



Zakład Biologii Molekularnej Nowotworów

92-215 Łódź
ul. Mazowiecka 6/8
tel: 042 2725702
e-mail: malgorzata.czyz@umed.lodz.pl
www/umed.lodz.pl/zbm

OCENA

dorobku naukowego, działalności dydaktycznej, organizacyjnej i popularyzatorskiej oraz osiągnięcia naukowego będącego podstawą ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego

pt. "Rozwijanie koncepcji farmakoforów w celu zbadania strukturalnych podstaw sieci białek zaangażowanych w procesy nowotworowe lub odpowiedź immunologiczną"

dr inż. Monikaben Padariya

z Międzynarodowego Centrum Badań nad Szczepionkami Przeciwnowotworowymi
Uniwersytetu Gdańskiego

Recenzja została przygotowana na podstawie decyzji Rady Doskonałości Naukowej z dn. 25. sierpnia 2023 r. przekazanej Uchwałą Rady Dyscypliny Biotechnologia Uniwersytetu Gdańskiego z dn. 21. września 2023 r. Dostarczone materiały spełniają wymogi formalne Ustawy z dn. 20. lipca 2018 r. Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce i pozwalają na przeprowadzenie oceny osiągnięcia naukowego, dorobku naukowego, działalności dydaktycznej, organizacyjnej i popularyzatorskiej dr inż. Monikaben Padariya w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych, w dyscyplinie Biotechnologia.

Informacje o Habilitantce

Pani Monikaben Padariya ukończyła studia licencjackie z bioinformatyki na Uniwersytecie Saurashtra w Indiach w 2010 roku. Studia kontynuowała na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej uzyskując w 2012 roku dyplom magistra inżyniera z bioinformatyki. Pracę magisterską pt. „Komputerowo wspomagane projektowanie fosfoorganicznych inhibitorów ureazy”, przygotowała pod kierunkiem prof. dr hab. inż. Wacława Sokalskiego i prof. dr hab. inż. Łukasza Berlickiego. W 2013 roku rozpoczęła studia doktorskie na Wydziale Chemicznym Politechniki Gdańskiej. W trakcie studiów doktorskich odbyła 3-miesięczny staż naukowy jako badacz wizytujący w Indian Institute of Technology Delhi, gdzie poszerzała swoją wiedzę i kompetencje na temat wykorzystania technik, które są stosowane w przewidywaniu struktury białek, projektowaniu leków i dokowaniu. W trakcie studiów, w latach 2014-2018 była beneficjentką programu European Pharmacoinformatics Initiative (Europin). W listopadzie 2018 roku obroniła pracę doktorską w dziedzinie nauk chemicznych z zakresu biotechnologii pt. „Wgląd w strukturę i dynamikę białka EmrE w formie apo przy podłożach związanych z TPP⁺” przygotowaną w Katedrze Technologii Farmaceutycznej i Biochemii Wydziału Chemii Politechniki Gdańskiej pod kierunkiem prof. dr hab. inż. Macieja Bagińskiego. W tejże Katedrze została zatrudniona na okres 2018-2019. W 2019 roku dr inż. Monikaben Padariya rozpoczęła staż podoktorski na stanowisku adiunkta w Międzynarodowym Centrum Badań nad Szczepionkami Przeciwnowotworowymi Uniwersytetu Gdańskiego.

W trakcie pracy nad przygotowaniem rozprawy doktorskiej dr inż. Monikaben Padariya była trzykrotnie wyróżniona tytułem najlepszego doktoranta Politechniki Gdańskiej, oraz dwukrotnie (2015 r. i 2017 r.) przez Polską Akademię Nauk, Oddział w Gdańsku za pracę twórczą opublikowaną przez młodych naukowców.

