

Na podstawie powołania na recenzenta przez Centralną Komisję do Spraw Stopni i Tytułów w przewodzie habilitacyjnym pani dr Agnieszki Bronisz w dziedzinie nauk medycznych, dyscyplinie biologia medyczna, po zapoznaniu się z nadesłaną dokumentacją przedstawiam opinię dotyczącą osiągnięcia naukowego Habilitantki zatytułowanego „Niekodujące RNA (ncRNA) w mikrośrodkowisku nowotworu mózgu - wnioski z analizy transkryptomu”.

*(ang. Non-coding RNA in the microenvironment of brain tumor – lessons from the analysis of the transcriptome)*

Pani dr n. med. Agnieszka Bronisz ukończyła studia z biologii ogólnej na Uniwersytecie Warszawskim w roku 1997 roku. Po studiach podjęła pracę naukową w Instytucie Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej Polskiej Akademii Nauk (IMDiK PAN), gdzie pracowała w latach 1998-2002. Stopień doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy pt.: „Regulacja apoptozomu przez PKC/Raf-1 kinazy w komórkach N2a” obronionej w Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie uzyskała w 2001 roku. W 2000 roku przebywała na stażu w Temple University, Philadelphia, PA, USA. Szkolenie podoktorskie, w latach 2002-2003, w ramach molekularnej biologii komórki odbyła w Texas A&M University Health Science Center, Temple, TX, USA, a w latach 2004-2008 w ramach genetyki molekularnej odbyła szkolenie w Ohio State University Columbus, OH, USA. W latach 2008-2012 na tej samej uczelni jako naukowiec zajmowała się zagadnieniami mikrośrodkowiska nowotworów. Od 2012 roku - nadal prowadzi prace badawcze w Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA, najpierw jako asystent, a obecnie adiunkt na neurochirurgii. W roku 2018 zdobyła certyfikat wykształcenia medycznego (CME) z biostatystyki w The Harvard Clinical and Translational Science Center, Boston, MA, USA.

Na osiągnięcie naukowe Habilitantki składa się zestaw pięciu oryginalnych prac publikowanych w latach 2014 – 2017. W jednym artykule dr n.med. Agnieszka Bronisz jest pierwszym autorem, w pozostałych jest autorem korespondencyjnym. Sumaryczny IF tych prac wynosi 41,302, co przekłada się na 210 punktów MNiSW. Wszystkie prace dotyczą badań nad glejakiem wielopostaciowym – chorobą śmiertelną XXI wieku. Główny wielopostaciowy (*ang. glioblastoma*) jest nowotworem bardzo heterogennym, zarówno histopatologicznie jak i na poziomie molekularnym. Wysiłki badawcze

Habilitationki połączyły metody eksperymentalne i obliczeniowe w celu poznania roli ncRNA w komórkowej i pozakomórkowej regulacji genów w procesie rozwoju glejaka złośliwego i identyfikacji nowych celów terapeutycznych tego nowotworu.

Pani dr Agnieszka Bronisz jest pierwszym autorem w pracy z 2014 roku opublikowanej w *Cancer Research* (IF=9,329). W pracy tej przedstawiła wyniki badań dotyczących roli zewnątrzkomórkowych mikropęcherzyków (*ang. extracellular microvesicles - EVs*) w promowaniu agresywnego wzrostu glejaka wielopostaciowego i wykazała, jak ektopiczna ekspresja mikroRNA-1 może zablokować ten proces.

W publikacji w *Cancer Research* 2016 (IF=9,122), w której Habilitantka jest autorem korespondencyjnym wykonano proteomiczną analizę zewnątrzkomórkowych pęcherzyków pochodzących z komórek macierzystych glejaków złośliwych podtypu mezenchymalnego i proneuronalnego. Wyniki badań pokazały transfer materiału białkowego *Evs* pomiędzy komórkami macierzystymi wyżej wymienionych podtypów, co związane było z bardziej agresywnym rodzajem wzrostu komórek nowotworowych. Glejaki złośliwe mezenchymalne z sygnaturą proneuronalną *EVs* i proneuronalne z sygnaturą mezenchymalną *EVs* związane były z gorszą prognozą.

Kolejna praca opublikowana w *Cell Reports* 2016 (IF=8,282) poświęcona była badaniom cząsteczek długich niekodujących RNA (*ang. lncRNA*), specyficznych dla podtypu mezenchymalnego komórek macierzystych glejaka wielopostaciowego (*ang. glioblastoma stem cell, GSC*), tym indukowanego przez hipoksję czynnika pierwszego alfa antysensownego RNA 2 (HIF1A-AS2). Aktywacja ekspresji HIF1A-AS2 przez niedotlenienie w mezenchymalnych GSCs sugeruje, że czynnik ten działa w sposób zależny od anatomicznych obszarów nowotworu, i że może kontrolować adaptację określonego typu komórek na stres związany z niedotlenieniem.

W publikacji opublikowanej w *Stem Cell Reports* w 2017 roku (IF=6,537), w której dr Agnieszka Bronisz jest autorem korespondującym wykazano istnienie wysoce heterogennych profili ekspresji mikroRNA w *glioblastoma*, które są propagowane przez wewnątrznowotworową wymianę mikroRNA za pośrednictwem *EVs*.

