

Prof. dr hab. n. med. Magdalena Zakrzewska
Zakład Patologii Molekularnej i Neuropatologii
Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Pomorska 251, 92-216 Łódź

Łódź, 2025-02-10

RECENZJA

dorobku naukowego dr n. chem. Moniki Piweckiej w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych, w dyscyplinie nauki biologiczne

Ocenę przygotowano w odpowiedzi na pismo z dnia 23 grudnia 2024 roku przesłane w imieniu Rady Naukowej Instytutu Chemii Bioorganicznej PAN w Poznaniu. Przedstawiony do oceny komplet dokumentów odpowiada ustawowym wymogom postępowania o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego, a ocenę całościowego dorobku Kandydatki przeprowadzono na podstawie art. 219 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku, Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.)

1. Przebieg kariery naukowo-zawodowej

Dr n. chem. Monika Piwecka w 2003 r. ukończyła studia licencjackie z biotechnologii na Uniwersytecie im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. Pod kierunkiem dr. Przemysława Nuca złożyła pozytywnie ocenioną pracę dyplomową pt. „Rola telomerów i telomerazy w procesie transformacji nowotworowej”.

Stopień magistra biotechnologii uzyskała w 2005 r. na tej samej uczelni, w oparciu o pracę dyplomową pt. „Inhibicja wirusa mozaiki tytoniu przy pomocy katalitycznego RNA”.

W okresie od października 2005 r. do stycznia 2012 r. była zatrudniona jako doktorantka w Zakładzie Biochemii tRNA, Instytutu Chemii Bioorganicznej PAN w Poznaniu, gdzie w 2012 r. przyznano jej stopień doktora nauk chemicznych w oparciu o rozprawę pt. „Terapeutyczne zastosowanie kwasów nukleinowych”. Promotorem pracy magisterskiej i postępowania w sprawie nadania stopnia doktora był prof. dr hab. Jan Barciszewski.

Dr Monika Piwecka w latach 2012-2015 była zatrudniona na stanowisku asystenta w Zakładzie Biologii RNA, Instytutu Chemii Bioorganicznej PAN w Poznaniu. W okresie od lutego 2015 r. do października 2019 r. pracowała na stanowisku naukowym *post-doc* w Berlin Institute for Medical Systems Biology, Max Delbrück Center for Molecular Medicine. Od listopada 2019 r. jest kierownikiem Zakładu Niekodujących RNA Instytutu Chemii Bioorganicznej PAN w Poznaniu.

Z dostarczonej dokumentacji wynika, że Kandydatka nie ubiegała się uprzednio o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

2. Ocena osiągnięcia naukowego będącego podstawą postępowania habilitacyjnego

Zgłoszone do oceny osiągnięcie naukowe obejmuje cykl wieloautorskich publikacji pt. „Regulacja ekspresji genów na poziomie RNA w mózgu i patologiach ośrodkowego układu nerwowego”. Obejmuje ono trzy prace oryginalne i jeden artykuł przeglądowy, piątym elementem osiągnięcia jest rozdział w książce, w którym opublikowano protokół badawczy uwzględniający wyniki własne Kandydatki. W dwóch pracach oryginalnych Kandydatka jest równorzędną pierwszą autorką, w trzeciej współautorką, podobnie jak ma to miejsce w przypadku załączonego rozdziału. W pracy przeglądowej dr M. Piwecka jest pierwszą autorką. Zgodnie z deklaracją Kandydatki badania składające się na osiągnięcie naukowe realizowała w latach 2013-2023 w Instytucie Chemii Bioorganicznej PAN w Poznaniu oraz w Max Delbrück Center for Molecular Medicine w Berlinie.

Jak wynika z dołączonych oświadczeń autorów korespondencyjnych, wkład Kandydatki w powstawanie ww. publikacji był kluczowy na każdym etapie ich realizacji, począwszy od pracy koncepcyjnej, poprzez przygotowywanie metodologii badań i działania eksperymentalne, aż po finalne opracowanie uzyskanych wyników.

W publikacjach tych, które są ze sobą powiązane tematycznie, Kandydatka i współpracujące z nią zespoły badawcze podejmowały się próby ustalenia, jak funkcjonują wybrane niekodujące cząsteczki RNA, jakie pełnią role molekularne i jak wpływają na procesy regulacji ekspresji genów w komórkach ośrodkowego układu nerwowego.

