

Kraków, 26.12.2020.



UNIWERSYTET
JAGIELLOŃSKI
W KRAKOWIE

Ocena
dorobku naukowego i osiągnięcia naukowego
stanowiącego podstawę do przeprowadzenia postępowania habilitacyjnego
dr Ewy Stępnia-Koniecznej,
pt. "Eksperymentalna terapia molekularna dla dystrofii miotonicznej typu 1
z wykorzystaniem strategii antysensownych oraz związków
niskocząsteczkowych"

Wydział Biochemii,
Biofizyki i Biotechnologii

Pani dr Ewa Stępnia-Konieczna ukończyła studia inżynierskie i magisterskie na kierunku biotechnologia na Uniwersytecie Przyrodniczym w Poznaniu w roku 2002. Badania stanowiące podstawę pracy magisterskiej, zatytułowanej „Randomly amplified polymorphic DNA (RAPD) analysis in evolution studies of four species belonging to the family *Canidae*” wykonała pod kierunkiem pana prof. dr hab. Marka Światońskiego. Ich wyniki zostały opublikowane w *Journal of Applied Genetics* i są cytowane przez innych badaczy.

Zakład Biotechnologii
Medycznej

prof. dr hab. Alicja Józkowicz

Pracę doktorską zatytułowaną "The role of the AP-1 (Fos/Jun) transcription factor in liver regeneration" pani dr Ewa Stępnia-Konieczna obroniła z wyróżnieniem w roku 2006, w Instytucie Patologii Molekularnej w Wiedniu. Warto przy tym zauważyć, że praca recenzowana była przez naukowców o znakomitym dorobku, tym bardziej jej nagrodzenie budzi uznanie. Promotorem rozprawy doktorskiej był pan prof. Erwin Wagner.

Po obronie doktoratu pani dr Ewa Stępnia-Konieczna odbyła dwa zagraniczne staże podoktorskie: we Fred Hutchinson Cancer Research Center w Seattle (w latach 2007-2009) i na University of Washington, również w Seattle (w latach 2010-2011). To moim zdaniem optymalny schemat rozwoju młodego naukowca, pozwalający z reguły na wzbogacenie warsztatu i pogłębienie zainteresowań badawczych. Po powrocie do Polski pani dr Ewa Stępnia-Konieczna została zatrudniona na Wydziale Biologii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, dzięki stypendium z programu Team FNP. W tej samej jednostce zatrudniona jest obecnie, pracując od roku 2015 jako kierownik własnego projektu badawczego Opus NCN.

ul. Gronostajowa 7

PL 30-387 Kraków

tel. +48 12 664 6411

+48 519 347 621

fax +48 12 664 6918

alicja.jozkowicz@uj.edu.pl

<http://biotka.mol.uj.edu.pl/zbm/>

Analiza dorobku Habilitantki wskazuje, że znajomość metod badawczych i doświadczenie zdobyte podczas przygotowywania rozprawy doktorskiej i w trakcie staży podoktorskich zostało bardzo dobrze wykorzystane. Rozwijana obecnie tematyka badań została rozpoczęta podczas stażu, a współautorskie prace ukazywały się również po zakończeniu formalnej współpracy z

ośrodkami goszczącymi. Potwierdza to rzeczywisty wkład Habilitantki w prace zespołów.

Każdy etap pracy pani dr Ewy Stępnia-Koniecznej, w różnych grupach badawczych z Polski, Austrii i USA, pozwalał na uzyskiwanie ciekawych wyników, co dokumentują publikacje ukazujące się bardzo dobrych czasopismach. Pani dr Ewa Stępnia-Konieczna brała udział jako wykonawca w realizacji kilku projektów. Co istotne, uzyskała również własny grant Opus z NCN, którego realizację rozpoczęła w roku 2015. Jeden projekt nie wystarcza do stabilnego prowadzenia zespołu badawczego, więc doświadczenie w uzyskiwaniu grantów nie stanowi najsilniejszego elementu przedstawionego wniosku, niemniej dorobek publikacyjny z ostatniego okresu wskazuje, że starania o kolejne granty mogą zakończyć się sukcesem. To ważne, gdyż możliwość zdobywania funduszy na prowadzenie doświadczeń jest jedną z podstawowych umiejętności niezbędnych dla samodzielnego pracownika naukowego. Takie doświadczenie u habilitantów jest bardzo pożądane i pani dr Ewa Stępnia-Konieczna spełnia to kryterium.

