



UNIwersytet
Warszawski

Wydział Biologii
Zakład Fizjologii Zwierząt
Pracownia Neurobiologii Molekularnej
Dr hab. Magdalena Dziembowska



Warszawa, 24.02.2025

Dr hab. Magdalena Dziembowska, prof. ucz
Wydział Biologii Uniwersytetu Warszawskiego
ul. Ilji Miecznikowa 1
02-096 Warszawa

Ocena osiągnięcia oraz aktywności naukowej dr Moniki Piweckiej w związku z jej wnioskiem o nadanie stopnia doktora habilitowanego

I. Uwagi ogólne

Doktor Monika Piwecka jest absolwentką Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. Tytuł magistra biotechnologii uzyskała w 2005 roku na podstawie rozprawy pt. „Inhibicja wirusa mozaiki tytoniu przy pomocy katalitycznego RNA” pod kierunkiem prof. dr. hab. Jana Barciszewskiego. W 2012 roku dr Monika Piwecka obroniła pracę doktorską z nauk chemicznych, specjalizując się w biochemii, w Instytucie Chemii Bioorganicznej Polskiej Akademii Nauk w Poznaniu. Temat jej dysertacji doktorskiej to „Terapeutyczne zastosowanie kwasów nukleinowych”, a promotorem był prof. dr hab. Jan Barciszewski. Następnie, po uzyskaniu doktoratu, pracowała jako asystent w Zakładzie Biologii RNA tego samego instytutu od lutego 2012 do stycznia 2015 roku. Po doktoracie dr Piwecka rozpoczęła staż podoktorski w Berlin Institute for Medical Systems Biology, Max Delbrück Center for Molecular Medicine, Helmholtz Association w Berlinie, Niemcy. Od listopada 2019 jest zatrudniona na samodzielnym stanowisku kierownika Zakładu Niekodujących RNA w Instytucie Chemii Bioorganicznej PAN w Poznaniu.

Działalność naukowa doktor Moniki Piweckiej i jej osiągnięcia są związane z badaniami nad niekodującymi RNA, jej prace przyczyniły się do lepszego zrozumienia funkcji niekodujących RNA w komórkach nerwowych i w nowotworach pochodzenia glejowego. Doktor Monika Piwecka jest autorką i współautorką licznych publikacji naukowych w prestiżowych czasopismach międzynarodowych, w tym pierwszą autorką przełomowego artykułu w Science, który opisuje odkrycie funkcji molekularnych kolistych RNA (circRNA) w mózgu ssaków, na przykładzie wzbogaconego w układzie nerwowym, wysoko ekspresjonowanego transkryptyu circRNA Cdr1as. Doktor Monika Piwecka jest samodzielnym naukowcem, skutecznie zdobywającym fundusze na realizację swoich pomysłów naukowych, prowadzącym własny zespół badawczy i współpracującym z wieloma grupami badawczymi pracującymi zarówno w kraju, jak i za granicą.

II. Ocena osiągnięcia naukowego

Jako osiągnięcie habilitacyjne dr Monika Piwecka przedstawiła zbiór pięciu publikacji naukowych, z których trzy przedstawiają wyniki oryginalnych badań, jedna jest rozdziałem

książki, w której opublikowano protokół badawczy poparty wynikami własnymi, a jedna jest rozległym studium literaturowym i pracą przeglądową. Wszystkie te artykuły ukazały się po doktoracie, a ich tematyka jest spójna.

Przygotowany do oceny zestaw publikacji, pod wspólnym tytułem „ **Regulacja ekspresji genów na poziomie RNA w mózgu i patologiach ośrodkowego układu nerwowego**” obejmuje: i) pracę eksperymentalną opublikowaną w 2015 roku w czasopiśmie *Molecular Oncology*, ii) pierwszoautorską pracę w prestiżowym czasopiśmie *Science* z 2017 roku, iii) rozdział w książce *Methods in Molecular Biology* z 2018 roku, iv) pracę oryginalną, której dr Piwecka jest współautorką w *Journal of Cellular and Molecular Medicine* z 2022 roku oraz v) pracę przeglądową w *Nature Reviews Neurology* z 2023 roku.

Doktor Monika Piwecka jest pierwszą autorką w trzech z pięciu zaprezentowanych jako osiągnięcie naukowe artykułów. Nie ma zatem najmniejszych wątpliwości co do roli, jaką dr Monika Piwecka odegrała w ich przygotowaniu.

Stwierdzam, że oceniany wniosek został przygotowany prawidłowo, bez uchybień formalnych i może zostać poddany ocenie merytorycznej.

