

Prof. dr hab. Katarzyna Starowicz-Bubak
Zakład Neurochemii
Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja PAN w Krakowie
e-mail: starow@if-pan.krakow.pl

Kraków, 21 lutego 2025

**Recenzja osiągnięcia naukowego dr Moniki Piweckiej
w postępowaniu habilitacyjnym**

Podstawowe dane o kandydatce i przebiegu pracy naukowo-zawodowej:

Dr Monika Piwecka w 2005 roku uzyskała tytuł magistra biotechnologii na Uniwersytecie im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. Wcześniej, w 2003 roku, ukończyła studia licencjackie na tej samej uczelni. Stopień doktora nauk chemicznych w specjalności biochemia uzyskała w 2012 roku w Instytucie Chemii Bioorganicznej PAN w Poznaniu. Jej praca doktorska, pt. „Terapeutyczne zastosowanie kwasów nukleinowych”, została przygotowana pod kierunkiem prof. dr. hab. Jana Barciszewskiego. Po uzyskaniu stopnia doktora dr Piwecka pracowała jako asystent naukowy w Zakładzie Biologii RNA w Instytucie Chemii Bioorganicznej PAN w Poznaniu (2012–2015). Następnie, w latach 2015–2019, odbyła staż podoktorski jako pracownik naukowy w Berlin Institute for Medical Systems Biology, Max Delbrück Center for Molecular Medicine, Helmholtz Association w Berlinie. Od 2019 roku dr Piwecka kieruje Zakładem Niekodujących RNA w Instytucie Chemii Bioorganicznej PAN w Poznaniu, gdzie prowadzi dynamicznie rozwijający się zespół badawczy.

Ocena wskazanego przez kandydatkę osiągnięcia naukowego oraz ocena czy stanowi ono znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny naukowej:

Dr Monika Piwecka przedstawiła w swoim dorobku habilitacyjnym cykl pięciu (5) publikacji poświęconych regulacji ekspresji genów na poziomie RNA w mózgu i patologiach ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Prace te, opublikowane w renomowanych czasopismach, w tym Science oraz Nature Reviews Neurology, wnoszą istotny wkład do neuronauki, biologii RNA i onkologii molekularnej (w dziedzinę biochemii i biologii molekularnej).

Dorobek habilitacyjny dr Piweckiej obejmuje zarówno badania eksperymentalne nad funkcjami niekodujących RNA, jak i nowoczesne technologie transkryptomyczne pozwalające na analizę ekspresji genów w pojedynczych komórkach i ich subkomórkowych przedziałach. Przedstawiony cykl publikacji ukazuje szerokie spektrum metodologiczne i interdyscyplinarne podejście badawcze habilitantki. Prace te, choć tematycznie spójne (we wszystkich analizowane są funkcje i mechanizmy działania niekodujących RNA, ze szczególnym uwzględnieniem ich roli w regulacji procesów komórkowych i patogenezie chorób), nie stanowią jednolitego ciągu badań, dlatego ich znaczenie zostanie omówione indywidualnie, podobnie jak zrobiła to habilitantka w swoim autoreferacie.

Poniżej przedstawiam krytyczne podsumowanie osiągnięć naukowych habilitantki na podstawie pięciu wskazanych artykułów:

Publikacja 1

Comprehensive analysis of microRNA expression profile in malignant glioma tissues. Piwecka M, Rolle K, Belter A, Barciszewska AM, Żywicki M, Michalak M, Nowak S, Naskręt-Barciszewska MZ, Barciszewski J. *Molecular Oncology*, 2015