Ocena dorobku publikacyjnego Habilitantki

Dorobek naukowy pani dr Ewy Stępnia-Koniecznej jest bardzo dobry, zwłaszcza jeśli weźmie się pod uwagę jakość a nie ilość prac. Kryterium jakościowe przy ocenianiu dorobku jest moim zdaniem znacznie ważniejsze. Pani dr Ewa Stępnia-Konieczna z reguły publikuje 1-2 prace rocznie, choć są lata w których nie ukazała się żadna praca. Należy podkreślić, że prawie wszystkie opublikowane dotychczas artykuły ukazały się w bardzo dobrych czasopismach, często o wysokim współczynniku oddziaływania. Dorobek Habilitantki obejmuje obecnie 16 prac, przy czym zdecydowana większość z nich powstała po obronie pracy doktorskiej.

Prace pani dr Ewy Stępnia-Koniecznej były dotychczas cytowane ponad 1000 razy, co wraz z indeksem $H=12$ pozwala ocenić, że są one bardzo dobrze rozpoznawane przez innych badaczy i budzą duże zainteresowanie. Warto jeszcze raz zauważyć, że liczba cytowań wynika nie z dużej liczby publikacji, ale dużej liczby cytowań poszczególnych prac. W dorobku Habilitantki są publikacje cytowane ponad 100 razy (jedna z prac badawczych cytowana jest ponad 200 razy), co najlepiej świadczy o znaczeniu uzyskiwanych wyników.

Badania prowadzone przez panią dr Ewę Stępnia-Konieczną po obronie doktoratu, których wyniki nie zostały włączone jako część osiągnięcia naukowego w postępowaniu habilitacyjnym, dotyczą trzech głównych zagadnień, zgodnie z tematyką badawczą zespołów w których pracowała Habilitantka. Chronologicznie pierwsze są badania realizowane w trakcie przygotowywania doktoratu w zespole prof. Erwina Wagnera z Wiednia, ale opublikowane już po obronie. Dotyczyły roli czynnika AP-1 w regulacji proliferacji komórek nowotworowych. Doświadczenia stały się podstawą pięciu publikacji, które ukazały się w latach 2006-2010 w bardzo dobrych



UNIWERSYTET
JAGIELLOŃSKI
W KRAKOWIE

Wydział Biochemii,
Biofizyki i Biotechnologii

Zakład Biotechnologii
Medycznej

prof. dr hab. Alicja Józkowicz

ul. Gronostajowa 7
PL 30-387 Kraków
tel. +48 12 664 6411
+48 519 347 621
fax +48 12 664 6918
alicja.jozkowicz@uj.edu.pl
<http://biotka.mol.uj.edu.pl/zbm/>



UNIWERSYTET
JAGIELLOŃSKI
W KRAKOWIE

czasopismach, między innymi w Genes and Development i Journal of Clinical Investigation. Prace te były cytowane prawie 600 razy, co jest świetnym wynikiem. Autorzy wykazali w nich kluczową rolę AP-1 kontrolującego ekspresję p53 i p21 w regulacji cyklu komórkowego hepatocytów, opisując jednocześnie szlaki sygnalizacyjne związane z aktywacją AP-1. Bardzo ciekawe są analizy roli kinaz p38, a zwłaszcza kinazy p38 α i jej funkcjonalnej interakcji z kinazą JNK w procesach regeneracyjnych wątroby i onkogenezie. Zwraca uwagę bogactwo metodyczne, wszechstronność stosowanych modeli (zarówno komórkowych jak zwierzęcych) oraz dążenie do zrozumienia mechanizmów a nie jedynie do opisu badanych zjawisk.

