

Poznań, 20 maja 2022 r.

Prof. dr hab. Paweł Krajewski  
Zakład Biometrii i Bioinformatyki  
Instytut Genetyki Roślin PAN w Poznaniu

### **Recenzja w postępowaniu habilitacyjnym dr Anny Philips**

Niniejsza recenzja została sporządzona w oparciu o uchwałę Rady Naukowej Instytutu Chemii Bioorganicznej PAN z dnia 17 marca 2022 r. powołującą komisję habilitacyjną i uchwałę dodatkową z dnia 25 marca 2022 r. zmieniającą skład komisji habilitacyjnej.

#### *Ogólne informacje o Kandydatce*

Dr Anna Philips uzyskała stopień naukowy doktora nauk biologicznych w zakresie biologii o specjalności bioinformatyka na mocy decyzji Rady Wydziału Biologii Uniwersytetu Adama Mickiewicza w Poznaniu w dniu 22.11.2013, na podstawie rozprawy „Nowe metody bioinformatyczne służące do przewidywania miejsc wiązania jonów metali i niskocząsteczkowych ligandów w strukturach RNA”; praca ta została wyróżniona na uczelni oraz przez Polskie Towarzystwo Bioinformatyczne. W latach 2008-2009 Kandydatka była zatrudniona jako bioinformatyk w Instytucie Biologii Molekularnej i Komórkowej w Warszawie. Od roku 2013 jest zatrudniona w Instytucie Chemii Bioorganicznej PAN, obecnie na stanowisku adiunkta; pełni funkcję kierownika Pracowni Bioinformatyki.

#### *Dorobek naukowy*

Dr Anna Philips prowadzi badania naukowe dotyczące rozwoju i zastosowań narzędzi obliczeniowych służących do poznania i zinterpretowania zjawisk i procesów biologicznych.

Przedłożone przez Kandydatkę osiągnięcie naukowe opisane jest w cyklu artykułów składającym się z czterech publikacji. Tytuł osiągnięcia to "Opracowanie metod i narzędzi analizy ilościowej i jakościowej kolistych RNA oraz ich wykorzystanie w różnych układach biologicznych". Prowadzone przez Kandydatkę badania były motywowane niedostatecznym rozwojem procedur służących do sekwencjonowania, identyfikacji i oceny ilościowej struktur zwanych "kolistymi RNA" (circRNA) występujących w tkankach organizmów, a, co za tym idzie, niedostatecznym zrozumieniem ich funkcji, szczególnie w roślinach.

Pierwsza z przedstawionych publikacji (Philips i in., 2020, H1) opisuje wyniki dotyczące porównań eksperymentalnych i bioinformatycznych procedur analizy circRNA przeprowadzonych w celu określenia optymalnego podejścia do badania profili circRNA w *Arabidopsis thaliana*. Określono strategię optymalną i za jej pomocą oceniono akumulację transkryptów kolistych i odpowiadających im transkryptów liniowych w organach roślin. Zaobserwowano małą powtarzalność występowania circRNA; część sekwencji była specyficzna dla niektórych organów, a szczególną ich akumulację zaobserwowano w korzeniach. Nie zaobserwowano korelacji pomiędzy obecnością transkryptów kolistych i liniowych, co uznano za wynik działania różnych mechanizmów ich biogenezy. Ocenie poddano różne metody normalizacji danych NGS, przy czym jako kryterium dobroci metody uznano korelację z wynikami uzyskanymi metodą ddPCR. Zaproponowano poprawione metody normalizacji i wykorzystano je do charakteryzacji circRNA u *A. thaliana*.

Druga z publikacji cyklu (Philips i in., 2020, H2) poświęcona jest scharakteryzowaniu transkryptomów wybranych form *A. thaliana* niosących mutacje w genach związanych ze splicingiem RNA. W badaniach wykorzystano zoptymalizowane procedury opisane w publikacji H1. Wyróżniono trzy mutanty, w których produkcja circRNA była znacząco zwiększona, lecz nie towarzyszyło temu zwiększenie poziomów transkryptów liniowych. Podano prawdopodobną interpretację funkcjonalną takiego wyniku.

Trzecia publikacja (Nowis i in., 2021, H3) opisuje konstrukcję bazy danych At-C-RNA zawierającej informacje o circRNA występujących w formach dzikich i mutantach *A. thaliana*. Zgromadzone informacje pochodzą z analizy publicznie dostępnych zbiorów danych wykonanej za pomocą zoptymalizowanych protokołów, co uczyniło wyniki porównywalnymi. Baza danych wspomaga analizę porównawczą circRNA w różnych organach roślin i w różnych eksperymentach.

