



prof. dr hab. Jacek Jaworski
Pracownia Neurobiologii Molekularnej i Komórkowej
Międzynarodowy Instytut Biologii Molekularnej i Komórkowej
Ks. Trojdena 4, 02-109 Warszawa

Warszawa, 29 stycznia 2023 r.

OCENA OSIĄGNIĘCIA HABILITACYJNEGO ORAZ DOROBKU NAUKOWEGO DOKTOR MAGDALENY MASŁOŃ.

1. Ocena osiągnięcia habilitacyjnego

Na osiągnięcie habilitacyjne dr Magdaleny Masłoń, zatytułowane „Rola ko-transkrypcyjnego i post-transkrypcyjnego metabolizmu RNA w regulacji ekspresji genów i rozwoju embrionalnym” składa się cykl 3 prac doświadczalnych wraz z dołączonym autoreferatem. We wszystkich publikacjach Habilitantka jest pierwszym autorem, przy czym w dwóch z nich jest autorem równorzędnym. Omówiony w wykazie osiągnięć naukowych albo artystycznych opis wkładu Habilitantki w powstanie tych publikacji pozwala stwierdzić, iż istotnie był on przeważający i kluczowy. Omawiane prace ukazały się w latach 2014-2021, wszystkie w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym. Były to *eLife* (IF₂₀₂₁ = 8,14, Maslon, Heras i wsp., 2014; Haward, Maslon i wsp., 2021) oraz *EMBO J.* (IF₂₀₂₁ = 11,6, Maslon i wsp., 2019). Do osiągnięcia habilitacyjnego dołączono wymagane oświadczenia wszystkich autorów, określające ich współdziałanie w powstaniu publikacji, co wypełnia kryteria formalne.

Transkrypcja jest kluczowym etapem prowadzącym od genotypu do fenotypu wszystkich komórek i tworzonych przez nie tkanek i organizmów. Centralną rolę w tym procesie odgrywają polimerazy RNA, w tym Polimeraza II (PolII) odpowiedzialna za transkrypcję genów kodujących białka, oraz białka wiążące RNA odpowiedzialne za takie procesy jak (i) składanie egzonów, w tym alternatywne, (ii) transport RNA pomiędzy jądrem komórkowym i cytoplazmą czy (iii) inicjacja translacji. Często dane białko może pełnić różne z tych funkcji, w zależności od lokalizacji komórkowej, co powoduje, że wszystkie te procesy wiążące genotyp z fenotypem są współzależne. Ponadto, sama prędkość transkrypcji okazuje się być czynnikiem regulującym ko- czy posttranskrypcyjnie metabolizm RNA. Jednak wzajemne zależności i koregulacja powyższych procesów są jeszcze mało poznane a co więcej wiele z prac z okresu poprzedzającego badania Habilitantki była prowadzona tylko w komórkach hodowanych *in vitro*, przy wykorzystaniu „sztucznych” narzędzi reporterowych. To było czynnikiem ograniczającym postęp w badaniach nad rzeczywistą rolą koordynacji poszczególnych procesów regulujących metabolizm RNA a rozwojem i fizjologią ssaków.

Główną przyczyną były poważne ograniczenia technologiczne dotyczące wielu dziedzin, w tym (i) wysokoprzepustowej analizy ekspresji genów z uwzględnieniem alternatywnych oraz ulegających translacji transkryptów, (ii) możliwości ścisłego i efektywnie kontrolowanego różnicowania macierzystych komórek embrionalnych (iii) czy w końcu tworzenia modeli zwierząt genetycznie modyfikowanych. Jednak w okresie, kiedy Habilitantka przystępowała do pracy nad omawianym osiągnięciem habilitacyjnym w dziedzinach tych nastąpił dramatyczny przełom, między innymi dzięki wprowadzeniu dostępnych cenowo, masowych metod sekwencjonowania transkryptomu czy możliwości edycji genomu przy użyciu systemu CRISPR-Cas9. Przy ich użyciu dr Masłoń postanowiła przestudiować wybrane aspekty regulacji ko- i posttranskrypcyjnego metabolizmu RNA i odpowiedzieć na pytanie, jak wpływają one na rozwój ssaków, ze szczególnym uwzględnieniem rozwoju embrionalnego oraz komórek układu nerwowego. Warto podkreślić, iż dokonane przez Habilitantkę odkrycia najprawdopodobniej będą miały ważne implikacje dla zrozumienia licznych chorób człowieka, od niepłodności po stany neuropatologiczne czy neuropsychiatryczne.

