



Gdańsk, 22 marca 2018 r.

Ocena

osiągnięć naukowo-badawczych, dorobku dydaktycznego i popularyzatorskiego oraz współpracy międzynarodowej Pani doktor nauk medycznych Elżbiety Anny Sarnowskiej w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych w dyscyplinie medycyna

Niżej przedstawioną ocenę przygotowałem zgodnie z ustawą z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U z 2017 r., poz. 1789 ze zm.) oraz rozporządzeniem Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 1 września 2011 r. w sprawie kryteriów oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego (Dz. U Nr 196 poz. 1165).

Ocenę swoją oparłem na dostarczonych materiałach zawierających: (1) informację o przebiegu postępowania habilitacyjnego, (2) wniosek habilitantki o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego, (3) kopię dyplomu nadania doktora nauk medycznych, (4) autoreferat, (5) wykaz opublikowanych prac naukowych wraz z oświadczeniami współautorów, (6) analizę bibliometryczną publikacji habilitantki, (7) osiągnięcie naukowe w postaci cyklu 5 publikacji.

Pani dr nauk medycznych Elżbieta Anna Sarnowska ukończyła studia na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej w 2003 r. W 2006 roku uzyskała stopień dr nauk medycznych w Centrum Onkologii Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie na podstawie rozprawy pt. „Identyfikacja i charakterystyka czynnika białkowego Hax-1 oddziałującego z fragmentem 3' UTR transkryptu szczurzej polimerazy DNA β ” przygotowanej pod opieką naukową prof. dr hab. n. med. Janusza Siedleckiego. W latach 2008-2010 odbyła staż badawczy w Instytucie im. Maxa Plancka w Kilonii. W latach 2003-2006 zatrudniona była w Zakładzie Biologii Molekularnej Centrum Onkologii w Warszawie jako asystent, a od 2006 roku w Zakładzie Onkologii Molekularnej i Translacyjnej Centrum Onkologii w Warszawie jako adiunkt.

Ocena osiągnięcia naukowego

Jako osiągnięcie naukowe Pani doktor Elżbieta Anna Sarnowska przedstawiła cykl czterech powiązanych tematycznie prac oryginalnych i jednej pracy przeglądowej pt. „Rola podjednostek kompleksu remodelującego chromatynę typu SWI/SNF w rozwoju, homeostazie

hormonalnej i metabolicznej u organizmów wyższych oraz w procesie nowotworzenia”, które zostały opublikowane w latach 2013-2017.

Praca pt. „Evaluation of the role of downregulation of SNF5/INI1 core subunit of SWI/SNF complex in clear cell renal cell carcinoma development” została opublikowana w *Am J Cancer Res* w 2017 roku (IF 3,264, MNiSW 30 pkt.). W pracy tej Habilitantka jest pierwszym autorem a swój wkład w powstanie pracy ocenia na 40%. Praca ta przedstawia wyniki badań nad ekspresją genu *SMARCB1* kodującego białko INI1 w jasnokomórkowym raku nerki (ccRCC). Białko INI1 jest rdzeniową podjednostką kompleksu SWI/SNF niezbędną dla zależnej od ATP przebudowy chromatyny. Analizy przeprowadzone na 50 tkankach rakowych pochodzących od pacjentów z ccRCC wykazały znaczący spadek ilości białka INI1 w tkance rakowej czemu towarzyszył również spadek poziomu transkryptyu genu *SMARCB1*. Autorzy tej pracy w oparciu o przeprowadzoną analizę ontologiczną genów wytypowali geny regulowane przez INI1. Wśród genów bezpośrednio regulowanych przez kompleks SWI/SNF znalazły się geny kodujące białka CXCR4, CXCR7 i CXCL12, które zaangażowane są w proces tworzenia przerzutów. Dalsze badania pokazały, że wymuszona nadprodukcja białka INI1 w transfekowanych komórkach linii A498 wywodzącej się z raka nerki powodowała obniżenie ekspresji tych genów. W podsumowaniu autorzy pracy podkreślają, że zebrane przez nich wyniki wskazują, że białko INI1 może mieć istotne znaczenie dla rozwoju i stopnia złośliwości ccRCC.