Dr inż. Monikaben Padariya była badaczem wiodącym jedynie w projekcie finansowanym przez Uniwersytet Gdański (UGrants-start). Jej wiedza i umiejętności w zakresie wykorzystywania metod obliczeniowych do analizy systemów biomolekularnych zostały wykorzystane w kilku projektach naukowych finansowanych ze źródeł zewnętrznych, w tym przez Narodowe Centrum Nauki (OPUS, SONATA, SONATINA) oraz Narodowe Centrum Badań i Rozwoju (STRATEGMED). Brała w nich udział jako współwykonawca.

Dr inż. Monikaben Padariya jest współautorem wielu prac, w przygotowaniu których uczestniczyli badacze z wielu różnych ośrodków zagranicznych, w tym m.in. z dr Konstantinos. Karakostis (Hiszpania), prof. Fritz Vollrath i dr Christine Tait-Burkard (Wielka Brytania), prof. Bork Vojtesek i dr Minofar Babak (Czechy) oraz dr Soumyananda Chakraborti (Indie).

Dorobek naukowy

Od początku kariery naukowej (2012 r.), dr inż. Monikaben Padariya opublikowała łącznie 33 artykuły naukowe, w tym 16 publikacji przed i 17 publikacji po uzyskaniu stopnia doktora. W bazie *Scopus* znajduje się 29 pozycji spośród opublikowanych artykułów, przy czym jedna z nich stanowi wersję poprawioną wcześniej opublikowanej pracy. Łączny współczynnik wpływu (IF) wynosi około 116, natomiast łączna liczba punktów MEiN wynosi 2640. Artykuły, których współautorem jest Habilitantka mają przeciętną sumaryczną liczbę cytowań wynoszącą 267 (*Scopus*, 5.03.2024 r.), natomiast indeks Hirscha dla dorobku naukowego Habilitantki wg *Scopus* wynosi 9 (5.03.2024 r.). Najwyżej cytowana praca (72 cytowania) została opublikowana w 2020 r. w *Journal of Clinical Medicine (MDPI)*. Na podkreślenie zasługuje fakt, że Habilitantka jest pierwszym, czasami również korespondencyjnym autorem w 15 publikacjach z listy *JCR*. Wyniki swoich badań przedstawiała na konferencjach naukowych w postaci plakatów (6 doniesień) oraz prezentacji ustnych (3). Jest współautorką wniosku patentowego zgłoszonego do *Visegrad Patent Institute (PZ/8885/RW/PCT z 2022 r.)*, dotyczącego zastosowania inhibitorów interakcji między białkami telomerowymi TRF1-TIN2 lub TRF2-TIN2 w terapii przeciwnowotworowej.

W początkowym okresie kariery naukowej, przed nadaniem stopnia doktora, p. Monikaben Padariya prowadziła badania *in silico*, wykonując obliczenia do dokowania, symulacje metodą dynamiki molekularnej oraz zbierając dane dotyczące siRNA i miRNA. W wielu pracach z tego okresu współpracowała z zespołem dr hab. inż. Umesha Kalathiya z Uniwersytetu Gdańskiego. Z opisu 16 publikacji pochodzących z tego okresu wynika, że w wielu pracach odgrywała istotną rolę, o czym może świadczyć również fakt, że w połowie tych publikacji jest pierwszym autorem.

Po uzyskaniu stopnia doktora nauk chemicznych, Habilitantka kontynuowała badania z wykorzystaniem technik *in silico*. Uczestniczyła w badaniach m.in. kompleksu TRF2-TIN2, kompleksu usieciowanego H2B-HLA-A-HMGA1, oddziaływań Δ N-Nrf2 z białkiem Keap1, powierzchni wiążących ERp57-tapasyna w różnych typach nowotworów. Brała także udział w generowaniu struktur ligandów i budowaniu bibliotek związków do dokowania do telomerazy. W tym okresie uczestniczyła również w badaniach związanych z SARS-CoV-2 stosując m.in. technikę wirtualnego przesiewania opartego na strukturze (SBVS) do identyfikacji cząsteczek wiodących z bibliotek chemicznych i baz danych o potencjale oddziaływania na wiązanie białka kolca z receptorem ACE2. W wielu publikacjach z tego okresu, które nie zostały

zaliczone do osiągnięcia na stopień doktora habilitowanego, dr inż. Monikaben Padariya jest pierwszym autorem.

