

Gliwice, 12.04.2018

dr hab. Marek Rusin, Prof. Centrum Onkologii
Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
Oddział w Gliwicach

Ocena dorobku i osiągnięcia naukowego pt.

„Rola podjednostek kompleksu remodelującego chromatynę typu SWI/SNF w rozwoju, homeostazie hormonalnej i metabolicznej u organizmów wyższych oraz procesie nowotworzenia" dr n. med. Elżbiety Anny Sarnowskiej

Ocena dorobku naukowego oraz innych osiągnięć

Pani dr Elżbieta Sarnowska uzyskała tytuł zawodowy magistra inżyniera w zakresie biotechnologii molekularnej i biokatalizy na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej w 2003 roku. Promotorem pracy magisterskiej był jej przyszły opiekun naukowy i promotor w przewodzie doktorskim prof. dr hab. Janusz Siedlecki z Centrum Onkologii w Warszawie. Z tym ośrodkiem badawczym dr Sarnowska jest związana do dnia dzisiejszego. Stopień naukowy doktora nauk medycznych w zakresie biologii medycznej uzyskała stosunkowo szybko bo już w 2006 roku. Publikacje z tego okresu jej kariery naukowej dotyczą funkcjonowania białka HAX-1, które ma zdolność wiązania się z niektórymi elementami strukturalnymi w obrębie mRNA różnych genów regulując proces obróbki i stabilności tych cząsteczek. Pięć prac z udziałem dr Sarnowskiej dotyczących tej tematyki powstawało w latach 2006-2015. Artykuły zostały opublikowane w większości w międzynarodowych czasopismach posiadających współczynnik IF. Były to głównie prace oryginalne, a dr Sarnowska była wśród autorów zwykle poza pierwszym miejscem. Wyjątkiem jest praca z 2007 roku, opublikowana wkrótce po obronie doktoratu w bardzo dobrym czasopiśmie *Nucleic Acid Research* (IF 6,954), w której dr Sarnowska była na pierwszym miejscu. Tematyka wspomnianych publikacji była ściśle związana z przedmiotem rozprawy doktorskiej, a wspomniane prace nie wchodziły w skład osiągnięcia naukowego będącego tematem postępowania habilitacyjnego. Kolejne prace, które również nie weszły w skład osiągnięcia, są bardziej związane z jego tematyką. Jedna z nich, opublikowana w czasopiśmie *PLoS One* (IF 4,411), w której dr Sarnowska jest na drugim miejscu, dotyczy hormonalnej regulacji czasu kwitnienia rzodkiewnika pospolitego (*Arabidopsis thaliana*), który jest jednym z modeli badawczych wykorzystywanych w pracach będących przedmiotem osiągnięcia naukowego. Praca opublikowana w czasopiśmie *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* (IF 0,633) jest pracą poglądową (dr Sarnowska na pierwszy miejscu) dotyczącą kinazy AMPK, która jest głównym "czujnikiem" zapasów energetycznych komórki. Jest to zagadnienie związane z tematyką osiągnięcia, a wspólnym mianownikiem jest regulacja metabolizmu zarówno przez kinazę AMPK jak i przez kompleks remodelujący chromatynę SWI/SNF. Inna praca poglądowa, dotycząca zaburzeń metabolizmu w procesie

nowotworzenia, z dr Sarnowską na pierwszym miejscu listy autorów, ukazała się w czasopiśmie "*Nowotwory. Journal of Oncology*" (bez IF) w 2016 roku.

Począwszy od 2006 dr Sarnowska rozpoczęła wizyty w Instytucie Maksa Plancka w Kolonii. Początkowo były to krótkie 2-3 miesięczne pobyty (w sumie 10 miesięcy w latach 2004-2007, finansowane przez Fundację im. Jakuba hr. Potockiego). W latach 2008-2010 dr Sarnowska odbyła w tej instytucji staż typu post-doc. Wizyta była finansowana przez Instytut Maksa Plancka. Dzięki pracy w tym renomowanym ośrodku badawczym dr Sarnowska uzyskała wyniki, które stały się elementem osiągnięcia naukowego będącego przedmiotem niniejszego postępowania. Prace w zagranicznym laboratorium dotyczyły funkcjonowania kompleksu SWI/SNF w organizmie modelowym jakim jest *Arabidopsis thaliana*, który mimo znaczących podobieństw do kompleksu ssaków, działa w środowisku molekularnym, w którym nie występują nowotwory istotne z punktu widzenia onkologii klinicznej. Dlatego po powrocie do macierzystej jednostki (Centrum Onkologii) dr Sarnowska wykorzystowała swoje zagraniczne doświadczenie do rozpoczęcia prac nad funkcjonowaniem kompleksu remodelującego chromatynę w ludzkich komórkach nowotworowych. Rezultatem tych działań jest jedna z publikacji wchodzących w skład osiągnięcia, która została przygotowana we współpracy pomiędzy jednostką macierzystą habilitantki, a innymi ośrodkami naukowymi w Polsce.