Wkład pani dr Ewy Stępnia-Koniecznej w opisane w pracach badania polegał na prowadzeniu części doświadczeń, w tym uzyskiwaniu specyficznej tkankowo inaktywacji genów u myszy oraz wykonywaniu częściowej hepatektomii i obserwacji regeneracji wątroby. W jednej z prac Habilitantka jest autorem wiodącym, w pozostałych kolejność na liście współautorów wskazuje na rolę członka zespołu badawczego.

Drugi cykl badań, będący wynikiem pierwszego stażu podoktorskiego Habilitantki w zespole prof. Valerija Vasioukhina, dotyczył roli białek adhezyjnych, a zwłaszcza katenin i kadheryn w biologii komórki i biologii rozwoju. Stał się podstawą dwóch publikacji, które ukazały się w latach 2008-2009 w Cold Spring Harbor Perspectives in Biology i w PNAS USA. Pierwsza z tych prac, w której Habilitantka jest autorem wiodącym, to bardzo dobrze cytowana praca przeglądowa, druga natomiast dotyczy interpretacji roli kadheryn i katenin w patofizjologii naskórka.

Trzeci cykl badań rozpoczął się w trakcie drugiego stażu podoktorskiego w zespole prof. Joela Chamberlaina i był kontynuowany po powrocie Habilitantki do Poznania w zespole prof. Krzysztofa Sobczaka. Dotyczy patogenezy dystrofii miotonicznej i jest ściśle związany z tematem osiągnięcia naukowego będącego podstawą postępowania habilitacyjnego. Trzy publikacje z tego cyklu, które nie weszły w skład habilitacji ukazały się w latach 2016-2018 w Nucleic Acid Research i RNA Biology. Dwie z nich to prace przeglądowe dotyczące możliwości zastosowania modyfikowanych oligonukleotydów antysensownych w terapii chorób nerwowo-mięśniowych, w tym w dystrofii miotonicznej, oraz regulacji aktywności białek MBNL, zwłaszcza związanych z alternatywnym składaniem mRNA.

Podsumowując, dorobek który nie został uwzględniony jako część osiągnięcia habilitacyjnego jest bardzo wartościowy, czego najlepszą moim zdaniem miarą jest liczba cytowań opublikowanych prac. Rzadko zdarza się też, by tak duży udział w dorobku publikacyjnym Habilitanta miały prace ukazujące się w wiodących czasopismach. Wyraźnie widać, że Habilitantka potrafi wykorzystać możliwości jakie daje praca w bardzo dobrych zespołach badawczych oraz że istotniejsza jest dla niej jakość niż liczba publikacji. Widać również, jak owocny był okres pracy nad doktoratem. Znacząca część prezentowanego dorobku Habilitantki choć formalnie pochodzi z okresu po

Wydział Biochemii,

Biofizyki i Biotechnologii

Zakład Biotechnologii

Medycznej

prof. dr hab. Alicja Józkowicz

ul. Gronostajowa 7

PL 30-387 Kraków

tel. +48 12 664 6411

+48 519 347 621

fax +48 12 664 6918

alicia.jozkowicz@uj.edu.pl

<http://biotka.mol.uj.edu.pl/zbm/>

obronie pracy doktorskiej, jest jednak wynikiem badań związanych bezpośrednio z doktoratem.



UNIWERSYTET
JAGIELLOŃSKI
W KRAKOWIE

Ocena prac stanowiących podstawę postępowania habilitacyjnego

W pracach stanowiących podstawę postępowania habilitacyjnego pani dr Ewa Stępnia-Konieczna skupiła się na badaniach patogenezy dystrofii miotonicznej i możliwościach terapeutycznych wynikających ze zrozumienia molekularnych mechanizmów rozwoju choroby.