Ocena osiągnięcia na stopień naukowy doktora habilitowanego

Osiągnięcie na stopień naukowy doktora habilitowanego dr inż. Monikaben Padariya jest zatytułowane „Rozwijanie koncepcji farmakoforów w celu zbadania strukturalnych podstaw sieci białek zaangażowanych w procesy nowotworowe lub odpowiedź immunologiczną”. W zakres zgłaszanego przez dr inż. Monikaben Padariya osiągnięcia naukowego wchodzi osiem publikacji wieloautorskich, w tym sześć artykułów oryginalnych i dwa artykuły przeglądowe. Prace te zostały opublikowane w latach 2019-2022 w czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Łączny współczynnik wpływu (*Impact Factor, IF*) dla czasopism, w których ukazały się artykuły składające się na osiągnięcie naukowe wynosi 56,5, sumaryczna punktacja MNiSW to 910.

Tytuł sugeruje, że badania składające się na osiągnięcie służyły rozwijaniu koncepcji farmakoforów, które z kolei miały umożliwić zbadanie strukturalnych podstaw sieci białek zaangażowanych w procesy nowotworowe lub odpowiedź immunologiczną. Całe szczęście jest wersja angielska osiągnięcia, w której zamiast „w celu zbadania” mamy „exploring”, co niejako zwalnia Habilitantkę z osiągnięcia tego złożonego celu umieszczonego w polskiej wersji tytułu. Pojęcie farmakoforów ewoluuje wraz z rozwojem technik badawczych. Zabrakło mi w opisie osiągnięcia przyjętej definicji farmakoforu. Przyjęłam pojemną znaczeniowo definicję, że są to cechy strukturalne niezbędne do osiągnięcia optymalnej interakcji między cząsteczkami, np. receptorem i ligandem lub makrocząsteczką typu białko i związkiem niskocząsteczkowym o potencjale terapeutycznym.

W pierwszej z publikacji wymienionych w wykazie (Padariya i wsp., *Molecular Biology and Evolution*, 2022), wykorzystano izoformy białka p53, naturalnie występujące w komórkach słońca (*Loxodonta africana*) do poszukiwania odpowiedzi na pytanie, które cechy strukturalne białka p53 są odpowiedzialne za różnorodność aktywności tego białka m.in. w odpowiedzi komórek na stres. Główny nacisk położono na zmiany strukturalne modyfikujące interakcje między białkami p53 i mdm2. Zwracam uwagę, że chodzi tu o oddziaływanie białko-białko, nie białko-gen, jak napisała Habilitantka w opisie osiągnięcia w obu wersjach językowych. Analizy *in silico* przeprowadzone z udziałem Habilitantki zostały uzupełnione o badania *in vitro* wykonane przez prof. Teda Huppa z Uniwersytetu w Edynburgu. Główną rolą dr inż. Monikaben Padariya był udział w przygotowaniu modelu dokowania molekularnego mdm2 z różnymi izoformami białka p53. Z opisu wynika, że Habilitantka miała istotny udział w przygotowaniu ryciny 1C oraz współtworzyła rycinę 2, poza wynikami opublikowanymi w suplemencie. Publikacja Padariya i