Oprócz publikacji wchodzących w skład osiągnięcia oraz innych publikacji oryginalnych i poglądowych, dr Sarnowska jest również autorką i współautorką wielu doniesień zjazdowych o zasięgu krajowym i międzynarodowym. Uczestniczy w Komitecie organizacyjnym cyklicznego zjazdu "Perspektywy Onkologii Molekularnej" odbywającego się w Centrum Onkologii w Warszawie. Warto zaznaczyć, że pełniła funkcję opiekuna naukowego lub promotora 4 prac magisterskich i 4 prac inżynierskich. Obecnie sprawuje opiekę naukową nad 4 doktorantami, przygotowującymi prace związane tematycznie z funkcjonowaniem kompleksu SWI/SNF. Habilitantka posiada drobne osiągnięcia w popularyzacji nauki. Prowadziła również zajęcia ze studentami 3-go roku Uniwersytetu Warszawskiego, jednak opis działalności jest zbyt lakoniczny aby można było ocenić charakter i zakres owych zajęć. Jako wykonawca lub główny wykonawca uczestniczyła w realizacji 5 grantów finansowanych przez krajowe instytucje (głównie Narodowe Centrum Nauki), do tej pory nie kierowała jednak żadnym projektem badawczym przyznawanym w drodze konkursu. Doktor Sarnowska współpracuje z kilkoma ośrodkami naukowymi w Polsce i zagranicą.

Zgodnie z analizą bibliometryczną łączny współczynnik IF wszystkich prac dr Sarnowskiej wynosi 55,92 punkty, w tym współczynnik prac osiągnięcia naukowego wynosi 34,641 punktów, jej indeks Hirscha osiągnął wartość 7, a całkowita liczba cytowań 179. Wartości są odpowiednie dla pracownika naukowego zajmującego się badaniami biomedycznymi i ubiegającego się o stopień naukowy doktora habilitowanego. Mocną stroną dorobku dr Sarnowskiej są bardzo dobre publikacje o stosunkowo wysokim współczynniku IF. Dotyczy to zwłaszcza artykułu przeglądowego, którego jest pierwszym autorem, opublikowanego w czasopiśmie o współczynniku IF wynoszącym 11,911. Warto podkreślić

współpracę naukową z innymi ośrodkami oraz opiekę naukową nad kilkoma doktorantami. Słabszą stroną dorobku jest brak doświadczenia w zdobywaniu grantów.

Ocena osiągnięcia naukowego

Na osiągnięcie naukowe składa się cykl 5 publikacji, których wspólną tematyką jest działanie kompleksu typu SWI/SNF, który ma zdolność remodelowania chromatyny w sposób zależny od energii czerpanej z hydrolizy ATP. Działanie tego kompleksu ma kluczowe znaczenie w procesie regulacji ekspresji genów ponieważ umożliwia lub blokuje innym białkom regulatorowym dostęp do rozpoznawanej sekwencji DNA. Cztery prace mają charakter pełnotekstowych prac oryginalnych, ich współczynnik IF mieści się w granicach 3,264-8,53. Jedna praca jest artykułem przeglądowym w czasopiśmie o IF 11,911. Prace zostały opublikowane w latach 2013-2017. W trzech publikacjach dr Sarnowska jest pierwszym autorem, włącznie ze wspomnianą przeglądownką, w jednej z prac jest na trzecim, a w kolejnej na czwartym miejscu listy autorów. Jej procentowy udział w publikacjach mieścił się w przedziale od 10% do 40%. Deklarowany procentowy udział w pracy jest zawsze oceną subiektywną, bardziej obiektywnym wyznacznikiem udziału jest miejsce na liście autorów. Biorąc pod uwagę to kryterium, można uznać, że w powstaniu 3 prac, w tym najwyżej punktowanej, dr Sarnowska miała bardzo istotny udział. W obecnym stanie rozwoju nauki, publikacje w bardzo dobrych czasopismach praktycznie nie powstają przy współdziałaniu zaledwie 2-3 autorów, dlatego nie dziwi fakt, że publikacje zaprezentowane jako osiągnięcie naukowe zawierają wiele nazwisk.

