cytozolu, 2006, Uniwersytet Gdański, kierownik
4. Mechanizm retrotranslokacji rycyny z retikulum endoplazmatycznego do cytozolu, 2006-2010, Ministerstwo Nauki i Edukacji (MNiE), kierownik
5. Rola białka EDEM2 w transporcie rycyny do cytozolu, 2007-2008, Fundacja na Rzecz Nauki Polskiej (FNP), Program Homing, kierownik
6. Aktywacja transkrypcyjna rejonu *origin* – uniwersalny mechanizm regulacji inicjacji replikacji DNA?, 2007-2010, Ministerstwo Nauki i Edukacji (MNiE), wykonawca
7. Rola kanałów błonowych retikulum endoplazmatycznego w retrotranslokacji glikoprotein do cytozolu, 2009, Uniwersytet Gdański, kierownik
8. Rola determinant hydrofobowych w rozpoznawaniu substratów przez białka opiekuńcze retikulum endoplazmatycznego: EDEM1, EDEM2, EDEM3, 2009-2012, Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW), wykonawca, rola promotora pomocniczego pracy doktorskiej
9. Metoda uwrażliwienia komórek nowotworowych piersi na klasyczne terapie przy użyciu naturalnie występujących izotiocyjanianów, 2011-2014, Narodowe Centrum Nauki (NCN), wykonawca

Podsumowując: publikacje, dorobek, indeks Hirscha są podstawą uzyskania bez zastrzeżeń stopnia dra habilitowanego.

KIEROWNIK  
Zakładu Patologii Molekularnej i Neuropatologii  
Katedry Onkologii  
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi  
Prof. zw. dr hab. med. Paweł P. Liberski