W tej pracy opisano globalną analizę ekspresji mikroRNA (miRNA) w złośliwych glejakiach, ze szczególnym uwzględnieniem glejaka wielopostaciowego (GBM). Badania obejmowały mikromacierze miRNA, sekwencjonowanie głębokie oraz metaanalizę wcześniejszych wyników badań nad ekspresją miRNA w glejakiach. Badania wykazały, że 35 miRNA jest najczęściej deregulowanych w GBM, a dodatkowo zidentyfikowano 30 nowych biomarkerów tego nowotworu. Szczególną uwagę zwrócono na miRNA związane z przejściem glejaków z III do IV stopnia według klasyfikacji WHO, co sugeruje ich potencjalne znaczenie w diagnostyce i terapii nowotworów mózgu. Praca dostarcza cennych informacji na temat profilu ekspresji miRNA w GBM oraz wskazuje na możliwe kierunki dalszych badań nad biomarkerami i celami terapeutycznymi w leczeniu nowotworów ośrodkowego układu nerwowego.

Publikacja 2

Loss of a mammalian circular RNA locus causes miRNA deregulation and affects brain function. Piwecka M, Głażar P, Hernandez-Miranda LR, Memczak S, Wolf SA, Rybak-Wolf A, Filipchuk A, Klironomos F, Cerda Jara CA, Fenske P, Trimbuch T, Zywitza V, Plass M, Schreyer L, Ayoub S, Kocks C, Kühn R, Rosenmund C, Birchmeier C, Rajewsky N. *Science* 2017

W tej pracy opisano rolę kolistego RNA (circRNA) Cdr1as w regulacji ekspresji mikroRNA (miRNA) oraz jego wpływ na funkcjonowanie mózgu. Badania wykazały, że Cdr1as jest silnie związany z miR-7 i miR-671 w mózgach myszy i ludzi. Usunięcie locus Cdr1as u myszy prowadziło do deregulacji tych miRNA we wszystkich analizowanych regionach mózgu, co skutkowało zaburzeniami przetwarzania bodźców sensorycznych – deficytem związanym z zaburzeniami neuropsychiatrycznymi. Analizy elektrofizjologiczne wykazały nieprawidłową transmisję synaptyczną, a ekspresja genów wczesnej odpowiedzi, takich jak Fos (cel miR-7), była podwyższona w mózgach myszy pozbawionych Cdr1as. Badania sugerują, że interakcje między Cdr1as a miRNA odgrywają kluczową rolę w prawidłowym funkcjonowaniu układu nerwowego. Praca dostarcza cennych informacji na temat znaczenia Cdr1as w regulacji ekspresji miRNA oraz jego wpływu na procesy molekularne i behawioralne, wskazując, że utrata tego circRNA może prowadzić do istotnych zmian w funkcjonowaniu mózgu.

Publikacja 3

Single-Molecule Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) of Circular RNA CDR1as. Kocks C, Boltengagen A, Piwecka M, Rybak-Wolf A, Rajewsky N. *Methods in Molecular Biology* 2018

W tej pracy opisano metodę *ang. single-molecule fluorescence in situ hybridization* (smRNA FISH) do wizualizacji kolistego RNA (circRNA) CDR1as na poziomie pojedynczych cząsteczek w komórkach utrwalonych. Badania wykazały, że technika ta umożliwia precyzyjną lokalizację subkomórkową oraz ilościową analizę RNA w indywidualnych komórkach dzięki zastosowaniu hybrydyzacji z wieloma znakowanymi sondami oligonukleotydowymi. W pracy przedstawiono szczegółowy protokół, który pozwala na jednoczesne



obrazowanie CDR1as w dwóch kolorach wraz z niezależnym mRNA. Badania wykazały, że metoda ta może być dostosowana do analizy circRNA współistniejącego z nakładającymi się, niekolistymi izoformami mRNA powstającymi z tego samego locus genetycznego. Praca dostarcza cennych informacji na temat zastosowania smRNA FISH w badaniach nad RNA, podkreślając jej wartość jako narzędzia umożliwiającego precyzyjne badanie ekspresji i lokalizacji circRNA w kontekście strukturalnym komórki.