Habilitantka największą uwagę poświęciła dystrofii miotonicznej typu-1 (DM1), choć wyniki jej prac mogą mieć znaczenie również w przypadku dystrofii miotonicznej typu-2 (DM2), wywoływanej ekspansją powtórzeń CCTG w intronie genu CNBP. DM1 to choroba wywoływana ekspansją tripletu powtórzeń CTG w regionie 3'UTR genu kodującego kinazę DMPK. Powtórzenia CTG prowadzą do powstawania stosunkowo stabilnych cząsteczek mRNA tworzących inkluzje jądrowe i wiążących białka regulujące składanie mRNA. W efekcie dochodzi spliceopatii, czyli do zaburzeń dojrzewania mRNA w komórce, upośledzających alternatywne składanie transkryptów i zmieniających regulację ekspresji genów. Procesy te są bardzo interesujące z biologicznego punktu widzenia, gdyż w ich wyniku mogą powstawać izoformy białek charakterystyczne dla rozwoju płodowego, które w dorosłym mięśniu przyczyniają się do miotonii i insulinooporności. Zrozumienie molekularnych podstaw DM1 może mieć więc znaczenie szersze, zarówno dla poznania patogenezy innych chorób jak i dla zrozumienia podstawowych procesów biologii rozwoju. Doświadczenia stanowiące temat osiągnięcia naukowego Habilitantki skupiały się na dwóch potencjalnych strategiach terapeutycznych DM1: na blokowaniu oddziaływania między nieprawidłowym mRNA i białkami MBNL z wykorzystaniem ligandów wiążących się do powtórzeń lub na wywoływaniu degradacji nieprawidłowego mRNA z wykorzystaniem oligonukleotydów antysensownych.

Podstawę postępowania habilitacyjnego pani dr Ewy Stępnia-Koniecznej stanowi spójny tematycznie cykl pięciu publikacji, w tym czterech prac doświadczalnych i jednej przeglądowej. Zostały one opublikowane w latach 2013-2020, podczas pracy Habilitantki w zespołach prof. Joela Chamberlaina (Seattle) i prof. Krzysztofa Sobczaka (Poznań).

Wszystkie prace wchodzące w skład osiągnięcia naukowego ukazały się w bardzo dobrych, a nawet wiodących czasopismach specjalistycznych i ogólnobiologicznych, o wysokim współczynniku oddziaływania. Były dotychczas cytowane ponad 170 razy. To znakomicie świadczy o jakości prowadzonych badań i nie jest częste we wnioskach habilitacyjnych. Niemniej pozycja na liście współautorów w większości prac wskazuje bardziej na rolę Habilitantki jako członka zespołu badawczego niż osoby odpowiedzialnej za całość pracy lub planowanie badań. Dokumentacja habilitacyjna zawiera jednak dokładne informacje na temat rzeczywistego zaangażowania

Wydział Biochemii,

Biofizyki i Biotechnologii

Zakład Biotechnologii

Medycznej

prof. dr hab. Alicja Józkowicz

ul. Gronostajowa 7

PL 30-387 Kraków

tel. +48 12 664 6411

+48 519 347 621

fax +48 12 664 6918

alicia.jozkowicz@uj.edu.pl

<http://biotka.mol.uj.edu.pl/zbm/>



UNIWERSYTET
JAGIELLOŃSKI
W KRAKOWIE

Habilitationki w realizację projektów, wskazujące na udział zarówno w wykonywaniu doświadczeń jak i ich planowaniu i interpretacji, a także w planowaniu kolejnych etapów prac w odpowiedzi na uzyskiwane wyniki. W skład osiągnięcia naukowego Habilitationki wchodzi następujące publikacje:

1. Konieczny P, Stępnia-Konieczna E, Sobczak K. MBNL proteins and their target RNAs, interaction and splicing regulation. *Nucl Acid Res* 2014; 42: 10873-10887. Praca przeglądowa.