W omawianym osiągnięciu habilitacyjnym, Habilitantka skupiła się na dwóch pytaniach szczegółowych. Odpowiedź na nie dawałaby jej lepszy wgląd w regulację metabolizmu RNA i jego roli w rozwoju ssaków. Pierwsze pytanie dotyczyło roli transportu pomiędzy jądrem i cytoplazmą białka SRSF1, znanego przede wszystkim ze swej roli w jądrze komórkowym i procesie składania egzonów (Maslon, Heras i wsp., 2014; Haward, Maslon i wsp., 2021). Drugie pytanie dotyczyło związku pomiędzy prędkością transkrypcji przez PolII RNA a rozwojem organizmu i różnicowaniem komórek (Maslon i wsp., 2019) Do odpowiedzi na pierwsze pytanie dr Masłoń wykorzystała najnowsze techniki sekwencjonowania RNA, w tym w kontekście analizy RNA wiązanych przez białka RNP oraz rybosomy) oraz zaawansowane modele komórkowe i zwierzęce. Główną konkluzją opisanych w pracach Maslon, Heras i wsp., 2014 oraz Haward, Maslon i wsp., 2021 badań było stwierdzenie, iż białko SRSF1, oprócz kanonicznej aktywności w jądrze komórkowym, pełni dodatkowe funkcje w cytoplazmie, związane z regulacją translacji wybranych grup transkryptów, związanych m.in. z regulacją podziałów komórkowych, czy formowaniem i działaniem rzęsek ruchomych. Jednocześnie, wcześniejsza z prac wykazała, iż funkcje jądrowe i cytoplazmatyczne białka SRSF1 są sprzężone. Na poziomie fizjologicznego znaczenia tych obserwacji Habilitantka była w stanie wykazać, iż brak translacji i transportu RNA zależnych od SRSF1 przyczynia się do zaburzenia podziałów komórkowych, zaś

pozbawienie organizmu cytoplazmatycznego SRSF1 prowadzi do zaburzeń działania rzęsek, powodując między innymi wodogłowie oraz brak ruchliwości plemników. Są to objawy typowe dla grupy chorób zwanych ciliopatiami. Z kolei w pracy Maslon i wsp., 2019, zostały wytworzone zwierzęta modyfikowane genetycznie kodujące specyficznym PolIII niezdolną do szybkiej transkrypcji. To skutkowało w pierwszej kolejności niemożnością rozwoju zarodka. Badania wykonane przy użyciu komórek różnicowanych *in vitro* wykazały, że w zróżnicowanych komórkach myszy (np. komórkach neuroprekursorowych, neuronach) dochodziło do zmniejszenia poziomu RNA o dużej liczbie egzonów, kodujących bardzo długie transkrypty (>10 tys. pz.), spośród których wiele koduje białka kluczowe dla neurorozwoju i przewodnictwa synaptycznego. Ta obserwacja, w mojej ocenie, ma ogromne znaczenie dla nowego spojrzenia na szereg chorób neurorozwojowych, w tym charakteryzujących się ograniczeniem rozwoju intelektualnego i/lub spektrum autyzmu. W tym kontekście na podkreślenie zasługuje wybór przez Habilitantkę tej właśnie tematyki, jako jednego z kierunków badawczych jej nowego zespołu.

Podsumowując, przedstawione mi do oceny osiągnięcie habilitacyjne dr Magdaleny Masłoń, w moim przekonaniu ma bardzo wysoką wartość naukową, gdyż dostarczyło kluczowej wiedzy na temat powiązania różnych aspektów metabolizmu RNA w kontekście rozwoju całego organizmu ssaków. Jednocześnie otworzyło ważne nowe kierunki badań dających nadzieję na lepsze zrozumienie zmian molekularnych leżących u podstaw licznych ludzkich chorób.