Publikacja 4

miR-218 affects the ECM composition and cell biomechanical properties of glioblastoma cells. Grabowska M, Kuczyński K, Piwecka M, Rabiasz A, Zemła J, Głodowicz P, Wawrzyniak D, Lekka M, Rolle K. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 2022

W tej pracy opisano wpływ miR-218 na skład macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM) oraz właściwości biomechaniczne komórek glejaka wielopostaciowego (GBM). Badania wykazały, że ECM w GBM ulega znacznym zmianom, co sprzyja inwazyjności nowotworu. W szczególności wykazano, że miR-218 reguluje składniki ECM na poziomie posttranskrypcyjnym, wpływając bezpośrednio na ekspresję tenascyny-C (TN-C) i syndekanu-2 (SDC-2). Nadekspresja miR-218 prowadzi do obniżenia poziomu mRNA i białka TN-C oraz SDC-2, co skutkuje zmianami biomechanicznymi komórek GBM. Przeprowadzone analizy mikroskopii sił atomowych (AFM) oraz badania migracji w czasie rzeczywistym wykazały, że zwiększona ekspresja miR-218 osłabia potencjał migracyjny komórek i zwiększa ich właściwości adhezyjne. Dodatkowo, analiza AFM oraz barwienie F-aktyny potwierdziły, że miR-218 wpływa na sztywność komórek oraz reorganizację cytoszkieletu. Globalna analiza ekspresji genów ujawniła, że miR-218 modyfikuje liczne geny związane z ruchem komórek nowotworowych, ich adhezją oraz przebudową ECM. Praca dostarcza cennych informacji na temat roli miR-218 w regulacji ECM i wskazuje, że jego obniżona ekspresja w GBM sprzyja zmianom jakościowym w ECM, co może zwiększać inwazyjność nowotworu. Wyniki te sugerują potencjalne zastosowanie miR-218 jako celu terapeutycznego w leczeniu GBM.

Publikacja 5

Single-cell and spatial transcriptomics: deciphering brain complexity in health and disease. Piwecka M, Rajewsky N, Rybak-Wolf A. *Nature Reviews Neurology* 2023

W tej pracy opisano rozwój technologii transkryptomiki jednokomórkowej i przestrzennej oraz ich znaczenie w badaniach nad złożonością mózgu w warunkach zdrowia i choroby. Badania wykazały, że metody jednokomórkowego sekwencjonowania RNA (scRNA-seq) umożliwiają jednoczesną analizę ekspresji tysięcy genów w tysiącach pojedynczych komórek, co pozwala na precyzyjne rozróżnienie typów i stanów komórkowych w ośrodkowym układzie nerwowym. Technologie te znacząco poszerzyły wiedzę na temat składu molekularnego i komórkowego mózgu oraz mechanizmów leżących u podstaw jego chorób. Praca podkreśla jednak ograniczenia scRNA-seq związane z koniecznością dysocjacji tkanek, co prowadzi do utraty informacji o wzajemnych interakcjach między komórkami. W odpowiedzi na te wyzwania rozwinięto metody transkryptomiki przestrzennej, które umożliwiają badanie ekspresji genów w kontekście struktury tkankowej, bez konieczności izolowania pojedynczych komórek. Dzięki temu możliwe jest określenie wzorców ekspresji w określonych obszarach mózgu oraz ich związku z organizacją przestrzenną neuronów i innych typów komórek. Praca dostarcza cennych informacji na temat roli transkryptomiki jednokomórkowej i przestrzennej w badaniach nad patomechanizmami chorób mózgu. Autorzy omawiają szczególnie trzy kluczowe obszary, w których technologie te dostarczyły istotnych odkryć: selektywną podatność neuronów na uszkodzenia, dysfunkcję neuroimmunologiczną oraz odpowiedzi poszczególnych typów komórek na leczenie. W pracy omówiono

również ograniczenia oraz przyszłe kierunki rozwoju metod scRNA-seq i transkryptomiki przestrzennej, podkreślając ich potencjalne zastosowanie w neurologii i medycynie precyzyjnej.

