

dr hab. Andrzej Dziembowski

Warszawa, dn. 06.12.2020

OCENA OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO-BADAWCZYCH, DOROBKU DYDAKTYCZNEGO

I ORGANIZACYJNEGO

Dr. Ewy Stępnia-Koniecznej

w postępowaniu habilitacyjnym

Recenzja według zasad Rady Doskonałości Naukowej:

1. podstawowe dane o kandydacie, w tym:

a. data uzyskania stopnia doktora oraz nazwa jednostki organizacyjnej, w której był ten stopień nadany;

Patrz Autoreferat:

Doktor nauk przyrodniczych (Dr. rer. nat.)

2006 Uniwersytet Wiedeński / Research Institute of Molecular Pathology (IMP), Vienna BioCenter;
obrona rozprawy doktorskiej z wyróżnieniem

Tytuł rozprawy doktorskiej:

„The Role of the AP-1 (Fos/Jun) Transcription Factor in Liver Regeneration”

Promotor:

Prof. Dr Erwin Wagner (Research Institute of Molecular Pathology - IMP, Vienna BioCenter, Wiedeń, Austria; Cancer Cell Biology Program, Spanish National Cancer Research Centre - CNIO, Madryt, Hiszpania; Wydział Dermatologii i Wydział Medycyny Laboratoryjnej, Medizinische Universität Wien, Wiedeń, Austria)

Recenzenci:

Prof. Dr Manuela Baccharini (Max F. Perutz Laboratories, Vienna BioCenter, Universität Wien, Wiedeń, Austria)

Prof. Dr Andreas Trumpp (Stem Cells and Cancer, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg, Niemcy)

b. informacja, czy kandydat ubiegał się uprzednio o nadanie stopnia doktora habilitowanego, w tym – o ile wynika to z dokumentacji sprawy – informacja o przebiegu i zakończeniu wcześniejszego postępowania;

Według mojej wiedzy nie

c. przebieg pracy naukowo-zawodowej (miejsce pracy, zajmowane stanowiska);

Patrz autoreferat

4. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych:

Kierownik projektu

09.2015 – obecnie; Instytut Biologii Molekularnej i Biotechnologii, Zakład Ekspresji Genów,
Wydział Biologii, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu
(grant NCN OPUS)

Postdoc

01.2012 – 08.2015; Instytut Biologii Molekularnej i Biotechnologii, Zakład Ekspresji Genów,
Wydział Biologii, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu
(stypendium FNP TEAM)

02.2010 – 12.2011; University of Washington, School of Medicine, Division of Medical Genetics
(Seattle, WA, USA)

11.2007 – 11.2009; Fred Hutchinson Cancer Research Center (FHCRC) (Seattle, WA, USA)

2. Przedstawienie informacji o obowiązujących przepisach prawa na dzień wszczęcia ocenianego postępowania habilitacyjnego, w tym obowiązujących kryteriach oceny.

Art., 221 ust. 14 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018., poz. 1668 z późn. zm.)

Informacje ocenianych osiągnięciach naukowych wedle rekomendacji Rady Doskonałości Naukowej :

a. tytułu osiągnięcia naukowego stanowiącego podstawę ubiegania się w aktualnym postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego;

Eksperymentalna terapia molekularna dla Dystrofii Miotonicznej typu 1 z wykorzystaniem strategii antysensownych oraz związków niskocząsteczkowych

b. dane naukowe, jak sumaryczny współczynnik Impact Factor, sumaryczna punktacja ministerialna, liczba cytowań oraz indeks Hirscha, którymi legitymuje się kandydat na dzień wszczęcia postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego, z podaniem również danych współczynników po uzyskaniu ostatniego awansu naukowego;

Patrz autoreferat,

W niniejszym autoreferacie przedstawiłam zwięzły opis 14 z 16 prac opublikowanych na przestrzeni mojej dotychczasowej kariery naukowej. Według bazy Web of Science, liczba cytowań wymienionych prac (bez autocytowań) wynosi obecnie 925, a mój współczynnik h wynosi 11.