W publikacji P1 (*Comprehensive analysis of microRNA expression profile in malignant glioma tissues*. Piwecka M. i wsp., Mol Oncol, 2015) przedstawiono wyniki analizy miRNA w nowotworach pochodzenia glejowego o 3 i 4 stopniu złośliwości wg klasyfikacji WHO, w odniesieniu do tkanek okalających i kontrolnych. Na podstawie badań przeprowadzonych w oparciu o technikę mikromacierzy oraz głębokiego sekwencjonowania, wskazano cząsteczki

ulegające istotnym odchyleniom ekspresji w materiale nowotworowym. W pracy zaproponowano listę 35 miRNA będących potencjalnymi celami terapeutycznymi oraz wskazano miRNA związane z progresją glejaków. Przeprowadzone analizy stały się także inspiracją do kolejnych badań dotyczących możliwości projektowania narzędzi molekularnych służących wyciszaniu ekspresji prekursorów i dojrzałych miRNA w guzach pochodzenia glejowego oraz studiów funkcjonalnych nad wybranymi miRNA; wyniki tych analiz znalazły się m.in. w publikacji P4 składającej się również na osiągnięcie naukowe będące przedmiotem oceny.

W kolejnej publikacji, P2 (*Loss of a mammalian circular RNA locus causes miRNA deregulation and affects brain function*. Piwecka M. i wsp., Science, 2017) Kandydatka skoncentrowała się na poznaniu funkcji CDR1as, jednego z najwyżej ekspresowanych niekodujących kolistych transkryptów w mózgu, który w swojej sekwencji posiada zwielokrotnione i zakonserwowane ewolucyjnie powtórzenia, odpowiadające miejscu wiązania miR-7. W związku z taką charakterystyką tej kolistej cząsteczki dr M. Piwecka, wraz z zespołem, weryfikowała hipotezę zakładającą jego funkcje regulatorowe dla miR-7 i innych cząsteczek regulowanych przez miR-7. W tym celu podjęła następujące wątki badawcze: analizę wiązania miR-7 do Cdr1as *in vivo* w mózgu, charakterystykę ekspresji Cdr1as w różnych tkankach, różnych rejonach oraz typach komórek mózgowia oraz analizę utraty funkcji Cdr1as. Badania eksperymentalne zostały przeprowadzone z wykorzystaniem myszy i komórek pierwotnych wyprowadzonych z tych zwierząt, a wśród metod badawczych zastosowano m. in. analizy transkryptomyczne, sekwencjonowanie, technikę nanostring, FISH i technologię CRISPR/Cas9. Eksperyment wizualizacji analizowanych niekodujących RNA, z rozdzielczością do pojedynczej badanej cząsteczki, przeprowadzono z użyciem sond Stellaris (smRNA FISH).

Wystandaryzowana metoda badawcza opracowana w trakcie realizacji powyższych badań została opublikowana w formie protokołu, jako wieloautorski rozdział pt. *Single-Molecule Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) of Circular RNA CDR1as*, który ukazał się w książce *Circular RNAs*, będącej jednym z tomów serii *Methods in Molecular Biology* wydawanej przez Humana New York, NY, 2018. Jest to kolejna pozycja, P3, zgłoszona jako składowa osiągnięcia naukowego. W rozdziale zamieszczono rozwiązania techniczne związane z obrazowaniem RNA przy niezwykle wysokiej rozdzielczości, przedstawiono szczegółowy opis metody i liczne wskazówki techniczne poparte badaniami własnymi autorów i obrazami uzyskanymi na etapie wizualizacji i kwantyfikacji RNA w komórkach HEK 293, HeLa i neuronach różnicowanych z komórek P19.

W oparciu o wnikliwe analizy przeprowadzone w procesie powstawania dwóch powyższych prac Kandydatka i współpracownicy zaproponowali model oddziaływań Cdr1as z miR-7 i miR-671 oraz lncRNA *Cyrano* oraz ich wpływ na aktywność neuronów.

W publikacji P4 (*miR-218 affects the ECM composition and cell biomechanical properties of glioblastoma cells*. Grabowska M. i wsp., *J Cell Mol Med*, 2022), kontynuując prace nad regulatorowymi cząsteczkami RNA wykazano, że nadekspresja miR-218 wpływa na zmniejszenie poziomów mRNA i białka TNC oraz SDC2, które są jego bezpośrednimi celami. W pierwotnych i wtórnych nowotworach pochodzenia glejowego o wysokim stopniu złośliwości deregulacja miR-218 wiązała się ze zwiększoną ekspresją tych białek, co może mieć wpływ na zwiększony potencjał migracji komórek nowotworowych. Opublikowane wyniki sugerują, że cząsteczka miR-218 o silnych właściwościach supresorowych może być rozważana jako cel terapii ukierunkowanych, których celem byłoby mikrośrodowisko nowotworów, niezwykle istotne w immunoterapii.