Publikacja jest pracą przeglądową, w której Habilitationka jest drugim autorem, odpowiedzialnym przede wszystkim za omówienie zagadnień związanych z terapią dystrofii miotonicznych. Praca omawia dotychczasową wiedzę na temat roli białek MBNL w regulacji alternatywnego składania mRNA, w tym znaczenia spliceopatii w patogenezie DM1. Podsumowuje też dotychczasowe strategie terapeutyczne ukierunkowane na zahamowanie interakcji między nieprawidłowym mRNA a MBNL1, z uwzględnieniem mechanizmów działania białek regulacyjnych i przedstawieniem metod wykorzystywanych w poszukiwaniu i charakterystyce potencjalnych leków i ich targetów. Praca jest napisana bardzo ciekawie, w oparciu o liczne publikacje oryginalne, w tym wcześniejsze publikacje autorów. Stanowi bardzo dobre wprowadzenie do tematu habilitacji.

2. Chils-Disney JL, Stępnia-Konieczna E, Tran T, Yildirim I, Park H, Chen CZ, Hoskins J, Southall N, Marugan JJ, Patnaik S, Zheng W, Austin CP, Schatz GC, Sobczak K, Thorton CA, Disney MD. Induction and reversal of myotonic dystrophy type-1 pre-mRNA splicing defects by small molecules. *Nat Commun* 2013; 4: 2044. Praca badawcza.

Publikacja jest pracą badawczą, w której Habilitationka jest współ-pierwszym autorem, odpowiedzialnym za zaplanowanie, przeprowadzenie i interpretację istotnej części doświadczeń. Były to przede wszystkim doświadczenia sprawdzające na ile wybrany na podstawie badań przesiewowych związek drobnocząsteczkowy, będący pochodną kwasu karboksylowego zawierającego tiofen, może wiązać się do białka MBNL1 blokując interakcje z mRNA, a zwłaszcza jakie są tego skutki biologiczne. Badania prowadzone były na fibroblastach od osób zdrowych i pacjentów z DM1. Blokowanie interakcji MBNL1-RNA w zdrowych komórkach naśladowało efekty wychwytywania MBNL1 przez nieprawidłowe mRNA w DM1, a w fibroblastach od osób chorych pogłębiało zmiany patologiczne. Stosunkowo proste, ale ciekawie zaplanowane doświadczenia pozwoliły na potwierdzenie roli MBNL1 regulacji dojrzewania mRNA i sposobu działania badanego związku. Układ ten może być modelem pomocniczym w badaniach patogenezy DM1 na poziomie komórkowym lub szerzej w badaniach spliceopatii. W pracy autorzy opisują również możliwość odwracania w komórkach zmian patologicznych typowych dla DM1 z wykorzystaniem pochodnej naftyrydino-karbonitrylu. W badaniach wykorzystywane były

Wydział Biochemii,
Biofizyki i Biotechnologii
Zakład Biotechnologii
Medycznej

prof. dr hab. Alicja Józkowicz

ul. Gronostajowa 7

PL 30-387 Kraków

tel. +48 12 664 6411

+48 519 347 621

fax +48 12 664 6918

alicja.jozkowicz@uj.edu.pl

<http://biotka.mol.uj.edu.pl/zbm/>



UNIWERSYTET
JAGIELLOŃSKI
W KRAKOWIE

różnorodne i bardzo dobrze wybrane metody biologii molekularnej i komórkowej, pozwalające na precyzyjną analizę oddziaływań RNA-białko oraz na ocenę dojrzewania mRNA i wydajności translacji. Ważnym wnioskiem płynącym z pracy jest wskazanie, że białko MBNL1 nie jest dobrym targetem terapeutycznym, a bezpieczniejszą strategią byłoby blokowanie interakcji na poziomie nieprawidłowego mRNA.

3. Wojtkowiak-Szlachcic A, Taylor K, **Stępnia-Konieczna E**, Sznajder LJ, Mykowska A, Sroka J, Thornton CA, Sobczak K. Short antisense-locked nucleic acids (all-LNAs) correct alternative splicing abnormalities in myotonic dystrophy. *Nucl Acid Res* 2015; 43: 3318-3331. Praca badawcza.

