

Warszawa, 09.03.2021 r.

**Dr hab. Roman Szczęsny**  
Pracownia Biologii RNA

**Ocena osiągnięć Pani doktor Barbary Uszczyńskiej-Ratajczak  
w związku z postępowaniem w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego  
w dziedzinie nauki ścisłe i przyrodnicze w dyscyplinie nauki biologiczne**

## **1. Podstawowe informacje o przebiegu kariery naukowej**

Pani dr Barbara Uszczyńska-Ratajczak jest absolwentką Politechniki Wrocławskiej oraz Uniwersytetu Adama Mickiewicza w Poznaniu. Tytuły zawodowe magistra biotechnologii oraz magistra bioinformatyki uzyskała odpowiednio w 2008 i 2011 r. Stopień naukowy doktora nauk chemicznych z zakresu biochemii został Jej nadany przez Radę Naukową Instytutu Chemii Bioorganicznej PAN w Poznaniu w 2013 r. za pracę zatytułowaną „Optymalizacja ścieżek analizy danych niestandardowych uzyskiwanych przy użyciu mikromacierzy DNA”.

Po uzyskaniu stopnia doktora rozpoczęła 3-letni staż podoktorski w Centre for Genomic Regulation w Barcelonie (Hiszpania), a następnie 2-letni staż w Centrum Nowych Technologii Uniwersytetu Warszawskiego. W 2019 r. rozpoczęła pracę w Międzynarodowym Instytucie Biologii Molekularnej i Komórkowej w Warszawie.

## **2. Ocena formalna**

Ocenę osiągnięć Pani dr Uszczyńskiej-Ratajczak wykonano na podstawie następujących materiałów: (1) autoreferatu zawierającego oświadczenia Habilitantki o udziale w powstaniu prac stanowiących osiągnięcie naukowe, (2) wykazu opublikowanych prac naukowych lub twórczych prac zawodowych oraz informacji o osiągnięciach dydaktycznych, współpracy naukowej i popularyzacji nauki, (3) kopii trzech publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe, (4) oświadczeń współautorów o ich udziale w powstaniu prac stanowiących osiągnięcie naukowe. Do wniosku załączono również kopię dyplomu potwierdzającego nadanie stopnia doktora oraz dokument potwierdzający odbycie stażu podoktorskiego w Centre for Genomic Regulation w Barcelonie (Hiszpania).

Stwierdzam, że otrzymane materiały pozwalają na przeprowadzenie oceny osiągnięć Habilitantki.

### 3. Ocena osiągnięcia naukowego

#### 3.1 Publikacje stanowiące osiągnięcie naukowe

Na osiągnięcie naukowe dr Barbary Uszczyńskiej-Ratajczak pt. „Genomiczna charakterystyka długich niekodujących RNA w genomach człowieka i myszy” składają się trzy, spójne tematycznie publikacje. Dwie publikacje mają charakter eksperymentalny, podczas gdy trzecia praca stanowi połączenie krytycznego artykułu przeglądowego z oryginalną analizą bioinformatyczną publicznie dostępnych danych eksperymentalnych. Wszystkie prace wchodzące w skład osiągnięcia zostały opublikowane w prestiżowych czasopismach z listy JCR, które posiadają wysoki lub bardzo wysoki współczynnik oddziaływania: *Nature Communications* (IF 12,454), *Nature Genetics* (IF 27,125), *Nature Review Genetics* (IF 43,704). Opublikowanie wyników badań w zestawie tak prestiżowych czasopism wskazuje na ich doskonałość naukową oraz duży potencjał poznawczy.