Ocena merytoryczna osiągnięcia naukowego

Pierwsza praca zgłoszona przez dr Piwecką jako osiągnięcie habilitacyjne pt. „*Comprehensive analysis of microRNA expression profile in malignant glioma tissues*” została opublikowana w 2015 roku w czasopiśmie "*Molecular Oncology*" (FEBS Press). Badanie to dotyczyło profilowania miRNA w złośliwych nowotworach glejowych III i IV stopnia, w tym gwiaździstym anaplastycznym oraz glejaku wielopostaciowym, pochodzących od pacjentów z populacji polskiej. Używając technik takich jak mikromacierze miRNA i głębokie sekwencjonowanie małych RNA technologią SOLiD, autorzy zidentyfikowali listy deregulowanych miRNA, porównując próbki nowotworowe do zdrowych mózgów izolowanych pośmiertnie, a także analizując tkanki z obrzeży guzów. W ramach badań przeprowadzono metaanalizę wyników profilowania miRNA, korzystając z 17 opublikowanych prac i zestawów danych. Wyniki te umożliwiły identyfikację miRNA, które były najczęściej deregulowane w glejakach, a także wskazanie 35 potencjalnych celów terapeutycznych oraz 30 nowych biomarkerów miRNA specyficznych dla glejaka wielopostaciowego. Autorzy zidentyfikowali również 25 miRNA, które różnią się ekspresją pomiędzy stopniami III a IV złośliwości glejaków, spełniając rygorystyczne kryteria statystyczne.

Publikacja stanowi cenne źródło informacji i referencji dla badaczy zajmujących się miRNA w kontekście glejaków, oferując kompleksowy zbiór danych i analizę na temat deregulowanych miRNA w tych ciężkich nowotworach. Doktor Monika Piwecka była głównym wykonawcą opisanych w tym artykule eksperymentów, brała udział w ich projektowaniu, a także przygotowaniu pracy do druku.

Drugi artykuł, który znalazł się w grupie prac przedstawionych jako osiągnięcie naukowe dr Moniki Piweckiej ukazał się w prestiżowym czasopiśmie *Science* i pochodzi z czasów jej stażu podoktorskiego w laboratorium kierowanym przez dr Nikolausa Rajewskyego. Praca pt. "*Loss of a mammalian circular RNA locus causes miRNA deregulation and affects brain function*" po raz pierwszy opisuje fizjologiczną funkcję cząsteczki kolistego RNA Cdr1as w neuronach pobudzających. Autorka pracy odkryła, że Cdr1as-miR7- miR-671 i lncRNA Cyrano stanowią unikalną sieć regulatorowych niekodujących RNA, która reguluje fizjologię komórek nerwowych na poziomie molekularnym.

O znaczeniu pracy dr Moniki Piweckiej dla środowiska badaczy niekodujących RNA i neurobiologów świadczyć może niezwykle wysoka liczba cytowań (kilkaset od 2017 roku). Doniesienie to było też szeroko komentowane w światowych mediach naukowych i pozanaukowych, w tym w serwisach informacyjnych takich jak The Scientist, GEN: Genetic Engineering and Biotechnology News, czy w serwisie Technology Networks.

Dr Piwecka z pewnością dokonała przełomowego odkrycia, które otworzyło nowe ścieżki w badaniach nad regulacyjnymi RNA w neuronach i stanowi znaczący postęp w dziedzinie badań nad niekodującymi RNA. Obszerny komentarz publikacji z Science ukazał się również w sekcji „Reserach Highlights” w czasopiśmie Nature Reviews Neuroscience (Yates, 2017), co jest kolejnym dowodem potwierdzającym doniosłość odkrycia Autorki pracy. Doktor Monika Piwecka była autorką koncepcji pracy oraz głównym wykonawcą dużej części eksperymentów, brała udział w ich projektowaniu, a także przygotowaniu rycin i manuskryptu do druku.

Trzecia praca, zgłoszona przez dr Piwecką to rozdział w książce *Methods in Molecular Biology*, (Springer) zatytuowany „*Single-Molecule Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) of Circular RNA*” w którym opisano protokół wykrywania pojedynczych cząsteczek i ilościowego oznaczania circRNA Cdr1as w komórkach poprzez zastosowanie hybrydyzacji fluorescencyjnej pojedynczych cząsteczek RNA *in situ* (smRNA FISH, ang. single-molecule RNA fluorescence in situ hybridization) i mikroskopii fluorescencyjnej. W opisanej publikacji Monika Piwecka i współpracownicy przedstawili szczegółowy protokół do wizualizacji circRNA Cdr1as z użyciem sond Stellaris (smRNA FISH) z rozdzielczością pojedynczej cząsteczki. Praca opisuje techniczne wyzwania związane z obrazowaniem RNA i prezentuje rozwiązania, które umożliwiły pokonanie tych przeszkód. Protokół, opracowany na podstawie doświadczeń własnych Autorki zawiera kompletną procedurę krok po kroku, poczynając od projektowania sond, przez hodowlę i utrwalanie komórek, aż po zliczanie punktowego sygnału RNA. Autorzy dostarczają również licznych wskazówek technicznych oraz rekomendacji oprogramowania używanego do kwantyfikacji sygnałów RNA, szczególnie w komórkach HEK 293, HeLa i neuronach różnicowanych z komórek P19. Całość jest wsparta wynikami własnych doświadczeń autorów pracy. Doktor Piwecka jest jednym ze środkowych autorów pracy a jej wkład polegał na walidacji opublikowanego protokołu w hodowlach komórek P19 oraz współudziale w pisaniu i redagowaniu manuskryptu.