Publikacja jest pracą badawczą, w której Habilitantka jest trzecim autorem, odpowiedzialnym za zaplanowanie i wykonanie doświadczeń z podaniem badanych oligomerów LNA do fibroblastów hodowanych *in-vitro*, wykonanie analiz alternatywnego składania transkryptów i detekcji inkluzji jądrowych nieprawidłowego mRNA z wykorzystaniem FISH. Praca poświęcona była ocenie skuteczności blokowania interakcji białko-mRNA z wykorzystaniem krótkich oligomerów antysensownych wiążących się do sekwencji CUG. Oligomery LNA były dodatkowo modyfikowane wiązaniem tiofosforanu w celu zwiększenia ich stabilności i powinowactwa oraz poprawienia właściwości farmakokinetycznych. Badania wykazały między innymi niską skuteczność podawania nagich modyfikowanych LNA do hodowanych fibroblastów. Wnioski umieszczone przez Habilitantkę w opisie publikacji, dotyczące znaczenia uzyskanych wyników dla wskazania możliwości wykorzystywania tak zmodyfikowanych LNA do systemowego podawanych *in-vivo* wydają mi się zbyt daleko idące. Bardzo ciekawym elementem pracy były natomiast doświadczenia *in-vivo* na mysim modelu DM1, z domięśniowym podaniem i elektroporacją oligomerów LNA, połączone z przyżyciowymi analizami funkcji mięśni.

4. Bisset DR, **Stępnia-Konieczna E**, Zavaljevski M, Wei J, Carter GT, Weiss MD, Chamberlein JR. MBNL proteins and their target RNAs, interaction and splicing regulation. *Hum Mol Genet* 2015; 24: 4971-4983. Praca badawcza.

Publikacja jest pracą badawczą, w której Habilitantka jest drugim autorem, współodpowiedzialnym za przygotowanie wektorów AAV, ich podanie *in-vivo* w mysim modelu DM1 oraz przeprowadzenie analiz *in-vivo* i *ex-vivo*. Celem pracy była ocena skuteczności RNAi komplementarnych do powtórzeń CUG w wywoływaniu specyficznej degradacji nieprawidłowych transkryptów. Założenia metody zostały potwierdzone wcześniej, nowym elementem pracy było natomiast systemowe podanie sekwencji kodujących RNAi z wykorzystaniem wektorów AAV. W opisie pracy znajdującym się w dokumentacji habilitacyjnej wkradł się błąd: wektory AAV to nie są rekombinowane wektory adenowirusowe, podobnie jak AAV nie są adenowirusami. To jednak najwyraźniej pomyłka redakcyjna. Autorzy

Wydział Biochemii,

Biofizyki i Biotechnologii

Zakład Biotechnologii

Medycznej

prof. dr hab. Alicja Józkowicz

ul. Gronostajowa 7

PL 30-387 Kraków

tel. +48 12 664 6411

+48 519 347 621

fax +48 12 664 6918

alicja.jozkowicz@uj.edu.pl

<http://biotka.mol.uj.edu.pl/zbm/>



UNIWERSYTET
JAGIELLOŃSKI
W KRAKOWIE

zdecydowali się na wektory AAV serotypu 6, które preferencyjnie transdukują między innymi mięśnie szkieletowe. Badania wykazały dużą skuteczność wektorów w dostarczaniu transgenów do różnych mięśni po podaniu dożylnym. Ekspresja transgenu była długotrwała i pozwalała na istotną korektę objawów chorobowych w mysim modelu DM1. Trochę brakuje mi sprawdzenia ekspresji transgenu w płucach i wątrobie, co pozwoliłoby lepiej ocenić specyficzność mięśniową wektorów. Praca dostarcza jednak bardzo ciekawych danych, wskazując na potencjalną skuteczność terapeutyczną testowanego podejścia. Dużą zaletą opisanych doświadczeń jest prowadzenie badań funkcjonalnych *in-vivo* a nie jedynie analiz biochemicznych czy molekularnych *ex-vivo*.