wsp., (*Computational and Structural Biotechnology Journal*, 2021, z korektą w 2022 r.) jest obszerną, wieloautorską pracą na temat transportu peptydów antygenowych do retikulum endoplazmatycznego przez kompleks TAP1-TAP2. Udział Habilitantki polegał głównie na wykonaniu symulacji metodą dynamiki molekularnej, które miały na celu określenie sposobu hamowania translokacji peptydów za pośrednictwem transporterów TAP przez wirusy takie jak wirus Epstein-Barr (EBV), ospy krowiej, opryszczki pospolitej, cytomegalii oraz ospy wietrznej. Uczestniczyła w konstruowaniu modelowych struktur dla peptydów oraz przewidywaniu ich powinowactwa/wzorów dokowana z kompleksami TAP. W publikacji Padariya i wsp. (*Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2022) zaprojektowano peptydy o potencjalnej zdolności do interakcji z białkiem szczytowym wirusa SARS-CoV-2 w celu zablokowania możliwości tworzenia funkcjonalnego trimery białka szczytowego koronawirusa SARS lub stabilizacji tego kompleksu. Stosując symulacje dynamiki molekularnej określono powinowactwo kompleksów peptyd-białko S w wersji natywnej i zmutowanej. Habilitantka zaprojektowała i przeprowadziła niektóre analizy *in silico* oraz przygotowała część rycin. W pracy Padariya i wsp. (*Biophysical Chemistry*, 2022) analizowano *in silico* wpływ obecności rozpuszczalników organicznych na aktywność proteazy odpowiedzialnej za jeden z krytycznych etapów w powstaniu infekcyjnej formy wirusa HIV bez i w obecności leku Darunawir, jednego z pierwszych inhibitorów proteaz wirusowych zaaprobowanych przez FDA. Habilitantka zaprojektowała i wykonała większość analiz i rycin, oraz brała udział w przygotowaniu wstępnej wersji manuskryptu.

Kolejne publikacje oryginalne dotyczą interakcji białko-kwasy nukleinowe. Przedmiotem badań opublikowanych w pracy Padariya i wsp., (*International Journal of Molecular Sciences*, 2021) były molekularne wyznaczniki i swoistość oddziaływań izoform białka UPF-1 z mRNA o różnych sekwencjach. Analizie *in silico* poddano również oddziaływania generowane przez zmutowane warianty UPF-1 obecne w komórkach nowotworowych. Habilitantka współtworzyła koncepcję badań oraz uczestniczyła w opracowaniu wyników i przygotowaniu pracy do publikacji. W pracy Padariya i Kalathiya (*Biomedicines*, 2022) badano zależną od sposobu fałdowania białka swoistość wiązania białka PAB1/PABPC1 z ogonem poli(A) mRNA. Oddziaływanie to analizowano na podstawie modeli wygenerowanych różnymi metodami *in silico* stosując pełną sekwencję białka lub jego fragmenty, w postaci natywnej i zmutowanej występującej w komórkach nowotworowych. Habilitantka odgrywała kluczową rolę w przygotowaniu tej dwuautorskiej publikacji.

Dr inż. Monikaben Padariya jest także współautorką dwóch artykułów przeglądowych, które włączyła do osiągnięcia habilitacyjnego. Oba artykuły są powiązane tematycznie z opublikowanymi wynikami prac eksperymentalnych. Pierwszy z nich, który ukazał się w 2021

roku w czasopiśmie *Open Biology*, dotyczy interakcji wirus-gospodarz, w szczególności oddziaływania na układ immunologiczny. W pracy tej przygotowanej przez ośmiu badaczy, Habilitantka jest pierwszym autorem, ale nie jest autorem korespondencyjnym. W drugim wieloautorskim artykule przeglądowym opublikowanym w 2021 roku w *Biomolecules*, dotyczącym grupy genów *IRDS* i ich roli w odpowiedzi nowotworów na chemio- i radioterapię, Habilitantka jest jednocześnie pierwszym autorem i autorem korespondencyjnym, wspólnie z dr Kalathiya.