Podsumowując, publikacje dr Moniki Piweckiej wnoszą istotny wkład w badania nad funkcją mikroRNA (miRNA) i kolistych RNA (circRNA) w nowotworach mózgu oraz w regulacji procesów neurologicznych. Prace te dostarczają cennych informacji na temat mechanizmów molekularnych związanych z ekspresją miRNA w gliomach wielopostaciowych (GBM), roli circRNA Cdr1as w funkcjonowaniu układu nerwowego, a także metodologii umożliwiającej precyzyjne badania transkryptomyczne na poziomie pojedynczych komórek i tkanek. Wyniki tych badań stanowią solidną podstawę do dalszej eksploracji biomarkerów nowotworowych oraz potencjalnych celów terapeutycznych w GBM, a także do lepszego zrozumienia roli circRNA w regulacji ekspresji miRNA w mózgu. Szczególnie interesujące było odkrycie sugerujące kluczową rolę Cdr1as w utrzymaniu równowagi miRNA, co ma bezpośredni wpływ na funkcjonowanie synaps i przetwarzanie bodźców sensorycznych. Dodatkowo, prace dotyczące zastosowania transkryptomiki jednokomórkowej i przestrzennej dostarczyły istotnych informacji na temat selektywnej podatności neuronów na uszkodzenia, neuroimmunologii oraz odpowiedzi komórek na leczenie. Wyniki badań nad miR-218 wykazały jego wpływ na skład macierzy zewnątrzkomórkowej i właściwości biomechaniczne komórek GBM, sugerując jego potencjalne zastosowanie w terapii nowotworów mózgu. Ta praca miała znaczący wpływ na badania nad funkcją miRNA i circRNA w kontekście chorób neurologicznych i nowotworowych, otwierając nowe możliwości w diagnostyce i terapii. Wyniki te przyczyniają się do rozwoju medycyny precyzyjnej oraz zaawansowanych technologii badawczych, takich jak transkryptomika przestrzenna i metody wizualizacji RNA na poziomie pojedynczych cząsteczek.

Informacja o spełnieniu przez kandydatkę kryterium dotyczącego wykazania się istotną aktywnością naukową oraz współpracą z otoczeniem społecznym i gospodarczym:

Kariera naukowa dr Moniki Piweckiej stanowi wzorcowy przykład konsekwentnego i dynamicznego rozwoju w dziedzinie biologii molekularnej, ze szczególnym uwzględnieniem badań nad niekodującymi RNA w mózgu oraz ich rolą w patologii OUN. Jej osiągnięcia naukowe opierają się na cyklu powiązanych tematycznie publikacji, które przyczyniły się do poszerzenia wiedzy w tej dziedzinie, a także na aktywnej współpracy z wiodącymi ośrodkami naukowymi w Polsce i za granicą.

Po uzyskaniu stopnia doktora dr Piwecka odbyła prestiżowy staż podoktorski w Berlin Institute for Medical Systems Biology, Max Delbrück Center for Molecular Medicine (2015–2019), gdzie prowadziła nowoczesne badania nad niekodującymi RNA, z naciskiem na ich rolę w regulacji ekspresji genów w mózgu. Wyniki tych badań, opublikowane w renomowanych czasopismach, takich jak Science, Nature Communications czy Cell Reports, świadczą o jej znaczącym wkładzie w rozwój nauki. Po powrocie do Polski dr Piwecka kontynuuje swoje badania jako kierownik Zakładu Niekodzących RNA w Instytucie Chemii Bioorganicznej PAN w Poznaniu, gdzie z powodzeniem rozwija własną grupę badawczą i realizuje projekty finansowane przez Narodowe Centrum Nauki (NCN).