Publikacje przedstawione jako osiągnięcie naukowe mają charakter wieloautorski. W dwóch pracach dr Uszczyńska-Ratajczak jest jednym z dwóch równorzędnych pierwszych autorów, w trzeciej pracy samodzielnie zajmuje taką pozycję. O wiodącej roli Habilitantki w powstaniu prac przedstawionych jako osiągnięcie naukowe stanowi wspomniana pozycja na liście autorów, przedstawiony w autoreferacie szczegółowy opis roli Habilitantki w powstaniu prac oraz obecna w każdej z prac sekcja opisująca rolę poszczególnych autorów (ang. *author contribution*). Informacje te są poparte oświadczeniami współautorów, dołączonymi do Wniosku. Na podstawie dostępnych informacji można stwierdzić, że dr Uszczyńska-Ratajczak miała wiodącą rolę w przeprowadzeniu, analizie i opisie badań zaprezentowanych w publikacjach przedstawionych jako osiągnięcie naukowe.

#### 3.2 Tematyka badań i główne osiągnięcia badawcze

Kluczowym elementem ekspresji informacji genetycznej jest kwas rybonukleinowy – RNA. Przez wiele lat głównym obiektem zainteresowań badaczy był informacyjny RNA (mRNA), który stanowi matrycę do syntezy białka. Synteza ta jest możliwa dzięki aktywności dwóch innych klas RNA, które również stanowiły obiekt dotychczasowych intensywnych badań: tRNA i rRNA. Regiony genomowe kodujące mRNA, tRNA i rRNA u człowieka lub myszy stanowią niewielką część genomu. Przez wiele lat zakładano, że pozostała część genomu nie ulega transkrypcji lub RNA powstający w wyniku ich transkrypcji jest niefunkcyjny. Wraz z poznawaniem sekwencji ludzkiego genomu oraz towarzyszącemu mu transkryptomu dostarczano coraz więcej dowodów na istnienie innych, wcześniej nieopisanych, funkcjonalnych klas RNA. Jedną z nich jest długi niekodujący RNA (lncRNA), który podobnie jak mRNA podlega posttranskrypcyjnej obróbce, w tym składaniu egzonów i poliadenylacji końca 3', jednakże, nie ma on potencjału do kodowania białka.

Obecnie wiadomo, że ponad 70% genomu człowieka ulega transkrypcji. Rozwój nowoczesnych, wysokoprzepustowych technik odczytywania sekwencji kwasów nukleinowych oraz metod ich analizy doprowadził do znaczącego przyrostu liczby proponowanych i/lub nowoodkrytych długich niekodujących RNA. Badania wybranych lncRNA wykazały ich znaczenie funkcjonalne. Co więcej, stwierdzono, że zmiany sekwencji niektórych lncRNA są związane ze stanami patogennymi u człowieka. W odróżnieniu od genów kodujących mRNA geny kodujące lncRNA są zdefiniowane w dużo mniejszym stopniu. Przykładowo, w bardzo wielu przypadkach nie znamy położenia początku oraz końca genu, obecnie nie możemy również określić liczby genów lncRNA.

Wiedza na temat lncRNA jest ważna i może mieć duże znaczenie dla pełnego zrozumienia molekularnych podstaw funkcjonowania komórek ludzkich. Ponadto, ma ona znaczenie medyczne ponieważ szczegółowy katalog genów lncRNA pozwoliłby na wiarygodne zbadanie korelacji pomiędzy mutacjami tych genów a chorobami. Jednocześnie, pozwoliłby on na pełne zbadanie potencjału kodującego badanych RNA i określenie czy rzeczywiście stanowią one niekodujący RNA. Co ważne, brak precyzyjnej informacji na temat katalogu genów lncRNA może prowadzić do błędnych wniosków badawczych. Opisano sytuacje gdy dany RNA był analizowany jako lncRNA i przypisywano mu pewne funkcje, podczas gdy w rzeczywistości stanowił on fragment kodującego mRNA. Wspomniane przypadki wskazują, że ustalenie dokładnego katalogu genów lncRNA ma duże znaczenie poznawcze, ale również potencjalnie aplikacyjne. Ta luka w wiedzy na temat lncRNA i organizacji naszego genomu stanowi przedmiot aktywności naukowej dr Uszczyńskiej-Ratajczak, której badania mają na celu stworzenie wysokiej jakości map genomowych długich niekodujących RNA w genomach człowieka i myszy, jako podstawy do zrozumienia ich funkcji w komórce.