W ostatnim artykule składającym się na osiągnięcie naukowe (*Single-cell and spatial transcriptomics: deciphering brain complexity in health and disease*. Piwecka M, i wsp. *Nat Rev Neurol*, 2023) będącym artykułem przeglądowym omówiono rozwój badań nad transkryptomiką, a w szczególności ich wpływ na współczesne rozumienie procesów molekularnych zachodzących w mózgowiu i patomechanizmów leżących u podstaw chorób nowotworowych, neurodegeneracyjnych, psychicznych czy zaburzeń neurorozwojowych. W publikacji dokonano przeglądu ponad 200 oryginalnych prac badawczych, związanych z bioinformatyczną analizą danych uzyskiwanych dzięki nowoczesnym technologiom sekwencjonowania. Znalazł się tam spis narzędzi obliczeniowych najczęściej używanych do analizy sekwencjonowania pojedynczych komórek wraz z ich krytycznym porównaniem. Ponadto, omówiono aktualne ograniczenia tych metod i wskazano przyszłe kierunki rozwoju technologii sekwencjonowania RNA w pojedynczych komórkach.

Podsumowując, w przedstawionym do oceny osiągnięciu naukowym uwagę zwraca interdyscyplinarny warsztat badawczy Kandydatki obejmujący metodykę z zakresu biologii molekularnej, biologii komórki oraz biologii systemów zarówno na poziomie całego transkryptomu, jak i bardziej szczegółowych analiz pojedynczych, wybranych cząsteczek RNA w liniach komórkowych, tkankach od pacjentów oraz z wykorzystaniem modeli zwierzęcych. Prace z cyklu przedstawionego do oceny zyskały duże uznanie w środowisku naukowym, o czym świadczy duża liczba cytowań. Przedmiotem prowadzonych badań były m.in. tkanki nowotworowe guzów OUN pochodzenia glejowego. Diagnostyka i klasyfikacja tych zmian

przeszła w ostatnich latach diametralną zmianę ale pomimo to uzyskane przez Kandydatkę wyniki powinny stanowić wkład w poznanie skomplikowanej biologii tych guzów.

Z powodów formalnych należy podkreślić, że wszystkie prace powstały po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych, a dane naukometyczne osiągnięcia naukowego prezentują się porządnie: łączny współczynnik oddziaływania Impact Factor z roku poprzedzającego ukazanie się publikacji wynosi 92.578, co odpowiada 390 punktom MNiSW, zaś łączna liczba cytowań wynosi 1035.

3. Ocena działalności naukowo-badawczej

Dr n. chem. Monika Piwecka poza publikacjami przedłożonymi do oceny jako osiągnięcie naukowe, po uzyskaniu stopnia doktora była autorką lub współautorką 11 publikacji z listy filadelfijskiej oraz siedmiu publikacji spoza bazy JCR.

W tym czasie, przedstawiała liczne wystąpienia na spotkaniach naukowych o zasięgu krajowym i międzynarodowym, w tym wykłady na zaproszenie, ustne prezentacje zjazdowe i prezentacje w sesjach plakatowych. Kandydatka brała aktywny udział w pracy komitetów organizacyjnych i naukowych, konferencji krajowych i międzynarodowych, prowadziła w ich trakcie sesje oraz była współorganizatorką cyklicznych seminariów.

Warto wspomnieć, że dr M. Piwecka była współorganizatorką międzynarodowej konferencji *NeuroRNA Conference* (RNA regulation in Brain Function and Disease, 2022) oraz dwóch konferencji w Polsce o zasięgu lokalnym („DNA – cząsteczka życia. Diamentowy jubileusz podwójnej helisy”, „50-lecie kodu genetycznego”). Była także współorganizatorką serii wykładów *RNA Salon Poznań* w ramach RNA Society.

Ponadto Kandydatka była wykonawcą/głównym wykonawcą sześciu zakończonych projektów naukowych oraz kierownikiem dwóch kolejnych. Obecnie pełni rolę kierownika projektu naukowego SONATA BIS pt. „*Implikacje funkcjonalne cyrkularnych (kolistych) RNA w neuronach i mózgu*” oraz projektu OPUS pt. „*Komórkowo-specyficzna ekspresja niekodujących RNA w przysadce mózgowej i ich rola w regulacji ekspresji genów*”.