Czwarta praca (Czubak i in., 2019, H4) poświęcona jest badaniom obecności circRNA w tkankach ludzkich analizowanych w kontekście występowania choroby pod nazwą "dystrofia miotoniczna typu 1" (DM1). W związku z występującym w DM1 niedoborem białek regulujących splicing RNA i występowaniem patologicznych izoform wielu transkryptów wysunięto hipotezę, iż obniżona jest częstość generowania niektórych form circRNA. Badania wykonano stosując opracowane, zoptymalizowane protokoły normalizacji i oceny ilościowej. Przeciwnie do sformułowanej hipotezy, otrzymano wyniki świadczące o podwyższonym ogólnym poziomie circRNA i zidentyfikowano związane z tym geny. Zaproponowano wykorzystanie wybranych circRNA jako biomarkerów DM1.

Przedstawiony cykl obejmuje więc prace powiązane tematycznie, których wyniki uzyskano łącząc podejścia eksperymentalne i analizy *in silico*. Wszystkie publikacje reprezentują wysoki poziom naukowy, zarówno w aspekcie koncepcji badań, jak i metodyki oraz realizacji. Obrazują przebieg kompleksowych badań dotyczących interesujących obiektów – kolistych RNA – obejmujących stawianie hipotez naukowych dotyczących ich biosyntezy i roli w procesach biologicznych, poszukiwanie odpowiedniego materiału eksperymentalnego, wykonywanie doświadczeń, optymalizację procedur obliczeniowych oraz weryfikację postawionych hipotez. Wynikiem badań było uzyskanie nowej wiedzy na temat generowania circRNA i ich prawdopodobnych funkcji. W publikacjach postawione zostały kolejne hipotezy, m.in. dotyczące roli circRNA w regulacji ekspresji genów, co otwiera szerokie możliwości dalszych badań metodycznych i eksperymentalnych. Opracowane metody eksperymentalne i metody analizy danych mogą zostać wykorzystane do badania circRNA w innych modelach biologicznych. Zwróćmy uwagę, że Kandydatka spotkała się w trakcie pracy z licznymi wyzwaniami wynikającymi z oryginalności obszaru badawczego, np. z małą powtarzalnością biologiczną występowania badanych obiektów. Należy bardzo wysoko ocenić skrupulatność i dokładność w prowadzeniu badań, która pozwoliła na te wyzwania odpowiedzieć. Badania prowadzone przez Kandydatkę są niezwykle aktualne ze względu na szybki rozwój metod badania genomu i transkryptomu za pomocą sekwencjonowania wysokoprzepustowego, czemu winien towarzyszyć równoległy rozwój metod obliczeniowych i metod służących interpretacji otrzymywanych danych.

Prace są opublikowane w czasopismach wysoko notowanych przez Journal Citation Reports w kategoriach: nauki o roślinach, biologia komórek, genetyka i dziedziczenie oraz biologia obliczeniowa, o wskaźniku IF od 4.007 do 6.663. Jako całość, zawierają oryginalne rozwiązanie problemu naukowego i wnoszą znaczny wkład do nauk biologicznych. Uzyskane wyniki mają charakter podstawowy, lecz także potencjał aplikacyjny.

Kandydatka prowadziła też badania nad metodami przewidywania miejsc wiązania jonów metali i ligandów w strukturach białek i RNA (praca doktorska). Obecnie w kręgu jej zainteresowań jest także tematyka analizy

mikrobiomów, w aspektach badania składu bakterii w kopalnych szczątkach ludzkich oraz badania przewodu pokarmowego człowieka. Wyniki tych badań są także publikowane w wysoko notowanych czasopismach. Poza publikacjami przedstawionymi jako osiągnięcie habilitacyjne, Kandydatka była współautorką 12 prac - w ośmiu z nich wymieniona jest jako pierwszy lub równorzędny autor, oraz 2 rozdziałów w monografiach. Prace te zostały opublikowane w czasopismach o wysokim wskaźniku IF i punktacji MEiN (IF = 1.818 - 11.547).

Kandydatka współpracuje także, planując i wykonując zadania bioinformatyczne, z zespołami prowadzącymi badania o charakterze interdyscyplinarnym.

Ogólne wskaźniki bibliometryczne dorobku publikacyjnego są następujące: sumaryczny IF 82,34; całkowita liczba cytowań bez autocytoowań: 253; indeks Hirscha: 7; całkowita punktacja MEiN: 1410.