Merytoryczna wartość osiągnięcia została zweryfikowana przez recenzentów prac, które zostały już opublikowane. Ich omówienie autorka zaprezentowała w autoreferacie. Przedstawione zagadnienie jest trudne w odbiorze, ponieważ kompleks białek będący przedmiotem pracy zawiera wiele elementów mających swoje ortologi w innych organizmach modelowych takich jak rzodkiewnik pospolity *Arabidopsis thaliana*, muszka owocowa *Drosophila melanogaster*, czy drożdże piekarskie *Saccharomyces cerevisiae*. Zamęt pogłębia fakt, że dla wielu podjednostek nazwa genu różni się od nazwy białka. Stąd na początku omówienia autorka przedstawiła tabelę porządkującą nazewnictwo. W drugiej tabeli autorka zaprezentowała geny kodujące elementy kompleksu, których mutacje wykryto w niektórych nowotworach człowieka. Mimo tych zabiegów, ze względu na skomplikowane nazewnictwo, odbiór omówienia jest bardzo trudny. Duża część publikacji osiągnięcia dotyczy funkcjonowania kompleksu u rzodkiewnika, ponieważ jedynie w tym modelu dostępne są żywotne homozygotyczne mutanty genów podjednostek kompleksu SWI/SNF. Takie mutanty nie są dostępne u myszy ponieważ zmutowane osobniki giną we wczesnych stadiach embriogenezy. U człowieka zidentyfikowano białaliczną delecję genu *SMARCB1* kodującego białko o nazwie INI1 (sic!) w komórkach nowotworu rabdoidalnego u dzieci. Jako podjednostka typu SNF5 białko INI1 wchodzi w skład rdzenia kompleksu. Mutacje heterozygotyczne genów niektórych elementów kompleksu są odpowiedzialne za rzadko występujące zespoły chorobowe człowieka, których częścią wspólną są opóźnienie umysłowe i padaczka. Głównym przekazem publikacji przeglądowej (nr 2 w zestawieniu) jest stwierdzenie, że kompleks SWI/SNF człowieka jest bardziej podobny do kompleksu występującego u rzodkiewnika niż do kompleksu występującego u drożdży, które jak się

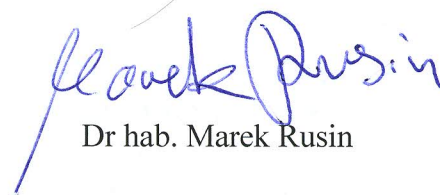
wydaje posiadają uproszczoną wersję kompleksu. Jest to zrozumiałe, ponieważ regulacja ekspresji genów na poziomie organizmu jednokomórkowego (drożdże) podlega innym regułom niż na poziomie organizmów wielokomórkowych (muszka owocowa, rzodkiewnik, człowiek). Publikacje nr 2, 4 i 5 osiągnięcia dotyczą szczegółowych analiz oddziaływań między poszczególnymi podjednostkami kompleksu w komórkach rzodkiewnika. Wykryto, między innymi, że kompleks bierze bezpośredni udział w regulacji ekspresji genów szlaku syntezy fitohormonów należących do grupy giberelin. Ponadto stwierdzono, że różne klasy kompleksu typu SWI/SNF, różniące się składem podjednostkowym, różnią się nieco funkcją, ale są w stanie zastępować się do pewnego stopnia. Dopiero usunięcie elementów kilku klas kompleksów prowadzi do śmierci organizmu. Zjawisko to nosi nazwę syntetycznej letalności (*synthetic lethality*).

Publikacja oznaczona numerem 1, której dr Sarnowska jest pierwszą autorką, opisuje rolę wspomnianego białka INI1 w modulowaniu cech komórek jasnokomórkowego raka nerki. Poziom białka oraz mRNA dla INI1 był znacząco niższy w komórkach raka nerki niż w odpowiednich komórkach prawidłowych. Ponadto, autorka wykryła, że ekspresja niektórych genów podlegających regulacji przez INI1 była zaburzona w raku nerki. Autorzy pracy konkludują, że inaktywacja INI1 może mieć duże znaczenie w rozwoju jasnokomórkowego raka nerki i może sprzyjać jego agresywnemu fenotypowi.

Udział dr Sarnowskiej w przygotowaniu publikacji będących przedmiotem osiągnięcia polegał w dużej części na bioinformatycznej analizie i wizualizacji danych uzyskanych metodami wielkoskalowymi, takimi jak ChIP-Seq, pomiar ekspresji genów za pomocą mikromacierzy oraz analizie danych immunohistochemicznych dotyczących ekspresji białka INI1 w raku jasnokomórkowym nerki. Największy udział w wykonywaniu doświadczeń dr Sarnowska miała w trakcie prac opublikowanych w czasopiśmie *Plant Physiology*, dotyczących roli kompleksu SWI/SNF w regulacji ekspresji genów kodujących enzymy szlaku syntezy giberelin. Udział w redagowaniu manuskryptów w stopniu zależnym od pozycji na liście autorów jest oczywisty.

Wniosek końcowy

Kończąc, stwierdzam, że dorobek naukowy dr Elżbiety Anny Sarnowskiej jest dość bogaty. Przed uzyskaniem doktoratu autorka zdobyła już doświadczenie naukowe w renomowanym, zagranicznym ośrodku badawczym, które pogłębiła po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych. Habilitantka stale rozwija swój warsztat badawczy. Osiągnięcie naukowe pod względem formalnym jak i merytorycznym spełnia odpowiednie wymogi i stanowi znaczny wkład autorki w badanie funkcjonowania kompleksu typu SWI/SNF remodelującego chromatynę. Oceniam dr Elżbietę Sarnowską jako naukowca dojrzałego i zdolnego do samodzielnej pracy badawczej i wnioskuję o dopuszczenie jej do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.


Dr hab. Marek Rusin