O istotnym wpływie dorobku dr Piweckiej na rozwój nauki świadczą również uzyskane przez nią patenty międzynarodowe. Jest współautorką dwóch zgłoszeń patentowych o znaczącym potencjale aplikacyjnym:



- European Patent No. EP2978847 B1 (2017): HAMMERHEAD RIBOZYMES TARGETING MIR-21 – wynalazek dotyczący zastosowania rybozymów hammerhead do celowanego wyciszenia miR-21, mającego kluczowe znaczenie w nowotworach i innych chorobach o podłożu molekularnym.

- United States Patent No. US 8,404,660 B2 (2013): METHOD OF OBTAINING OF 4-N-FURFURYLCYTOSINE AND/OR ITS DERIVATIVES, AN ANTI-AGING COMPOSITION AND USE OF 4-N-FURFURYLCYTOSINE AND/OR ITS DERIVATIVES IN THE MANUFACTURE OF ANTI-AGING COMPOSITION – opatentowana metoda otrzymywania 4-N-furfurylocytozyny i jej pochodnych oraz ich zastosowanie w produkcji preparatów przeciwstarzeniowych.

Poza działalnością stricte naukową, dr Piwecka aktywnie współpracuje z otoczeniem społecznym i gospodarczym. Jej badania mają nie tylko fundamentalne znaczenie dla zrozumienia molekularnych mechanizmów funkcjonowania mózgu, ale także otwierają perspektywy dla zastosowań w diagnostyce i terapii chorób neurodegeneracyjnych oraz nowotworowych. Współpracuje z polskimi firmami biotechnologicznymi i ośrodkami akademickimi, a także pełni funkcję recenzenta w prestiżowych międzynarodowych czasopismach naukowych.

Warto podkreślić, że od momentu powrotu do kraju w 2019 roku dr Piwecka nie tylko aktywnie rozwija swoją grupę badawczą, ale również osiągnęła już pierwsze znaczące sukcesy – czego dowodem są jej publikacje, zdobyte granty oraz zaangażowanie w rozwój innowacyjnych technologii biologicznych. Jej kariera naukowa stanowi doskonały przykład efektywnej integracji badań podstawowych z aplikacyjnym potencjałem wdrożeniowym, co czyni jej dorobek istotnym zarówno dla środowiska akademickiego, jak i dla przemysłu biotechnologicznego.

Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych i popularyzujących naukę:

Pod względem organizacyjnym najważniejszym osiągnięciem dr Moniki Piweckiej jest prowadzenie Zakładu Niekodujących RNA w Instytucie Chemii Bioorganicznej PAN w Poznaniu, który rozwija się dynamicznie od 2019 roku. Zakład ten został utworzony w oparciu o uzyskane przez dr Piwecką granty, a już w pierwszych latach jego działalności zespół osiągnął znaczące wyniki badawcze, które stały się podstawą publikacji w prestiżowych czasopismach naukowych. Jest to rzadkie osiągnięcie w kontekście współczesnych realiów nauki, a także dowód na skuteczność organizacyjną i przywódczą kandydatki.

Dr Piwecka aktywnie angażuje się w organizację wydarzeń naukowych, popularyzację wiedzy oraz edukację młodych badaczy. Była współorganizatorem międzynarodowej konferencji NeuroRNA Conference “RNA regulation in Brain Function and Disease” oraz dwóch konferencji o zasięgu krajowym. Ponadto, od 2020 roku współorganizuje cykl wykładów RNA Salon Poznań w ramach RNA Society, które przyczyniają się do integracji środowiska naukowego zajmującego się badaniami nad RNA.

Dr Piwecka aktywnie popularyzuje naukę, prowadząc wykłady i warsztaty dla różnych grup odbiorców. W ostatnich latach organizowała warsztaty dla licealistów z klasy biologiczno-chemicznej w Poznaniu oraz wygłosiła wykład „Heterogenność komórek mózgu” podczas Tygodnia Mózgu w Poznaniu. Uczestniczyła w Forum Inteligentnego Rozwoju 2021 w Toruniu, gdzie zaprezentowała temat dotyczący roli kolistych RNA w mózgu. W ramach cyklu „Nauka po poznańsku” poprowadziła wykład online dla doktorantów na temat wyboru stażu podoktorskiego i ścieżki naukowej. Trzykrotnie brała udział w Berlińskiej Długiej Nocy Nauki, organizując eksperymenty popularnonaukowe. Ponadto zorganizowała warsztaty izolacji DNA oraz prezentację „Zobacz, jak wyglądają geny” w ramach Poznańskiej Nocy Naukowców.