Kolejne cztery prace wchodzące w skład osiągnięcia naukowego związane są z badaniami nad funkcją i mechanizmem działania kompleksu SWI/SNF u rzodkiewnika pospolitego (*Arabidopsis thaliana*). W opinii Habilitantki przesłanką do podjęcia badań na modelu roślinnym była chęć przeprowadzenia badań nad funkcją kompleksu SWI/SNF w układzie *in vivo* oraz brak modelu zwierzęcego, gdyż np. mutacje homozygotyczne genów dla podjednostek SWI/SNF u myszy są letalne we wczesnych etapach embriogenezy, a u ludzi jak dotąd nie opisano występowania takich mutacji. Natomiast w przypadku *Arabidopsis thaliana* opisano żywe rośliny z homozygotycznymi mutacjami genów dla szeregu podjednostek kompleksu SWI/SNF. Prace na modelu roślinnym przeprowadzone z udziałem Habilitantki miały na celu zbadanie wpływu wybranych podjednostek kompleksu SWI/SNF na przebieg cyklu komórkowego, regulację hormonalną, morfogenezę i rozwój rośliny.

W pracy pt. „SWP73 subunits of Arabidopsis SWI/SNF chromatin remodeling complexes play distinct roles in leaf and flower development” opublikowanej w *Plant cell* w 2015 roku (IF 8,538, MNiSW 45 pkt.) przedstawiono wyniki badań nad funkcją białka SWP73 (analog ludzkiego BAF60). W pracy tej Habilitantka jest trzecim autorem, a swój wkład w powstanie pracy ocenia na 20%. Opisane wyniki wskazują, że mutanty delecyjne *swp73b-1* charakteryzują się znaczącymi zmianami morfologicznymi z towarzyszącą bezpłodnością i zmianami strukturalnymi w obrębie komórek skórki oraz opóźnionym kwitnieniem. Z kolei brak białka SWP73A nie miał wpływu na rozwój rośliny z wyjątkiem wcześniejszego wchodzenia w okres kwitnienia. Przeprowadzone badania pokazały, że wpływ białka SWP73B na rozwój *Arabidopsis thaliana* zależy od wiązania się tego białka do sekwencji promotorowych szeregu genów i regulacji ich poziomu ekspresji. Wykazano również, że mutacja w obu genach tj. *swp73a* i *swp73b* jest mutacją letalną.

Praca pt. „DELLA-interacting SWI3C core subunit of switch/sucrose nonfermenting chromatin remodeling complex modulates gibberellin responses and hormonal cross talk in Arabidopsis” opublikowana w *Plant Physiology* w 2013 roku (IF 7,394, MNiSW 45 pkt.) przedstawia wyniki badań nad białkiem SWI3C będącym rdzeniową podjednostką kompleksu

SWI/SNF i jego udziałem w regulacji genów kodujących kluczowe komponenty biosyntezy giberelin u rzodkiewnika. W pracy tej Habilitantka jest pierwszym autorem, a swój wkład w powstanie pracy ocenia na 40%. Autorzy tej pracy pokazali, że białko SWI3C, będące homologiem ludzkiego BAF155/BAF170 oddziałuje z białkami z rodziny DELLA funkcjonującymi jako represory szlaku giberelinowego oraz z białkiem SPY będącym homologiem ludzkiej transferazy N-acetyloglukozaminowej (OGT). W oparciu o uzyskane wyniki autorzy sugerują, że zależna od białek DELLA regulacja sygnału giberelinowego przynajmniej w części zależy od ich bezpośredniego oddziaływania z białkami przebudowującymi chromatynę.

W kolejnej pracy zatytułowanej „BRAHMA ATPase of the SWI/SNF chromatin remodeling complex acts as a positive regulator of gibberellin-mediated responses in Arabidopsis” opublikowanej w 2013 roku (IF 3,534, MNiSW 40 pkt.) autorzy przedstawili wyniki badań nad udziałem katalitycznej podjednostki kompleksu SWI/SNF o aktywności ATPazy (BRM) w regulacji ekspresji szeregu genów kodujących białka szlaku giberelinowego u rzodkiewnika. W pracy tej Habilitantka jest czwartym autorem, a swój wkład w powstanie pracy ocenia na 10%. Opisane w pracy wyniki pokazują, że przeciwnie do białek DELLA białko BRM jest pozytywnym regulatorem genów odpowiedzi na gibereliny. Ponadto wykazano, że BRM wiążąc się w pobliżu promotora genu *GA3ox1* oraz promotora genu *SCL3* aktywuje ich ekspresję. Z uwagi na to, że *GA3ox1* koduje 3-oksydazę giberelinową autorzy sugerują, że białko BRM może odgrywać rolę pozytywnego regulatora biosyntezy giberelin.