2. Ocena dorobku naukowego

Swoją karierę naukową dr Magdalena Masłoń rozpoczęła w Uniwersytecie Jagiellońskim, gdzie w roku 2007 uzyskała tytuł zawodowy magistra na podstawie pracy magisterskiej z zakresu biotechnologii (specjalizacja biotechnologia medyczna). W trakcie studiów odbyła dwa kilkumiesięczne zagraniczne staże naukowe, odpowiednio w Holandii i Francji. Ten ostatni staż w grupie prof. Fahraeusa zaowocował współautorstwem pierwszej pracy eksperymentalnej habilitantki w *Nature Cell Biology* (Candeias i wsp., 2008). W roku 2007, po ukończeniu studiów, Habilitantka podjęła studia doktoranckie z zakresu biologii nowotworów w Edinburgh Cancer Research Centre (Uniwersytet w Edynburgu) w grupie profesora Teda Huppa. Jej praca skupiała się nad rolą i regulacją białka ARG2 w komórkach w trakcie transformacji nowotworowej. W efekcie Habilitantka wykazała, iż białko to, wspólnie z oddziałującą z nim Reptyną, obniża aktywność transkrypcyjną jednego z

kluczowych anty-onkogenów jakim jest białko p53. To przyczyniło się do lepszego poznania procesów leżących u podłoża onkogenezy. Jej badania nad tym zagadnieniem zaowocowały 3 pracami eksperymentalnymi, w tym jedną pracą pierwszoautorską, w czasopismach o zasięgu międzynarodowym (Masłon i wsp., 2010, *J. Mol. Biol.*; Hrstka i wsp., 2010, *Oncogene*; Gray i wsp. 2012, *J. Immunol. Methods*) oraz jedną pracą przeglądową w *Trends in Cell Biology* (Masłon i Hupp, 2010). Należy uznać, że dorobek Habilitantki z okresu studiów doktoranckich jest bardzo dobry a wyniki badań, w których uczestniczyła, przynajmniej częściowo, zostały opublikowane w bardzo prestiżowych czasopismach jak *NCB* czy *Oncogene*.

Po zakończeniu studiów doktoranckich i otrzymaniu stopnia doktora w 2012 r., dr Magdalena Masłoń rozpoczęła staż podoktorski w grupie dr. Javiera Caceres (MRC Human Genetics Unit, Institute of Genetics and Cancer) w Uniwersytecie w Edynburgu. To właśnie w tym okresie prowadziła badania nad ko- i posttranskrypcyjnym metabolizmem RNA, które zaowocowały osiągnięciem naukowym, omówionym powyżej, stanowiącym podstawę jej wniosku o nadanie stopnia doktora habilitowanego. Jednak oprócz badań opisanych w pkt. 1 mojej recenzji, w trakcie stażu podoktorskiego uczestniczyła w innych projektach naukowych prowadzonych w laboratorium oraz zaangażowała się we współpracę naukową z dr Marią Gomez z Uniwersytetu w Madrycie. W efekcie wspólnych badań z dr Dasą Longman, odkryta została nowa ścieżka degradacji mRNA (Longman i wsp., 2020, *Gens Dev.*) zaś z dr Gomez nowa funkcja histonu H1 (Fernandez-Justel et al., 2022, *Cell Rep.*). Podsumowując, w latach 2012-2021, w trakcie stażu podoktorskiego, pracując w jednej z wiodących grup badających RNA, Habilitantka dokonała ważnych odkryć z zakresu metabolizmu mRNA, które zostały opublikowane w bardzo szanowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym i ten dorobek naukowy należy uznać za bardzo wartościowy. Należy podkreślić, że w tym okresie dr Masłoń podniosła dodatkowo swoje kwalifikacje zawodowe z zakresu bioinformatyki, uzyskując w 2021 tytuł magistra bioinformatyki (z wyróżnieniem) w Uniwersytecie w Glasgow.

Pod koniec roku 2021, Habilitantka została kierownikiem grupy badawczej w Zakładzie Ekspresji Genów, Wydziału Biologii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza. Było to możliwe, dzięki pozyskaniu przez nią funduszy na badania w kompetytywnych konkursach takich jak Sonata-Bis NCN i NAWA Polskie Powroty. Biorąc pod uwagę bardzo silną konkurencję w obydwu tych konkursach, świadczy to o niewątpliwym docenieniu przez

ekspertów, w tym zagranicznych, dotychczasowego dorobku naukowego, jak i przyszłych planów badawczych pani dr Magdaleny Masłoń. Co więcej, grant Sonata-Bis jest skierowany dla osób budujących swój pierwszy samodzielny zespół badawczy. Jego przyznanie jest pośrednio dowodem, że w oczach świata naukowego Habilitantka jest już gotowa na samodzielność. W swojej pracowni pani dr Masłoń planuje kontynuować prace nad mechanizmami ko-transkrypcyjnymi w szczególności nad regulacją etapu elongacji transkrypcji RNA i jego powiązań z rozwojem organizmu i stabilnością genomu. Szczególnie ciekawym wydaje mi się kierunek badań związany z powiązaniem szybkiej i wolnej elongacji z rozwojem układu nerwowego i zaburzeniami spektrum autyzmu. Warto również zauważyć, że choć pracownia kierowana przez Habilitantkę dopiero co rozpoczęła działalność, dzięki kontynuacji jej współprac międzynarodowych z okresu stażu podoktorskiego, może już się wykazać publikacjami (np. Gallego i wsp., 2022; *Cells*)