Działalność dr Piweckiej obejmuje także działania edytorskie i informacyjne, które wspierają upowszechnianie wiedzy naukowej. Pełniła rolę redaktora naukowego polskiego wydania książki „Autobiografia Transpłciowego Naukowca” autorstwa Bena Baressa, wydanej przez IChB PAN w latach 2021–2022. Ponadto współorganizowała broszurę informacyjną dla zagranicznych naukowców pracujących w Polsce w ramach programu NAWA „Welcome to Poland” w 2021 roku.

Podsumowując, działalność dydaktyczna, organizacyjna i popularyzatorska dr Moniki Piweckiej obejmuje zarówno zarządzanie zespołem badawczym i organizację wydarzeń naukowych, jak i aktywne działania edukacyjne skierowane do młodych naukowców i społeczeństwa. Jej zaangażowanie w szerzenie wiedzy o biologii molekularnej i niekodujących RNA świadczy o wieloaspektowym wkładzie w rozwój nauki oraz integrację środowiska akademickiego.

Podsumowanie recenzji i wniosków końcowy:

Zarówno przedstawione do oceny osiągnięcie, jak i całokształt dorobku naukowego dr Moniki Piweckiej oceniam bardzo pozytywnie.

Przedstawione osiągnięcie naukowe dr Piweckiej, obejmujące cykl powiązanych tematycznie publikacji dotyczących regulacji ekspresji genów na poziomie RNA w mózgu i patologich ośrodkowego układu nerwowego, stanowi istotny wkład w rozwój biologii molekularnej. Habilitantka wykazała się znaczną aktywnością naukową, czego potwierdzeniem jest wysoka jakość i wartość merytoryczna jej prac opublikowanych w renomowanych czasopismach międzynarodowych.

Dr Piwecka spełnia również kryteria dotyczące współpracy z otoczeniem społecznym i gospodarczym. Jest współautorką dwóch międzynarodowych patentów, które mają potencjalne zastosowanie w terapii nowotworowej oraz w produktach biotechnologicznych. Ponadto jej badania mają wymiar aplikacyjny i mogą znaleźć zastosowanie w diagnostyce i terapii chorób neurologicznych.

Na szczególną uwagę zasługują także osiągnięcia organizacyjne i dydaktyczne kandydatki. Kieruje Zakładem Niekodzących RNA w Instytucie Chemii Bioorganicznej PAN, organizowała prestiżowe konferencje naukowe oraz cykle wykładów, a także aktywnie angażuje się w popularyzację nauki poprzez liczne wykłady i warsztaty skierowane do szerokiego grona odbiorców.

Na podstawie przedstawionej dokumentacji uważam, że dr Monika Piwecka spełniła wszystkie ustawowe wymagania (art. 219 ustawy Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce z dnia 20.07.2018; Dz.U. z 30.08.2018 r. poz. 1668 z późniejszymi zmianami), w związku z czym wnioskuję o dopuszczenie go do dalszych etapów procedury mającej na celu nadanie dr Piweckiej stopnia doktora habilitowanego habilitowanego w dyscyplinie nauki biologiczne i wnoszę o dopuszczenie jej do dalszych etapów postępowania. Ze względu na wysoką jakość osiągnięcia naukowego oraz wyróżniające się dokonania organizacyjne i popularyzatorskie, wnioskuję także o wyróżnienie rozprawy habilitacyjnej.

Z poważaniem

Prof. dr hab. Katarzyna Starowicz-Bubak