#### *Aktywność zawodowa*

Dr A. Philips prowadziła prace badawcze w trzech jednostkach: na Uniwersytecie im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, na którym uzyskała stopień doktora; w Międzynarodowym Instytucie Biologii Molekularnej i Komórkowej w Warszawie, gdzie w latach 2010-2012 była zatrudniona w grancie TEAM prof. dr. hab. J. Bujnickiego i zajmowała się modelowaniem oddziaływań RNA-ligand; po uzyskaniu stopnia doktora, od 2014 roku, w IChB PAN, gdzie realizuje oryginalne, własne projekty oraz współpracuje z grupami w kraju i za granicą.

Kandydatka obecnie jest kierownikiem grantu OPUS-21 NCN „Mikrobiom powietrza - charakterystyka mikroorganizmów bytujących w pyłe zawieszonym w powietrzu obszarze miejskiego i ich wpływ na zdrowie człowieka” realizowanego w konsorcjum z Instytutem Podstaw Inżynierii Środowiska Polskiej Akademii Nauk. Była kierownikiem grantu NCBR POIR.04.01.02-00-0025/17 „Mapa Mikrobiomu Polski” realizowanego w konsorcjum z firmą Ardigen SA. Kierowała także grantem SONATA-8 NCN pt. „Identyfikacja kolistych RNA oraz białek uczestniczących w ich biogenezie u modelowej rośliny, *Arabidopsis thaliana*”, który dostarczył wyników stanowiących osiągnięcie habilitacyjne, oraz zrealizowanym przed uzyskaniem stopnia doktora grantem PRELUDIUM-2 NCN „Nowa metoda bioinformatyczna do predykcji miejsc wiązania ligandów w strukturach RNA”. Była współwykonawcą grantów: SYMFONIA-2 NCN „Dynastia i społeczeństwo państwa Piastów w świetle zintegrowanych badań historycznych, antropologicznych i genomicznych” oraz FNP TEAM „Modeling of RNA and protein-RNA complexes: from sequence to structure to function”. Na uwagę zasługują znaczne kwoty dofinansowania uzyskanych projektów oraz ciągłość w ich uzyskiwaniu i realizacji.

#### *Aktywność dydaktyczna i inna*

Dr Anna Philips prezentowała swoje wyniki naukowe na licznych konferencjach międzynarodowych i krajowych. Brała też udział w komitetach organizacyjnych konferencji naukowych. Odebrała staże naukowe w Bioinfobank Institute, Warszawa; Vrije Universiteit, Amsterdam; i Joint Institute of Nuclear Research, Dubna, Rosja. Redagowała wydanie specjalne czasopisma Cells i wykonywała recenzje dla czasopism naukowych. Współpracuje z jednostkami gospodarczymi, czego efektem jest opracowanie produktów i zgłoszenie patentowe. Jest opiekunem naukowym dwojga doktorantów. Była promotorem dwu prac magisterskich. Opiekowała się także stażystami i osobami wykonującymi prace licencjackie. Wykonywała prace na rzecz IChB PAN biorąc udział w przygotowaniu dokumentów ewaluacyjnych instytutu i w ocenie działalności

naukowej pracowników. Jej praca naukowa została wyróżniona nagrodą IChB PAN oraz stypendium Ministra Edukacji i Nauki dla wybitnych młodych naukowców.

### *Konkluzja*

Dr Anna Philips prowadzi badania w obszarze nauk biologicznych umiejętnie łącząc elementy biologii molekularnej, genomiki, transkryptomiki i bioinformatyki. Uzyskała nowe, interesujące wyniki naukowe o znaczeniu istotnym dla wiedzy o procesach i systemach biologicznych. Przedstawiony cykl publikacji nosi cechy spójności w aspekcie tematyki, planowania badań, jak i czasu uzyskania. Wyniki badań mają charakter aktualny i będą przydatne w dalszych badaniach Kandydatki oraz innych zespołów naukowych. Zostały opublikowane w czasopismach o dużym współczynniku wpływu. Kandydatka systematycznie uzyskuje finansowanie dla swoich badań w agencjach krajowych. Jej aktywność zawodowa przejawia się na wielu polach: naukowym, dydaktycznym i organizacyjnym. Była prowadzona w kilku jednostkach naukowych o dużym prestiżu; obejmuje także współpracę z wieloma zespołami naukowymi i opiekę nad młodymi naukowcami.

Uważam, dr Anna Philips spełnia warunki wymagane dla nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych, w dyscyplinie nauki biologiczne, określone w art. 219 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce.

Paweł Krajewski