W ramach osiągnięcia habilitacyjnego zazwyczaj przedstawiane są spójne tematycznie prace naukowe. W ocenianym przypadku mamy raczej do czynienia z osiągnięciem naukowym polegającym na wykorzystaniu podobnej koncepcji i metodyki w badaniach dotyczących różnych, luźno powiązanych tematycznie zagadnień. Publikacje wymienione jako osiągnięcie naukowe na stopień doktora habilitowanego mają niewielką liczbę cytowań, w przedziale od 18 cytowań, jedna praca z 2021 roku, do braku cytowań dwie prace z 2022 roku. Łączna liczba cytowań tych prac (z dn. 5.03.2024 r. wg bazy *Scopus*) wynosi 48, co oznacza umiarkowane zainteresowanie środowiska naukowego badaniami prowadzonymi przez Habilitantkę. W oświadczeniach części współautorów znajdujemy wzmianki o ich roli w przygotowaniu koncepcji badań. Żadna z publikacji nie powstała ze środków finansowych pozyskanych ze źródeł zewnętrznych przez Habilitantkę. Wydaje się, że kluczową rolę w uzyskaniu finansowania i realizacji większości badań odgrywał dr Umesh Kalathiya. Powstaje pytanie o rolę dr inż. Monikaben Padariya jako wiodącego badacza w ocenianym osiągnięciu. Z drugiej jednak strony, we wszystkich publikacjach cyklu Habilitantka jest pierwszym autorem, a w pięciu publikacjach również autorem korespondencyjnym, co może świadczyć o Jej znaczącym wkładzie w powstanie publikacji uwzględnionych w osiągnięciu. Biorąc pod uwagę wszystkie te aspekty oraz poziom prac naukowych przedstawionych do oceny, z pewną rezerwą ale pozytywnie oceniam dokonania dr inż. Monikaben Padariya w ramach osiągnięcia na stopień doktora habilitowanego.

Ocena dorobku dydaktycznego i organizacyjnego oraz osiągnięć w popularyzacji nauki

Na dorobek dydaktyczny, przedstawiony w Autoreferacie, składa się prowadzenie zajęć laboratoryjnych z informatyki w latach 2014-2016 oraz opieka naukowa nad doktorantem. Nie podano jednak nazwiska doktoranta, tytułu ani stopnia zaawansowania prowadzonej pracy doktorskiej.

Do osiągnięć organizacyjnych można zaliczyć recenzowanie manuskryptów nadsyłanych do czasopism naukowych z listy JCR (m.in. *Scientific Reports*, *Journal of Biomolecular Structure*

and Dynamics), oraz pełnienie funkcji redaktora specjalnego wydania „SARS-CoV-2 Spike-Based Vaccines” (2022-2023).

Podsumowując, dorobek dydaktyczny i organizacyjny dr inż. Monikaben Padariya jest skromny, ale biorąc pod uwagę mniejsze znaczenie aktywności w tych obszarach przy ocenie osiągnięć, można uznać za wystarczający do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego.

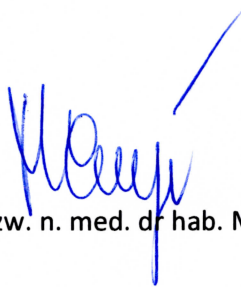
Wnioski końcowe

Podsumowując, pozytywnie oceniam wartość naukową publikacji wchodzących w skład osiągnięcia habilitacyjnego dr inż. Monikaben Padariya. Dotychczasowy dorobek badawczy skłania mnie do opinii, że Habilitantka może uzyskać wystarczającą dojrzałość naukową, aby rozpocząć badania jako samodzielny pracownik naukowy, zdolny do konstruowania własnych planów badawczych i pozyskiwania finansowania do ich realizacji.

Po zapoznaniu się z przesłaną dokumentacją stwierdzam, że dr inż. Monikaben Padariya spełnia kryteria oraz wymogi określone Ustawą o stopniach naukowych i tytule naukowym w aktualnie obowiązującym brzmieniu, które stawiane są pracownikom nauki ubiegającym się o stopień doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych, w dyscyplinie Biotechnologia.

Taką opinię przedkładam Radzie Dyscypliny Biotechnologia Uniwersytetu Gdańskiego.

Łódź, 18 marca 2024 r



/prof. zw. n. med. dr hab. Małgorzata Czyż/