



UNIWERSYTET  
WARSZAWSKI

Wydział Biologii  
Instytut Genetyki i Biotechnologii  
Prof. dr hab Joanna Kufel



Warszawa, 08.03.2021

RECENZJA OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO P.T. „OKREŚLENIE ROLI REGIONU TERMINALNEGO 5', mRNA P53 W EKSPRESJI GENU TP53”

ORAZ OCENA DOROBKU NAUKOWEGO, DYDAKTYCZNEGO I ORGANIZACYJNEGO DR AGATY ŚWIĄTKOWSKIEJ  
W POSTĘPOWANIU HABILITACYJNYM

Do oceny przedstawiono wszystkie konieczne materiały: autoreferat w języku polskim i angielskim, wykaz publikacji naukowych i innych osiągnięć naukowo-dydaktycznych, informacje o osiągnięciach badawczych, oświadczenia o zakresie udziału w opublikowanych pracach, oraz kopie publikacji wchodzących w skład rozprawy i kopię dyplomu doktora nauk biologicznych.

#### 1. Ocena osiągnięć naukowych zawartych w rozprawie

Do recenzji przedstawiono serię 7 artykułów, w tym dwie prace przeglądowe, z lat 2013-2020 składających się na osiągnięcie naukowe objęte wspólnym tytułem „Określenie roli regionu terminalnego 5' mRNA p53 w ekspresji genu TP53”. Wszystkie artykuły zostały opublikowane w indeksowanych międzynarodowych czasopismach z listy JCR o współczynniku IF lokującym się w przedziale od 1,2 do 5,4. Prace wchodzące w skład osiągnięcia naukowego były cytowane w sumie 25 razy (wg. Web of Science), co jest dobrym rezultatem, biorąc pod uwagę niedawną datę publikacji większości z nich (4 prace z lat 2018-2020). Szczególnie należy podkreślić dwa artykuły z 2020 i 2019 opublikowane w *RNA Biology* (IF 5,35), które jest solidnym czasopismem w dziedzinie biologii molekularnej i strukturalnej związanej z metabolizmem RNA. Istotne jest, że Habilitantka jest korespondencyjnym autorem 3 artykułów (wspólnie z Prof. Ciesiołką) oraz pierwszym autorem aż 5 z 7 publikacji. Naukometryczne parametry publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe nie są wyjątkowe, ale można je uznać za wystarczająco dobre i spełniające kryteria wymagane w postępowaniu habilitacyjnym.

Prace wchodzące w skład osiągnięcia naukowego dr Agaty Świątkowskiej, zarówno eksperymentalne jak i przeglądowe, stanowią spójną całość. Jej badania po uzyskaniu stopnia doktora są kontynuacją wcześniejszych prac prowadzonych w ramach studiów magisterskich i doktorskich w zespole Prof. Jerzego Ciesiołki. Habilitantka od kilku lat skupiła się na analizie struktury mRNA białka p53, które jest istotnym czynnikiem transkrypcyjnym biorącym udział w regulacji wielu procesów komórkowych związanych z odpowiedzią na stres, m.in. takich jak naprawa DNA, zatrzymanie cyklu komórkowego czy kontrola przebiegu apoptozy.