W publikacji z 2017 roku w czasopiśmie *Cell Reports* (IF=8,032) wykazano, że miR-128 podlega wysokiej ekspresji w prawidłowym mózgu w przeciwieństwie do glejaka wielopostaciowego i może być użyty do prognozowania przeżywalności chorych, jak i do identyfikacji podtypów *GSC*. W pracy zasugerowano, że miR-128 wprowadzone do komórek nowotworowych, może być przenoszony wewnątrz nowotworu przez mikropęcherzyki. Po raz pierwszy pokazano *in vitro*, wpływ cząsteczek miR-128 na zmianę fenotypu komórek *GSC* z mezenchymalnego na klasyczny.

Wyniki badań opublikowanych w wyżej przytoczonych czasopismach podkreślają istotną rolę ncRNA w regulacji komunikacji międzykomórkowej w mikrośrodkowisku glejaka wielopostaciowego. Prace te rozszerzyły koncepcje funkcjonowania mikroRNA poza komórkami nowotworowymi i zdefiniowały złożoną sieć komunikacji w mikrośrodkowisku nowotworu, która jest niezbędna dla jego wzrostu i progresji. Odkryte w pracach mechanizmy molekularne wykazały, że *GSC EVs*/mikroRNA działają poprzez mechanizmy komórkowo zależne, powodują wewnątrznowotworową heterogenność i w konsekwencji modyfikują molekularną zmienność w zależności od obszarów glejaka złośliwego. Wykazano również, że zarówno mikroRNA, jak i lncRNA mogą być obiecującymi celami terapeutycznymi jak i również cennymi biomarkerami rozwoju glejaków złośliwych. Obiecujące działanie terapii opartych na mikroRNA/*EVs* w modelach *in vivo* daje nadzieję na odkrycie potencjalnie ważnych modulatorów przyszłych strategii terapeutycznych glejaka wielopostaciowego. Podsumowując, prezentowane jako osiągnięcie naukowe wyniki badań podnoszą wiele ciekawych aspektów związanych z patogenezą oraz heterogennością molekularną i biologiczną glejaka wielopostaciowego. Zastosowany szeroki zakres badań z uwzględnieniem modeli badawczych istotnie podnosi znaczenie obserwowanych korelacji.

Tematyka pozostałych prac badawczych realizowanych przez Habilitantkę również dotyczy zagadnień związanych określeniem czynników ogyrywających rolę w rozwoju, progresji i oporności na leczenie glejaków złośliwych. Pani dr Agnieszka Bronisz jest współautorem 37 prac publikowanych w prestiżowych czasopismach, takich jak: *Nat. Commun.*, *Clinical Cancer Research*, *Nat. Cell Biol.* i innych oraz 2 prac poglądowych. Łączny IF=305,847, liczba cytowań=1909, wskaźnik Hirscha=18.

Pani dr Agnieszka Bronisz kierowała i była wykonawcą licznych projektów badawczych zarówno międzynarodowych jak i krajowych. Jest kierownikiem projektu finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki – OPUS # 2018/29/B/NZ1/01016 pt.: „Rola niekodującego RNA w modyfikacji epigenetycznych mechanizmów nowotworzenia”. Ponadto brała i bierze udział jako kierownik (4 projekty) lub wykonawca (4 projekty) w 8 projektach badawczych międzynarodowych.

Wygłosiła wiele referatów na międzynarodowych (12) i krajowych (1) konferencjach tematycznych. Brała również aktywny udział w 20 konferencjach naukowych międzynarodowych.

Jej działalność naukowa została nagrodzona następującymi nagrodami: 2011 Program Committee Award/ The American Association for Cancer Research, USA, 2012 Young Investigator Recognition/ Ohio State Medical Center, USA, 2016 Women in Science Award/Brigham and Women's Hospital, Boston, USA.

W zakresie pracy dydaktycznej Habilitantka była opiekunem naukowym dwóch projektów doktorskich, jednego magisterskiego i kierownikiem projektu licencyjnego – wszystkie przeprowadzone w USA. Była również opiekunem naukowym i kierownikiem w 8 projektach podoktorskich.

Po wnikliwej analizie nadesłanej dokumentacji osiągnięcia naukowego Habilitantki nasunęły mi się pewne uwagi:

- tytuł osiągnięcia naukowego jest mało precyzyjny i informacyjny - przedstawione prace dotyczą wąskiej grupy pierwotnych nowotworów mózgu - glejaków wielopostaciowych. Zastosowanie w tytule określenia „nowotwór mózgu” jest zbyt ogólne.
- dr Agnieszka Bronisz deklaruje udział 70% w dwóch pracach (w obu jest autorem korespondencyjnym, w jednej z nich jednym z dwóch). Prace mają po 14 i 10 współautorów – wskazany przez Habilitantkę udział procentowy wydaje się być zbyt wysoki.
- niestarannie przygotowany autoreferat zawierający wiele błędów stylistycznych, literowych i interpunkcyjnych.

Moje uwagi nie umniejszają jednak wysokiej oceny merytorycznej osiągnięcia naukowego Habilitantki.

W mojej ocenie, Pani dr Agnieszka Bronisz w pełni spełnia kryteria stawiane kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego. IF zgłoszonych jako osiągnięcie naukowe prac jest wysoki (41,302). Jej dorobek naukowy w skali kraju jest znaczący. Jest Ona cennym naukowcem, który może w przyszłości stworzyć bardzo dobry zespół badawczy w Polsce i przyczynić się do rozpoznawalności nauki polskiej na arenie międzynarodowej.

Jako recenzent w postępowaniu habilitacyjnym Pani dr Agnieszki Bronisz uprzejmie proszę Radę Naukową Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej Polskiej Akademii Nauk o uwzględnienie mojej pozytywnej opinii w dalszych etapach przewodu habilitacyjnego dr Agnieszki Bronisz.

*Wioletta Gajdańska*