Podsumowując, na dotychczasowy dorobek pani dr Magdaleny Masłoń składają się 12 prac oryginalnych (w tym dwie przyjęte do druku już po złożeniu dokumentacji; na podstawie analizy Pubmed) i 1 praca przeglądowa. Wszystkie te prace ukazały się w czasopismach o zasięgu międzynarodowym, przy czym część z nich jest uznawana za wyjątkowo prestiżowe (np. *Nat. Cell. Biol.*). Warto podkreślić, iż w wielu spośród tych prac dr Masłoń jest pierwszym autorem. Co najważniejsze, jej odkrycia znalazły uznanie w środowisku naukowym o czym może świadczyć przyzwoita liczba cytowań, czyli 486 (z wyłączeniem autocytowań). Indeks H (9) wskazuje też, iż większość jej prac była już cytowana. W moim odczuciu na ten etap kariery, szczególnie w porównaniu do średniej krajowej jest to dorobek dobry. Nawet jeśli dr Masłoń nie publikuje dużo, to prace jej ukazują się renomowanych czasopismach, wymagających dużo większego nakładu pracy, ale dających gwarancję dotarcia do szerszej społeczności naukowej. Dlatego nie mam wątpliwości, iż spełnia on z nawiązką wymagania stawiane w postępowaniu habilitacyjnym.

3. Ocena dorobku dydaktycznego i popularyzatorskiego oraz współpracy międzynarodowej

Przedstawiona do oceny dokumentacja wskazuje, iż dr Magdalena Masłoń ma skromny dorobek dydaktyczny. Ogranicza się on do bardziej zindywidualizowanej opieki nad magistrantami i doktorantami w trakcie doktoratu i stażu podoktorskiego. Jednak, jak rozumiem, przez całość swojej kariery dr Magdalena Masłowska była pracownikiem naukowym bez obowiązków dydaktycznych, co tłumaczy, słabość tej części jej dorobku.

Habilitantka pełniła dotychczas rolę opiekuna lub promotora pomocniczego 4 młodych naukowców. Warto też podkreślić prowadzenie kursów, jak również zaangażowanie w ewaluację postępów doktorantów studiów doktoranckich IGC. Niewątpliwie te doświadczenia pozwolą w przyszłości pani dr Masłoń efektywnie pełnić rolę promotora doktorantów w UAM. Oprócz indywidualnej dydaktyki, Habilitantka angażowała się w popularyzację nauki na przykład poprzez prowadzenie lekcji eksperymentalnych z uczniami szkół w Poznaniu. Tę aktywność uważam za szczególnie wartościową, ze względu na ogromną słabość polskiego systemu edukacji i niewystraszające przygotowanie nauczycieli pod kątem nauczania metody naukowej i wprowadzenia do badań eksperymentalnych. Podsumowując, ze względu na brak doświadczenia dydaktycznego, tę część dorobku Habilitantki jestem zmuszony ocenić najslabiej. Jednak chciałbym podkreślić, iż w mojej ocenie ta część dorobku nie powinna ważyć tak bardzo w przewodzie habilitacyjnym, ze względu na różne modele kariery pracowników naukowych, a fakt zakończonej sukcesem, indywidualnej pracy z magistrantami i doktorantami w mojej ocenie gwarantuje, iż Habilitantka jest gotowa na tę istotną część działalności naukowej samodzielnego pracownika naukowego.

Natomiast ze względu na międzynarodowy charakter kariery Habilitantki jej współpraca międzynarodowa była bardzo bogata i dzięki niej udało jej się zbudować rozległą sieć kontaktów międzynarodowych, co w mojej ocenie już bardzo pozytywnie rzutuje na jej dalszą karierę.

Wniosek końcowy

Podsumowując moją ocenę osiągnięcia habilitacyjnego i dorobku naukowego dr Magdaleny Masłoń, stwierdzam, że spełniają one wymogi stawiane kandydatom ubiegającym się o stopień doktora habilitowanego, określone stosownymi przepisami.



Prof. dr hab. Jacek Jaworski