Kandydatka była również współautorką i wykonawczynią projektu współfinansowanego przez Unię Europejską z Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka pt. „*Anty miRNA jako potencjalne terapeutyki w leczeniu guzów mózgu u ludzi*”.

Dr M. Piwecka była członkinią Polskiego Towarzystwa Biochemicznego i Young European Biotech Network, obecnie jest członkinią RNA Society.

W trakcie prowadzonej działalności naukowo-badawczej Kandydatka współpracowała m. in. z University of Eastern Finland w Kuopio, podczas badań nad funkcją Cdr1as i miR-7 w procesach zapalnych i niedokrwienych OUN, z MDC w Berlinie przy określaniu wpływu Cdr1as na fizjologię neuronów, z Międzynarodowym Instytutem Mechanizmów i Maszyn Molekularnych PAN w Warszawie prowadząc analizy proteomiczne i badania oddziaływań RNA-białko oraz z Zakładem Neurobiologii Naprawczej, Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN w Warszawie podczas badań nad zwierzęcym modelem demielinizacji.

Dr M. Piwecka podejmowała się roli recenzenta w wielu czasopismach naukowych o międzynarodowym zasięgu, w latach 2019-2023 były to m.in. Cell Press, Cancers, Scientific Reports. Była także recenzentem wniosków NCN w latach 2021-2022 i wniosków dla Czech Science Foundation, głównej agencji finansującej badania podstawowe w Republice Czeskiej.

Kandydatka była współautorką dwóch patentów.

4. Ocena działalności organizacyjnej, dydaktycznej i popularyzującej naukę

Kandydatka dotychczas pełniła rolę promotora pomocniczego w trzech przewodach doktorskich realizowanych w Poznańskiej Szkole Doktorskiej Instytutów Polskiej Akademii Nauk, dwukrotnie nadzorowała realizację prac magisterskich i dwukrotnie prac licencjackich realizowanych w ICHB PAN. Sprawowała również kilkakrotnie opiekę nad studentami podczas staży i praktyk studenckich oraz podczas wykonywania prac dyplomowych.

Była członkinią komisji przeprowadzającej ocenę śródkresową doktorantów z Poznańskiej Szkoły Doktorskiej Instytutów Polskiej Akademii Nauk, w której także prowadziła wykłady i seminaria. Podobną aktywnością Kandydatka zajmowała się w Instytucie Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu.

W ramach działań popularyzujących naukę prowadziła zajęcia warsztatowe dla młodzieży gimnazjalnej i licealnej oraz wykłady podczas wydarzeń otwartych m. in. „Tydzień mózgu w Poznaniu 2022”, „Naukowcy przyszłości – preludium innowacji”, "Nauka po poznańsku".

5. Podsumowanie i wnioski końcowe

W oparciu o przedstawione do oceny osiągnięcia naukowe oraz przegląd działalności naukowej i zawodowej, w tym ocenę całości dorobku naukowego a także informacje o

działalności dydaktycznej i organizacyjnej, stwierdzam, że dr n. chem. Monika Piwecka spełnia wymogi stawiane przez obowiązującą ustawę kandydatom do stopnia doktora habilitowanego.

Kandydatka jest doświadczonym pracownikiem naukowym z umiejętnościami prowadzenia samodzielnych badań naukowych, posiada także predyspozycje i doświadczenie niezbędne do prowadzenia badań wymagających współpracy wielośrodkowej. W sposób konsekwentny skupiała się na badaniach dotyczących znaczenia regulatorowych cząsteczek RNA w regulacji ekspresji genów w stanach fizjologicznych i patologich ośrodkowego układu nerwowego. Wnikliwe analizy prowadziła w oparciu o wykorzystanie nowoczesnego warsztatu badawczego, a uzyskane wyniki odcisnęły ślad w obszarze dyscypliny naukowej Kandydatki, czego miarą są chociażby wskaźniki naukometryczne.

Biorąc pod uwagę powyższą ocenę szczegółową wnoszę zatem, do Rady Naukowej Instytutu Chemii Bioorganicznej PAN o dopuszczenie Pani dr n. chem. Moniki Piweckiej do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki biologiczne.

A handwritten signature in blue ink, reading "Magdalena Piwecka". The signature is written in a cursive, flowing style.