Piątą pracą wchodzącą w skład osiągnięcia naukowego jest praca przeglądowa zatytułowana „The role of SWI/SNF chromatin remodeling complexes in hormone crosstalk” opublikowana w 2016 roku w prestiżowym czasopiśmie Trends in Plant Science (IF 11,911, MNiSW 50 pkt.). W pracy tej Habilitantka jest pierwszym autorem, a swój udział w powstaniu pracy ocenia na 40%. Praca ta stanowi wyczerpujące podsumowanie aktualnej wiedzy na temat funkcji kompleksów SWI/SNF w różnych organizmach. Bardzo interesująca jest zwłaszcza analiza podobieństw i różnic między kompleksem roślinnym i ludzkim oraz porównanie udziału SWI/SNF w regulacji cyklu komórkowego i utrzymaniu równowagi hormonalnej.

Podsumowując, prace wchodzące w skład osiągnięcia naukowego dr Elżbiety Anny Sarnowskiej stanowią powiązany tematycznie cykl. Publikacje te są efektem pracy zespołów badawczych z wielu krajowych i zagranicznych ośrodków naukowych i zostały opublikowane w prestiżowych czasopismach lokujących się na czołowych miejscach list rankingowych w obrębie dziedzin ujętych w systemie Journal Citation Reports bazy Web of Science. Skumulowany współczynnik oddziaływania tych prac wynosi 34,641 a punktacja MNiSzW to 210 pkt. W tym miejscu chciałbym zaznaczyć, że tak wysokie wskaźniki bibliometryczne publikacji będących podstawą ubiegania się o stopień doktora habilitowanego są u nas w kraju rzadkością. Z oświadczeń Habilitantki oraz pozostałych współautorów jednoznacznie wynika, że wkład dr Sarnowskiej w powstanie publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego był znaczący. Prace powstałe przy udziale Habilitantki cechują się bogatym warształem badawczym w skład którego wchodzi metody z zakresu biologii molekularnej, biologii komórki, genetyki oraz nowoczesne narzędzia analizy informatycznej. Pomimo tego, że większość prac została wykonana na modelu roślinnym to poczynione obserwacje Habilitantka umiejętnie zaadaptowała do badań na komórkach ludzkich. W swoim autoreferacie dr Sarnowska opisuje wyniki badań nad ludzkim jasnokomórkowym raku nerki i raku piersi z których wynika, że poszczególne komponenty kompleksu SWI/SNF odgrywają istotną rolę w rozwoju komórek nowotworowych. Wyniki tych badań Habilitantka prezentowała na

krajowych i zagranicznych kongresach naukowych. Biorąc powyższe rozważania pod uwagę z pełnym przekonaniem stwierdzam, że wartość poznawcza wyników dr Sarnowskiej jest duża i stanowi istotny wkład w rozwój dyscypliny naukowej, a tym samym w pełni spełnia kryteria ustawowe przewidziane dla postępowania habilitacyjnego. Chciałbym zaznaczyć, że analiza naukowych dokonań Habilitantki sprawiła mi dużą przyjemność.

Ocena pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

Pani dr Elżbieta Anna Sarnowska poza pracami wchodzącymi w skład osiągnięcia naukowego jest autorką lub współautorką 8 publikacji na które składa się 5 prac oryginalnych, 3 prace poglądowe. Pani doktor jest również autorką lub współautorką jednego rozdziału w opracowaniu zbiorowym. Łączny współczynnik oddziaływania IF według bazy Web of Science wynosi 21,279, punktacja MNIŚW 118, liczba cytowani bez autocytowań 168, indeks Hirsha=7.