Samodzielnych analiz, w tym dodawania punktów ministerialnych przed i po doktoracie nie prowadziłam.

c. informacja o liczbie publikacji naukowych, monografii, rozdziałów w monografiach autorstwa lub współautorstwa kandydata, z podaniem również danych informacji po uzyskaniu ostatniego awansu naukowego;

Patrz autoreferat

d. informacja o najważniejszych czasopismach, w ramach których kandydat publikował swoje prace naukowe;

Patrz autoreferat i poniżej

e. informacja, czy kandydat odgrywał wiodącą rolę w ramach powstawania współautorskich prac naukowych;

Patrz autoreferat, według mojej opinii rola była wystarczająca

f. ocena wskazanego przez kandydata osiągnięcia naukowego, w tym, czy stanowi ono znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny naukowej;

Badania kandydatki po uzyskaniu stopnia doktora, które stały się podstawą dokonania, skupiają się na opracowywaniu eksperymentalnych podejść terapeutycznych dla nieuleczalnej choroby genetycznej, dystrofii miotonicznej, typu pierwszego (DM1). Jest to choroba w której na skutek ekspansji trójnukleotydowych sekwencji repetytywnej (CUG) w genie DMPK dochodzi do akumulacji mRNA w jądrze komórkowym. Prowadzi to do sekwestracji czynnika regulującego składanie pre-mRNA MBNL1, a w konsekwencji zaburzeń w obróbce RNA. Opracowywanie podejść terapeutycznych jest ważne z medycznego punktu widzenia, ale może również dostarczyć wiedzy podstawowej o mechanizmach post-transkrypcyjnej regulacji ekspresji genów. Kandydatka w swoich badaniach prowadzonych w różnych ośrodkach naukowych, uczestniczyła w różnorodnych podejściach wykorzystujących dobrze zaplanowane modele badawcze.

W pierwszej z prac w której dr Ewa Stępnia-Konieczna jest równorzędnym pierwszym autorem (Childs-Disney et al. 2013 *Nature communications*), przeprowadzono wysokoprępowe przeszkanie cząsteczek, które wpływają na oddziaływanie MBNL1 z oligomerem (CUG)₁₂. Rolą kandydatki była analiza działania zidentyfikowanych związków w modelach komórkowych. Badania skupiły się za 2 cząsteczkach, nazwanych przez kandydatkę 1 i 2. Co ciekawe, związki te mają odwrotne działanie: związek 1 wzmacniał, a związek 2 odwracał zmiany w składaniu pre-mRNA związane z DM1. Machistycznie, oba związki efektywnie hamowały tworzenie się kompleksu MBNL1-CUG₁₂. Jednakże miały inną selektywność, związek 1 wiązał MBNL1 hamując jego zdolność do wiązania RNA, a związek 2 oddziaływał z RNA. Tak więc, tylko związek 2 ma potencjał terapeutyczny. Oba związki jednak, mogą

stać się ciekawymi narzędziami do badań alternatywnego składania pre-mRNA i roli MBNL1 w tym procesie.

Pozostałe trzy prace badawcze starają się wykorzystać kwasy nukleinowe lub ich pochodne jako potencjalne terapeutyki. Na pierwszy rzut oka mogło by się wydawać, że będą to podobne podejścia. Jednak, za każdym razem mechanizm działania ma być zupełnie inny. W czasie stażu podoktorskiego kandydatka, starała się wykorzystać wektory adenowirusowe do dostarczania domięśniowego narzędzi RNAi do obniżenia ekspresji mRNA z DMPK z powtórzeniami trójnukleotydowymi. Badania w którym głównym modelem były mszy transgeniczne okazały się bardzo obiecujące.