5. Stępnia-Konieczna E, Konieczny P, Cywoniuk P, Dłuzewska J, Sobczak K. AON-induced splice-switching and DMPK pre-mRNA degradation as potential therapeutic approaches for myotonic dystrophy type-1. *Nucl Acid Res* 2020; 48: 2531–2543. Praca badawcza.

Publikacja jest pracą badawczą, w której Habilitantka jest pierwszym i korespondencyjnym autorem. Praca przedstawia kolejne potencjalne podejście terapeutyczne w DM1 polegające na eliminacji nieprawidłowych transkryptów z wykorzystaniem modyfikowanych oligomerów antysensownych oraz gapmerów intronowych. Założonym celem była modyfikacja składowania mRNA tak aby wyłączyć z transkryptu region zawierający powtórzenia albo przesunąć ramkę odczytu z wytworzeniem przedwczesnego kodonu stop i doprowadzić przez to do degradacji mRNA z wykorzystaniem komórkowego szlaku NMD, kontrolującego jakość transkryptów. Badania prowadzone były na modelach komórkowych czyli hodowanych *in-vitro* fibroblastach pochodzących od osób zdrowych i od pacjentów z DM1. Uzyskane wyniki potwierdziły wysoką skuteczność założonych modyfikacji i prawidłowość działania zaproponowanych oligomerów. Ich efekt terapeutyczny odbiegał jednak znacząco od oczekiwań. Wprowadzenie przedwczesnego kodonu stop nie indukowało spodziewanej degradacji mRNA, wycięcie odcinka z powtórzeniami prowadziło natomiast do akumulacji fragmentów RNA i efektów toksycznych. Obserwacje te stały się punktem wyjścia do kolejnych doświadczeń mających na celu zrozumienie przyczyn niepowodzenia. Pozwoliły na wskazanie, że głównym powodem odmienności efektów biologicznych od oczekiwań była zastosowana modyfikacja metylofosforanowa oligomerów. W pracy tej wyraźnie widać (podobnie jak w poprzednich publikacjach) dążenie Habilitantki do zrozumienia wyników nieoczekiwanych. To godne uznania, gdyż prowadzi nie tylko do optymalizacji stosowanych metod, ale również do poznawania podstawowych zależności biologicznych. Przykładem jest obserwacja wskazująca na znaczenie sekwencji flankujących powtórzenia CUG w regulacji transportu mRNA i translacji.

Wyniki uzyskane przez Habilitantkę były również przedstawiane na konferencjach, zarówno w formie posterów jak i prezentacji ustnych.

Wydział Biochemii,

Biofizyki i Biotechnologii

Zakład Biotechnologii

Medycznej

prof. dr hab. Alicja Józkowicz

ul. Gronostajowa 7

PL 30-387 Kraków

tel. +48 12 664 6411

+48 519 347 621

fax +48 12 664 6918

alicja.jozkowicz@uj.edu.pl

<http://biotka.mol.uj.edu.pl/zbm/>

Prezentacji tych było jednak niewiele i sędzę, że w przyszłości warto byłoby zwiększyć aktywność konferencyjną, zwłaszcza w formie wykładów.