Czwarta publikacja zatytuowana „*miR-218 affects the ECM composition and cell biomechanical properties of glioblastoma cells*” jest kontynuacją badań opublikowanych w pierwszej pracy przedstawionej przez Kandydatkę i skupia się na badaniu miR-218, które, jak przypuszczano, reguluje geny kodujące białka macierzy zewnątrzkomórkowej (extracellular matrix, ECM), w tym tenascynę C (TNC). Badania pilotażowe wykazały, że „suplementacja” miR-218 w komórkach glejaka zmniejsza poziom mRNA i białka TNC, co wpływa na zmiany biomechaniczne komórek glejaka wielopostaciowego, takie jak zmniejszenie potencjału migracyjnego i wzmacnianie właściwości adhezyjnych komórek. Przeprowadzone testy wykazały, że mRNA TNC i SDC2 są bezpośrednimi celami miR-218. Badania te dały wgląd w mechanobiologię komórek glejaka wielopostaciowego, wskazując na wpływ miR-218 na właściwości mechaniczne komórek, mierzone za pomocą mikroskopii sił atomowych. Publikacja pokazuje, że miR-218 może być użytecznym celem w projektowaniu nowych terapii ukierunkowanych na modulację właściwości mechanicznych mikrośrodowiska nowotworowego. Deregulacja ekspresji miR-218 w glejaku wielopostaciowym wiąże się ze zwiększoną ekspresją jego docelowych mRNA, co może wpływać na potencjał migracji

komórek glejaka i ma istotne implikacje kliniczne dla przyszłych terapii. Doktor Piwecka jest jednym ze środkowych autorów pracy a jej wkład polegał na współudziale w formułowaniu koncepcji pracy, planowaniu i wykonaniu eksperymentów oraz redagowanie ostatecznej wersji manuskryptu.

Ostatnia z cyklu prac wchodzących w skład osiągnięcia habilitacyjnego to publikacja zatytułowana "*Single-cell and spatial transcriptomics: deciphering brain complexity in health and disease*", opublikowana w 2023 roku w Nature Reviews Neurology. Praca stanowi kompleksowy przegląd nowoczesnych technik transkryptomicznych, takich jak transkryptomika pojedynczych komórek (scRNA-seq) i transkryptomika przestrzenna (ST), od momentu ich powstania do momentu publikacji w 2023 roku. W pracy omówiono, jak te technologie przyczyniły się do głębszego zrozumienia trzech kluczowych obszarów: (1) selektywnej podatności neuronów na dysfunkcje w procesach chorobotwórczych, (2) dysfunkcji neuroimmunologicznej oraz (3) mechanizmów odpowiedzi na leczenie specyficzne dla różnych typów komórkowych. Dodatkowo, omówiono badania nad optymalizacją leczenia na poziomie pojedynczych komórek, co ma potencjał w spersonalizowanej terapii przeciwnowotworowej, na przykład w leczeniu glejaka. Ponad 200 przeanalizowanych przez Autorkę prac badawczych pokazuje, jak te nowoczesne technologie są coraz bardziej dostępne i coraz częściej wykorzystywane do badania molekularnych procesów w zachodzących komórkach mózgu. W pracy przedstawiono również narzędzia obliczeniowe używane do analizy danych z sekwencjonowania, porównanie różnych metod sekwencjonowania RNA pojedynczych komórek oraz obecne ograniczenia tych metod i przyszłe kierunki ich rozwoju w kontekście badania ośrodkowego układu nerwowego i chorób neurologicznych. Doktor Piwecka jest pierwszą autorką pracy, a jej kontrybucja to sformułowanie tematyki i zakresu pracy przeglądowej, a także wiodący udział w napisaniu pierwszej i kolejnych wersji manuskryptu, redagowanie i poprawa ostatecznej wersji manuskryptu.