W badaniach stanowiących przedmiot osiągnięcia naukowego Habilitantka podjęła się następujących zagadnień:

- opracowania nowych metod umożliwiających tworzenie katalogu genów lncRNA,
- charakterystyki genów lncRNA na podstawie uzupełnionych i poprawionych katalogów lncRNA,
- porównania istniejących katalogów genów lncRNA.

Wszystkie z powyższych zagadnień uznaję za ambitne i znaczące dla zrozumienia organizacji i funkcjonowania genomu człowieka i myszy. Warto podkreślić, że wyniki badań dr Uszczyńskiej-Ratajczak mogą mieć duże znaczenie dla badań prowadzonych przez wielu innych naukowców. Liczba badań nad lncRNA wzrasta z każdym rokiem. Sądzę, że opracowanie dokładnego katalogu genów lncRNA, który jest przedmiotem aktywności naukowej Habilitantki, spowoduje, że liczba badań nad lncRNA będzie wzrastać w jeszcze większym tempie, a uzyskiwane informacje będą bardziej precyzyjne i wiarygodne. O dużym znaczeniu i zainteresowaniu wynikami badań dr Uszczyńskiej-Ratajczak świadczą nie tylko bardzo prestiżowe czasopisma, w których zostały opublikowane, ale także liczba cytowań tych prac. Pomimo, że prace te zostały opublikowane stosunkowo niedawno (2016, 2017, 2018) to były już cytowane ponad 170 razy.

#### **Wśród uzyskanych wyników za najważniejsze uważam:**

- Opracowanie dwóch metod (RACE-seq, CLS) do wysokowydajnej identyfikacji lncRNA i precyzyjnego mapowania kodujących je genów. Co ważne, pełna znajomość zalet i ograniczeń tych metod pozwoliła Habilitantce na krytyczną ich ocenę oraz zaproponowanie sposobów ich usprawnienia, tak aby w przyszłości zwiększyć ich użyteczność w budowaniu precyzyjnego katalogu lncRNA.
- Opracowanie metodologii dokładnej rekonstrukcji transkryptów wraz z porównaniem do dotychczas stosowanych strategii badawczych.
- Analiza cech genomowych lncRNA. Zbudowanie poprawionego katalogu genów lncRNA pozwoliło Habilitantce na wykonanie bardziej wiarygodnej analizy cech genomowych lncRNA niż analizy wykonane przed Jej badaniami. Wbrew wcześniejszym doniesieniom okazało się, że

średnia długość lncRNA jest zbliżona do średniej długości mRNA. Stwierdzono również, że lncRNA są poddawane bardziej złożonemu składaniu egzonów niż dotychczas sądzono. Za interesujące należy uznać wyniki analiz promotorów, które wskazują, że promotory genów lncRNA mają wiele cech wspólnych z promotorami genów mRNA. Co ważne, poprawiony katalog genów lncRNA pozwolił Habilitantce przeprowadzić usprawnioną analizę, która podtrzymała dotychczasowy pogląd o niekodującej roli lncRNA.

- Przeprowadzenie systematycznego porównania istniejących katalogów genów lncRNA oraz zaproponowania metodologii oceny tych katalogów. Za szczególnie interesujące i ważne dla prowadzenia przyszłych badań nad lncRNA uznaję obserwację Habilitantki, że dwa potencjalnie najbardziej precyzyjne katalogi genów lncRNA (GENCODE, RefSeq) znacząco różnią się zestawem genów. Taki wynik wskazuje, że nasza wiedza na temat lncRNA jest jeszcze mocno ograniczona. Jednocześnie podkreśla to znaczenie badań Habilitantki, której prace przyczyniają się do opracowania kompletnej mapy genomowej lncRNA.

### **Podsumowanie oceny osiągnięcia**

Podsumowując, uważam, że przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe stanowi oryginalne rozwiązanie ważnego problemu badawczego i przyczynia się do znaczącego rozwoju dziedziny nauki uprawianej przez dr Uszczyńską-Ratajczak. Na podkreślenie zasługuje fakt, że wyniki badań Habilitantki będą istotne dla wielu innych badaczy zajmujących się analizą genomyczną i funkcjonalną transkryptomu człowieka i myszy. Stwierdzam, że oceniane osiągnięcie naukowe spełnia wymagania stawiane kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego.