W kolejne pracy zrealizowanej po powrocie z zagranicy dr Ewa Stępnia-Konieczna prowadziła badania będące kontynuacją wcześniejszych prac w grupie Prof. Krzysztofa Sobczaka. Dotyczą one wykorzystania krótkich analogów kwasów nukleinowych, tak zwanych LNA komplementarnych do powtórzeń CUG aby przeciwdziałać odwoływaniu MBNL1 z powtórzeniami CUG. Problemem LNA jest słaba dostarczalność do miejsc docelowych. Kandydatka badała jak różne fosfotiolowe modyfikacje LNA wpływają na lepszą efektywność i dystrybucję w organizmie takich oligonukleotydów. Uzyskane wyniki sugerują możliwość zastosowanie zmodyfikowanych LNA w celach terapeutycznych.

Wreszcie w ostatniej pracy, w której kandydatka jest pierwszą i korespondującą autorką (Stepniak-Konieczna i inni *NAR* 2020) opisana jest próba wykorzystanie antysensowych oligonukleotydów do zmiany składania pre-mRNA DMPK w celu obniżenia ekspresji toksycznej formy z powtórzeniami. W tej interesującej publikacji zbadano dwie strategie: pominięcie wybranych egzonów w celu wywołania przesunięcia ramki odczytu i degradacji toksycznego mRNA przez mechanizm kontroli jakości RNA, oraz wykluczenie alternatywnego egzonu przenoszącego powtórzenia z mRNA DMPK. Podczas gdy pierwsza strategia nie okazała się efektywna, wykluczenie egzonu zwiększyło eksport mRNA DMPK do cytoplazmy. Równocześnie doszło jednak do akumulacji potencjalnie szkodliwego fragmentu zawierającego powtórzenia. Podjęto więc próby usunięcia takiego fragmentu i okazało się, że oligonukleotydy o strukturze tak zwanych gapmerów efektywnie usuwają takie potencjalnie toksyczne RNA i łagodzą zmiany składania pre-mRNA związane z DM1. Wyniki te pokazują, że usuwanie toksycznego mRNA zawierającego powtórzenia wymaga dobrze zaplanowanych strategii.

Poza racami eksperymentalnymi dr Ewa Stępnia-Konieczna jest również współautorem pracy przeglądowej.

Podsumowując, dorobek kandydatki jest ciekawy i świadczy o jej dojrzałości naukowej. Warto podkreślić spójność prac przedstawionych jako główne dokonanie naukowe oraz ich jakość i wszechstronność metodologiczną. Dorobek, nie wchodzący w skład dokonania jest również interesujący.

g. informacja o spełnieniu przez kandydata kryterium dotyczącego wykazania się istotną aktywnością naukową lub artystyczną;

Karierę naukową kandydatki i jej aktywność można uznać za wzorową. Studia w Polsce, doktorat w znakomitym ośrodku naukowym w Wiedniu, staże podoktorskie w USA i transfer zdobytego doświadczenia do kraju. Warto zauważyć, że kandydatka, urodziła troje dzieci i była na trzech urloпах macierzyńskich co nie przeszkodziło jej w rozwoju kariery naukowej.

h. informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych i popularyzujących naukę kandydata do stopnia doktora habilitowanego.

Kandydatka była kierownikiem grantu badawczego. Dorobek dydaktyczny kandydatki jest umiarkowany ale nie budzi zastrzeżeń.

WNIOSEK KOŃCOWY

Wysoko oceniam dorobek naukowy kandydatki. Tak, więc biorąc pod uwagę osiągnięcia naukowe, organizacyjne i dydaktyczne oraz całokształt dorobku naukowego dr Ewy Stępnia-Koniecznej uważam, że spełnione zostały kryteria stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego. Wnoszę zatem o dopuszczenie Habilitantki do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

Prof. Andrzej Dziembowski



Andrzej Dziembowski,
International Institute of Molecular and Cell Biology in Warsaw
&
Department of Genetics and Biotechnology, University of Warsaw,
(adziembowski@iimcb.gov.pl)