Główne osiągnięcia badań Habilitantki polegają na określeniu struktury regionu terminalnego 5' mRNA p53 w komórkach ludzkich i mysich, ustaleniu znaczenia tego regionu dla syntezy białka p53, w szczególności dla inicjacji translacji, oraz identyfikacji czynników białkowych oddziałujących z tym regionem, które mają wpływ na ekspresję p53. Szczególnie interesujące są analizy związane z wpływem zmian strukturalnych fragmentu 5' mRNA p53 dla wyboru startu translacji pomiędzy alternatywnymi kodonami START, co powoduje powstanie białka p53 pełnej długości lub N-terminalnie skróconego wariantu. Jest to istotne ze względu na nieco odmienne funkcje obu izoform w procesach komórkowych. Zastosowana metoda badawcza polegająca na mapowaniu struktury przy udziale antysensownych oligomerów DNA lub LNA pozwoliła nie tylko na określenie zmian strukturalnych, ale także umożliwiła znaczące obniżenie ekspresji p53. Autorka zaproponowała, że może to znaleźć zastosowanie w terapiach przeciwnowotworowych, aczkolwiek ta sugestia wydaje się zbyt daleko idąca. Z kolei, zbliżone badania przeprowadzone w liniach komórkowych w warunkach stresu, potwierdziły znaczenie regionu 5' mRNA p53 dla inicjacji translacji, w zależności od typu komórek i zastosowanego czynnika stresowego, oraz zachodzenie tego procesu dla alternatywnego kodonu START niezależnie od struktury kapu mRNA w mechanizmie wykorzystującym strukturę IRES. Kolejny etap prac, polegający na sprawdzeniu wpływu obecności specyficznych elementów strukturalnych 5' mRNA p53 dla inicjacji translacji z obu kodonów START przeprowadzony w systemie translacji *in vitro*, umożliwił określenie ich udziału w wydajności i szybkości translacji p53, szczególnie z użyciem alternatywnego kodonu START. Ostatnie przedstawione eksperymenty dotyczyły identyfikacji białek regulujących syntezę p53 przez oddziaływanie z regionem 5' mRNA p53 przy pomocy chromatografii RNA. Uzyskano liczną grupę czynników związanych z translacją oraz znanych interaktorów wiążących 5' mRNA p53, co potwierdziło skuteczność obranej strategii. Autorka skupiła się na jednym potencjalnie znaczącym białku hnRNP H, które oprócz aktywności czynnika transkrypcyjnego pełni także rolę w translacji oraz współdziała z p53 podczas odpowiedzi stresowej. Co ciekawe, uzyskane wyniki wykazały, że hnRNP H stymuluje ekspresję p53 w warunkach normalnych i stresowych zarówno na poziomie transkrypcji jak i translacji. Pozwoliło to na ustalenie wzajemnej sieci zależności pomiędzy tymi dwoma białkami. Badania opisane w rozprawie habilitacyjnej zostały przeprowadzone z wykorzystaniem różnorodnych metod biologii molekularnej i biochemii białek i kwasów nukleinowych oraz z zastosowaniem analiz bioinformatycznych. Świadczy to o solidnym warsztacie badawczym opartym na nowoczesnych podejściach. Wyniki zostały także przedstawione w dwóch pracach przeglądowych z 2016 (*Acta Biochim Pol*) i 2019 r (*Int J Mol Sci*), co stanowi doskonałe podsumowanie tych prac.

Przedstawione przez Autorkę oświadczenia o jej udziale w poszczególnych publikacjach szczegółowo (ale bez % wkładu, czego nie uznaję za konieczne) opisują wykonane przez nią eksperymenty i analizy oraz stopień uczestnictwa w planowaniu badań i przygotowaniu publikacji. Na ich podstawie można stwierdzić, że uczestniczyła we wszystkich lub w większości etapów projektów naukowych w których brała udział oraz ocenić, że charakteryzuje się samodzielnością i dojrzałością naukową.

Prace, które stanowią przedstawione do recenzji osiągnięcie naukowe dr Agaty Świątkowskiej stanowią spójny tematycznie cykl publikacyjny i świadczą o jej znaczącym wkładzie w poszerzenie stanu wiedzy dotyczącej tej problematyki badawczej. Prowadzone przez nią badania prezentują solidny, wysoki poziom, który uzasadnia nadanie stopnia doktora habilitowanego.