## **4. Ocena pozostałego dorobku naukowego, osiągnięć dydaktycznych, aktywności w zakresie popularyzacji nauki oraz współpracy naukowej**

Poza publikacjami omówionymi powyżej na dorobek naukowy Habilitantki składa się 13 publikacji opublikowanych w okresie 2012-2019. Wszystkie prace zostały opublikowane w czasopiśmie z listy JCR. Prace te są wieloautorskie, z tym, że dr Uszczyńska-Ratajczak miała wiodący wkład w powstanie znaczącej części tych publikacji: w dwóch publikacjach jest pierwszym autorem, a w czterech pracach jest jednym z dwóch równorzędnych pierwszych autorów. Prace wchodzące w skład pozostałego dorobku naukowego charakteryzują się dobrą sumaryczną liczbą cytowań: 287. Wspólnym elementem łączącym większość z tych prac jest ekspertyza Habilitantki w opracowaniu i analizie danych „omicznych”, w szczególności transkryptomicznych.

W pracach opublikowanych przed (lub w okresie) uzyskania stopnia doktora opisano nowe procedury przygotowania i analizy mikromacierzy DNA. Jednocześnie Habilitantka przeprowadziła eksperymenty mające na celu określenie roli integriny  $\beta 3$  w zdolności komórek melanomy do metastazy.

Prace opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora dotyczą dwóch wątków: 1) analizy danych transkryptomicznych oraz opis mapy genetycznej genomu człowieka, 2) wpływu dysfunkcji mitochondriów na funkcjonowanie komórki lub organizmu. Pierwszy z wymienionych wątków jest spójny z badaniami przedstawionymi jako osiągnięcie naukowe. Drugi aspekt to nowe zagadnienie, które pojawiło się w kręgu zainteresowań Habilitantki w okresie realizacji kierowanego przez nią projektu POLONEZ w Centrum Nowych Technologii Uniwersytetu Warszawskiego. W badaniach tych

Habilitantka wykorzystwała swoją ekspertyzę w analizie danych „omicznych”. W mojej ocenie podjęcie nowego zagadnienia biologicznego świadczy o szerokich zainteresowaniach Habilitantki i Jej samodzielności w wykorzystaniu posiadanego warsztatu badawczego.

Prace Habilitantki posiadają istotną wartość poznawczą i są uzupełnione przez jej aktywny udział w doniesieniach na konferencjach krajowych i międzynarodowych. Warte podkreślenia jest, że dr Uszczyńska-Ratajczak 5-krotnie prezentowała wyniki swoich badań w formie referatów ustnych. O dojrzałości naukowej i eksperckiej Habilitantki świadczy fakt, że brała udział w ocenie wniosków grantowych dla dwóch agencji (SMEI, Komisja Europejska; Narodowe Centrum Badań i Rozwoju), w tym pełniła rolę przewodniczącego panelu eksperckiego. W ograniczonym zakresie pełniła również rolę recenzenta manuskryptów w czasopismach *Communications Biology* i *Frontiers in Genetics*. Habilitantka została zaproszona do wygłoszenia wykładu na temat swoich badań w Szwajcarii i w Polsce, co stanowi dowód zainteresowania jej badaniami i uznania Jej ekspertyzy w dyscyplinie. Dotychczas trzykrotnie otrzymała krajowe nagrody za działalność naukową, w tym jest laureatką Stypendium Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego dla wybitnych młodych naukowców.