UNIWERSYTET
JAGIELLOŃSKI
W KRAKOWIE

Ocena dorobku dydaktycznego i organizacyjnego Habilitantki

Doświadczenie dydaktyczne Habilitantki jest raczej niewielkie, co wynika głównie z charakteru zatrudnienia, związanego przede wszystkim z pracą badawczą. Niemniej pani dr Ewa Stępnia-Konieczna przygotowała i prowadziła cykle wykładów dla studentów w ramach kursu Scientific English oraz Animal models in human diseases. Co ważne, Habilitantka ma doświadczenie w opiece merytorycznej nad młodymi badaczami – była opiekunem dwóch prac magisterskich i opiekunem studenta realizującego projekt badawczy w jednym z zespołów. Biorąc pod uwagę typ zatrudnienia i związane z tym obowiązki uważam takie doświadczenie dydaktyczne za wystarczające. Sądząc z dokumentacji, Habilitantka nie była dotąd zaangażowana w opiekę nad doktorantami, nie była promotorem pomocniczym, nie ma również informacji wskazujących na doświadczenie w kierowaniu grupą badawczą czy w koordynacji badań. To stanowi słaby punkt wniosku, choć można uznać że kierowanie własnym grantem potwierdza gotowość Habilitantki do realizacji takich zadań.

Wydział Biochemii,
Biofizyki i Biotechnologii
Zakład Biotechnologii
Medycznej

prof. dr hab. Alicja Józkowicz

W dokumentacji nie ma też informacji o pracach organizacyjnych na rzecz jednostki czy środowiska naukowego, oraz o popularyzacji nauki. Niemniej, Habilitantka brała udział organizacji konferencji studenckich i doktoranckich w okresie pracy nad doktoratem. Najsilniejszym punktem wniosku habilitacyjnego jest jednak niewątpliwie jakość opublikowanych prac stanowiących osiągnięcie naukowe.

Wnioski końcowe

Przedstawione mi do oceny materiały będące podstawą postępowania habilitacyjnego pani dr Ewy Stępnia-Koniecznej, w tym cykl prac zatytułowany "Eksperymentalna terapia molekularna dla dystrofii miotonicznej typu 1 z wykorzystaniem strategii antysensownych oraz związków niskocząsteczkowych" opisują oryginalne, bardzo wartościowe wyniki badań i mają charakter nowatorski.

Dorobek naukowy pani dr Ewy Stępnia-Koniecznej jest ilościowo akceptowalny, a jakościowo bardzo dobry. Widać wyraźnie prymat jakości nad ilością. Publikacje, których pani dr Ewa Stępnia-Konieczna jest współautorem ukazały się w wiodących czasopismach i były wielokrotnie cytowane przez innych badaczy. Prace świadczą również o dużym doświadczeniu laboratoryjnym Habilitantki, znajomości wielu klasycznych i najnowszych technik badawczych, umiejętności planowania i prowadzenia eksperymentów oraz krytycznej interpretacji wyników. Bardzo wartościowe jest podejście mechanistyczne, w tym udane próby wyjaśniania nieoczekiwanych wyników,

ul. Gronostajowa 7
PL 30-387 Kraków
tel. +48 12 664 6411
+48 519 347 621
fax +48 12 664 6918
alicja.jozkowicz@uj.edu.pl
<http://biotka.mol.uj.edu.pl/zbm/>

wykonywanie doświadczeń jednoznacznie potwierdzających mechanizm badanego zjawiska i unikanie wnioskowania opartego wyłącznie na korelacjach. Doświadczenie dydaktyczne i organizacyjne pani dr Ewy Stępnia-Koniecznej nie jest duże, ale wystarczające. Pozytywnie należy ocenić udane pełnienie obowiązków kierownika własnego projektu badawczego.

Biorąc to pod uwagę stawiam do wysokiej Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Biologiczne Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu wniosek o dopuszczenie pani dr Ewy Stępnia-Koniecznej do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych, w dyscyplinie nauki biologiczne.

Z poważaniem,



UNIwersytet
JAGIELLOŃSKI
W KRAKOWIE

Wydział Biochemii,
Biofizyki i Biotechnologii

Zakład Biotechnologii
Medycznej

prof. dr hab. Alicja Józkowicz

ul. Gronostajowa 7
PL 30-387 Kraków
tel. +48 12 664 6411
+48 519 347 621
fax +48 12 664 6918
alicia.jozkowicz@uj.edu.pl
<http://biotka.mol.uj.edu.pl/zbm/>