## 2. Ocena pozostałego dorobku naukowego Habilitantki

Całkowity dorobek Habilitantki składa się z 17 publikacji (łącznie z 7 wchodzącymi w skład osiągnięcia omawianego powyżej) o łącznej liczbie cytowań 277 (wg. Web of Science), a Indeks Hirsh'a wynosi 7. Publikacje po uzyskaniu stopnia doktora, które nie zostały włączone w skład rozprawy, to 5 prac uzyskanych w grupie badawczej Prof. Ciesiołki oraz 3 z okresu stażu podoktorskiego u Prof. Davida Tollervey na University of Edinburgh. Na tym etapie kariery naukowej jest to wynik świadczący o dużej aktywności badawczej. Wyniki badań były też prezentowane na licznych konferencjach krajowych i zagranicznych (14 doniesień). Dr Agata Świątkowska odbyła dwa staże podoktorskie w Wielkiej Brytanii, krótszy półroczny w grupie dr Claudio Alonso na University of Sussex oraz czteroletni w grupie Prof. Davida Tollervey na University of Edinburgh. Dziwi nieco dość skromny dorobek publikacyjny z drugiego stażu (3 publikacje, z których tylko jedna pierwszoautorska w czasopiśmie *RNA* o średnim IF) w laboratorium o światowej reputacji w dziedzinie metabolizmu RNA, które generuje dużą liczbę publikacji w czasopiśmie o bardzo wysokim znaczeniu. Prace z okresu stażu podoktorskiego odbiegają nieco od głównego nurtu zainteresowań habilitantki, ponieważ dotyczą badań prowadzonych w grupie Prof. Tollervey nad dojrzewaniem i rozkładem cząsteczek RNA u modelowego organizmu eukariotycznego, *Saccharomyces cerevisiae*, a w jej przypadku obejmowały analizy zmian strukturalnych RNA i oddziaływań RNA-białko podczas dojrzewania rybosomalnego RNA i składania rybosomów. Pozostałe artykuły, których autorem korespondencyjnym był Prof. Ciesiołka, są ściśle związane z tematyką jej badań dotyczących charakterystyki elementów strukturalnych obecnych w wirusowych cząsteczkach RNA.

Jednym z bardzo istotnych aspektów samodzielnej pracy naukowej i działalności organizacyjnej jest kierowanie projektami badawczymi i zdobywanie funduszy na badania. Habilitantka kierowała jednym projektem badawczym w latach 2013-2014 (Homing Plus, FNP), oraz tym brała udział jako wykonawca w wielu projektach krajowych (MNiSW, NCN, FNP) i zagranicznych (The Wellcome Trust). Jest to chyba najłabszy punkt w dorobku habilitantki, ponieważ w ostatnich 6 latach nie uzyskała środków na samodzielne badania naukowe. W szczególności nie kierowała projektami NCN typu SONATA czy SONATA BIS, przeznaczonych dla młodych doktorów (SONATA) i chcących stworzyć swoją grupę badawczą (SONATA BIS) oraz OPUS, który jest adresowany do zaawansowanych badaczy.

Habilitantka brała również udział w działalności eksperckiej, czyli recenzowaniu publikacji (5 recenzji).

Podsumowując, oceniam wysoko aktywność publikacyjną i wartość naukową całościowego dorobku Habilitantki oraz uważam, że w pełni spełniają wymogi niezbędne do nadania stopnia doktora habilitowanego.

### 3. Ocena działalności dydaktycznej i organizacyjnej Habilitantki

Dr Agata Świątkowska jest związana z instytucją o charakterze badawczym a nie edukacyjnym, co oznacza, że jej dorobek dydaktyczny jest związany z opieką naukową nad doktorantami oraz studentami II i III stopnia. Przede wszystkim była promotorem pomocniczym rozprawy doktorskiej w 2018 r oraz promotorem pracy magisterskiej w 2014 r. Na szczególne podkreślenie zasługuje to, że opieka nad doktorantką zakończyła się wspólnymi publikacjami, co świadczy o właściwym spełnianiu przez nią tego zadania i pozwala przypuszczać, że sprawdzi się w roli samodzielnej liderki zespołu badawczego. Aktywność dydaktyczną dr Agaty Świątkowskiej oceniam więc pozytywnie. Habilitantka nie wspomina w opisie swoich osiągnięć o działalności popularyzatorskiej, tak więc nie można ocenić tego aspektu jej dorobku.

### 4. Podsumowanie i wniosek końcowy

W mojej opinii osiągnięcia naukowe dr Agaty Świątkowskiej stanowią znaczny wkład w rozwój uprawianej przez nią dziedziny. Oceniam, że jej całkowity dorobek naukowy, dydaktyczny i organizatorski spełniają wymogi Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r (Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, Dz.U. z 2018 r. poz. 1668 ze zm.) nadania stopnia doktora habilitowanego. W związku z tym popieram jej wniosek do Rady Naukowej ICHB PAN o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauk biologicznych.

Z poważaniem

UNIWERSYTET WARSZAWSKI  
Instytut Genetyki i Biotechnologii  
*Prof. Joanna Kufel*

Prof. dr hab. Joanna Kufel