Dr Uszczyńska-Ratajczak w swojej dotychczasowej karierze opiekowała się jednym studentem, pełniła rolę opiekuna naukowego dwóch projektów doktorskich, w tym jednego zakończonego obroną rozprawy doktorskiej w 2020 r., a obecnie jest promotorem pomocniczym w dwóch postępowaniach rozpoczętych w 2019 r. W tym miejscu, chciałbym zwrócić uwagę, że w Załączniku nr 5 do Wniosku Habilitantka najprawdopodobniej omyłkowo wskazała rolę promotora w postępowaniu, a nie promotora pomocniczego. Udział Habilitantki w opiece młodszych pracowników nauki oceniam pozytywnie. Habilitantka jako pracownik naukowy nie wykazała intensywnej działalności dydaktycznej, co jest uzasadnione charakterem dotychczasowego stanowiska pracy. Zgodnie z informacjami zawartymi w Załączniku nr 5 do Wniosku Habilitantka wzięła udział w interaktywnych warsztatach, ale z przedstawionego opisu nie można jednoznacznie określić jaką pełniła rolę – prowadzącego czy uczestnika. Sądzę, że byłoby ogólnospołecznie korzystne gdyby Habilitantka jako naukowiec o istotnym dorobku mogła w przyszłości zaangażować się w przedsięwzięcia popularyzujące naukę lub jako ekspert wzięła udział w szkoleniach/kursach przeznaczonych dla studentów, doktorantów, pracowników naukowych.

Dr Uszczyńska-Ratajczak po uzyskaniu stopnia naukowego doktora odbyła trzyletni staż naukowy w Centre for Genomic Regulation w Barcelonie (Hiszpania), a następnie była aktywna naukowo w dwóch krajowych instytucjach naukowych: Uniwersytecie Warszawskim, oraz Międzynarodowym Instytucie Biologii Molekularnej i Komórkowej w Warszawie. Ścieżka kariery naukowej oraz dorobek publikacyjny Habilitantki wskazuje, że posiada Ona umiejętność prowadzenia badań we współpracy z innymi ośrodkami, w tym z naukowcami z ośrodków zagranicznych.

Habilitantka uczestniczyła w realizacji dwóch projektów badawczych finansowanych przez National Institute of Health, a także jest aktywnym uczestnikiem sieci badawczej GENCODE Gene Annotation Project również finansowanej przez National Institute of Health. Habilitantka wykazała się umiejętnością przygotowywania wniosków grantowych i pozyskiwania funduszy na badania, o czym świadczy fakt, że jest kierownikiem dwóch projektów badawczych (POLONEZ 3, OPUS 16) do realizacji których uzyskała finansowanie z Narodowego Centrum Nauki.

Podsumowując, stwierdzam, że dr Uszczyńska-Ratajczak wykazuje się umiejętnościami i doświadczeniem niezbędnym do samodzielnego prowadzenia badań, w tym opiece nad młodszymi pracownikami nauki. Posiada umiejętność pozyskiwania funduszy na badania, prowadzi intensywną współpracę z naukowcami z innych ośrodków (w szczególności międzynarodowych), wykazuje się działalnością ekspercką oraz umiejętnością opracowywania i przedstawiania wyników swoich badań. Dr Uszczyńska-Ratajczak rozwinęła i nadal opracowuje udoskonalony warsztat badawczy, który pozwoli jej na prowadzenie niezależnych badań. Co ważne, tematyka badawcza, którą podejmuje dr Uszczyńska-Ratajczak dotyczy istotnego zagadnienia naukowego i ma dużą wartość dla badań prowadzonych przez innych naukowców.

## 5. Wniosek końcowy

Podsumowując, stwierdzam, że przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe oraz całokształt dorobku naukowego Pani dr Barbary Uszczyńskiej-Ratajczak stanowi znaczny wkład w rozwój dyscypliny nauki biologiczne. Jednocześnie stwierdzam, że dr Barbara Uszczyńska-Ratajczak wykazała się istotną aktywnością naukową w więcej niż jednej instytucji naukowej, w tym instytucji zagranicznej.

Wnoszę do Rady Naukowej Instytutu Chemii Bioorganicznej PAN w Poznaniu o nadanie Pani dr Barbarze Uszczyńskiej-Ratajczak stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauki ścisłe i przyrodnicze w dyscyplinie nauki biologiczne.

Warszawa, 9 marca 2021 r.

.....Roman Szcześny.....