Wszystkie prace przedstawione przez dr Monikę Piwecką jako osiągnięcie naukowe zostały opublikowane w bardzo dobrych czasopismach naukowych. Sumaryczny Impact Factor z roku poprzedzającego ukazanie się publikacji = 92.578. Łączna liczba punktów MNiSW z roku poprzedzającego ukazanie się publikacji = 390. Łączna liczba punktów MNiSW zgodnie z najnowszą listą opublikowaną 05.01.2024 = 640. Łączna liczba cytowań = 1035.

Podsumowując, przedstawione do oceny publikacje doktor Moniki Piweckiej opisują interesujące i oryginalne wyniki, które mają ogromne znaczenie poznawcze. Opublikowane prace znalazły uznanie innych naukowców, o czym świadczy fakt, że były już wielokrotnie cytowane przez innych badaczy. Nie mam również żadnych wątpliwości, że dr Monika Piwecka jest głównym autorem zaprezentowanego osiągnięcia naukowego.

III. Ogólna ocena aktywności naukowej i organizacyjnej

Pozostały dorobek naukowy dr Moniki Piweckiej obejmuje 16 publikacji, które ukazały się w latach 2006-2024. Sumaryczny Impact Factor (z roku poprzedzającego ukazanie się publikacji) = 73.883. Łączna liczba punktów MNiSW z roku poprzedzającego ukazanie się publikacji = 1275

Łączna liczba punktów MNiSW zgodnie z najnowszą listą opublikowaną 05.01.2024 = 1980.
Łączna liczba cytowań = 209.

Doktor Monika Piwecka po powrocie ze stażu doktorskiego w Berlinie stworzyła w Instytucie Chemii Bioorganicznej PAN w Poznaniu grupę badawczą, której tematyka skupia się wokół badania różnych aspektów niekodujących RNA i ich roli w fizjologii komórki. Kandydatka potrafi skutecznie zdobywać środki na prowadzone badania, w tej chwili kieruje grantami SONATA Bis i OPUS z Narodowego Centrum Nauki, jest także beneficjentką programu NAWA Polskie Powroty. Doktor Monika Piwecka współpracuje z wieloma grupami naukowymi, zarówno działającymi w Polsce, jak i poza naszym krajem. Jest też autorką 2 międzynarodowych patentów.

Doktor Piwecka jest zaangażowana w dydaktykę na różnych poziomach kształcenia, jest opiekunką naukową trójki doktorantów, dwóch magistrantów, dwójki licencjuszy. Była też opiekunką 15 osób wykonujących staże i praktyki studenckie. Od 2024 roku jest członkinią komisji do przeprowadzenia ewaluacji śródkresowych doktorantów z Poznańskiej Szkoły Doktorskiej Instytutów Polskiej Akademii Nauk (PSD IPAN). Prowadzi Wykłady i seminaria dla doktorantów w ramach PSD IPAN.

Dr Piwecka jest również organizatorką licznych i niezwykle różnorodnych aktywności popularyzujących naukę takich jak warsztaty dla młodzieży z liceum i gimnazjum z klasy o profilu biologiczno-chemicznym. Prowadziła wykłady popularyzatorskie w tym podczas „Tygodnia mózgu” w Poznaniu w 2022 roku w ramach Światowego Tygodnia Mózgu, przygotowywała instalację artystyczną pt. „Kosmiczny Ogród” autorstwa Zbigniewa Oksyty w ramach drugiej edycji Mediations Biennale, Muzeum Narodowego w Poznaniu. Od 2020 roku jest współorganizatorką serii wykładów RNA Salon Poznań w ramach RNA Society. Była redaktorem naukowym polskiego wydania książki pt. „Autobiografia Transpłciowego Naukowca” autorstwa Bena Baressa. Brała udział w przygotowaniu broszury informacyjnej dla obcokrajowców podejmujących lub planujących podjąć pracę naukową w Poznaniu – projekt w ramach programu NAWA „Welcome to Poland”.

W 2022 roku doktor Monika Piwecka współorganizowała międzynarodową konferencję NeuroRNA Conference “RNA regulation in Brain Function and Disease” (28-30 wrzesień 2022).

IV. Uwagi końcowe

Na podstawie analizy przesłanych mi materiałów stwierdzam, że przedstawione przez doktor Monikę Piwecką osiągnięcia naukowe w pełni zasługują na miano wybitnego, spełnia zatem warunek zapisany w ustawie. Nie mam najmniejszych wątpliwości, że dr Monika Piwecka jest dojrzałym i w pełni samodzielnym naukowcem, który skutecznie realizuje swoje własne pomysły naukowe. Nie stroni od ważnych, trudnych pytań naukowych na temat podstawowych procesów biologicznych.

W mojej opinii, dorobek naukowy doktor Moniki Piweckiej jest wybitny, dlatego wnioskuję o wyróżnienie jej osiągnięcia naukowego.

Dr hab. Magdalena Dziembowska, prof. ucz