W początkowym okresie swojej aktywności naukowej zainteresowanie Habilitantki koncentrowało się na białku HAX-1. Białko to uczestniczy w procesie apoptozy, endocytozy, adhezji i migracji, homeostazie wapnia oraz wiąże się do mRNA wimentyny w obrębie regionu UTR na 3' końcu. Badania z udziałem dr Sarnowskiej pokazały, że ligandem białka HAX-1 jest również mRNA dla polimerazy DNA β . W innych badaniach w których uczestniczyła dr Sarnowska wykazano, że u szczura w wyniku alternatywnego*składania istnieje siedem różnych wariantów mRNA dla białka HAX-1. Warianty te kodują siedem różnych izoform białka HAX-1 różniących się budową C-końca na którym zlokalizowane jest szereg funkcjonalnych domen białkowych. W innych badaniach wykazano, że białko HAX-1 jest również elementem składowym błony tzw. ciałek P w których w komórce przechowywane są transkrypty niektórych genów. Wyniki tych badań zostały opublikowane w czterech pracach oryginalnych i jednej pracy poglądowej o łącznym IF=16,868.

Innym obszarem zainteresowań Habilitantki były zagadnienia związane z udziałem kompleksu SWI/SNF w kontroli metabolizmu glukozy. Badania nad tym zagadnieniem prowadzone były we współpracy z Instytutem Biochemii i Biofizyki PAN oraz Instytutem Maxa Plancka w Golm i Kilonii. Prace te wykazały, że komponenty kompleksu SWI/SNF bezpośrednio oddziałują z kinazą AMPK i mTOR. Przemyślenia powstałe w wyniku tych badań dr Sarnowska opisała w dwóch pracach poglądowych.

Oceniając całość dorobku naukowego Pani dr Elżbiety Anny Sarnowskiej stwierdzam, że jakościowo jest on imponujący i w pełni spełnia on ustawowe wymogi dla kandydatów do awansu naukowego na stopień doktora habilitowanego.

Pozostałe kryteria

Uczestnictwo w programach europejskich i innych programach międzynarodowych lub krajowych

- stypendium Fundacji im. Jakuba hr. Potockiego (2015) – Max-Planck Institute, Kolonia
- stypendium Fundacji im. Jakuba hr. Potockiego (2014) – Max-Planck Institute, Kolonia
- stypendium Fundacji im. Jakuba hr. Potockiego (2012) – Max-Planck Institute, Kolonia
- Max Planck Fellowship (2008-2010) – Max-Planck Institute, Kolonia
- stypendium Fundacji im. Jakuba hr. Potockiego (2006) – Max-Planck Institute, Kolonia

- Short Term FEBS Fellowship (2004) Overexpression and purification of Hax-1 protein; Max-Planck Institute, Kolonia

Udział w międzynarodowych lub krajowych konferencjach naukowych lub udział w komitetach organizacyjnych tych konferencji

Pani dr Elżbieta Anna Sarnowska jest autorem lub współautorem 9 komunikatów na zjazdach międzynarodowych, 35 komunikatów na zjazdach krajowych oraz jednego wygłoszonego referatu

Otrzymane nagrody i wyróżnienia

- 2017 rok: Nagroda za najlepszy plakat z dziedziny „Biologia i patologia nowotworów” na konferencji ESMO 2017 r, 8-12 września, Madryt
- 2014 rok: Główna Nagroda Dyrektora Centrum Onkologii za najlepszą publikację naukową opublikowaną w międzynarodowym czasopiśmie w 2013 roku
- 2008 rok: Główna Nagroda Dyrektora Centrum Onkologii za najlepszą publikację naukową opublikowaną w międzynarodowym czasopiśmie w 2007 roku
- 2007 rok: Nagroda Dyrektora Centrum Onkologii za najlepszy doktorat obroniony w 2006 roku w Centrum Onkologii Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie

Udział w konsorcjach i sieciach badawczych

Brak

Kierowanie projektami realizowanymi we współpracy z naukowcami z innych ośrodków polskich i zagranicznych lub udział w takich projektach

- 2014/13/B/NZ2/01187 (2015-2018) NCN; Porównanie zależności funkcjonalnej pomiędzy szlakiem AMPK kontrolującym homeostazę energetyczną a kompleksem remodelującym chromatynę typu SWI/SNF u Arabidopsis i człowieka (wykonawca)
- 2013/11/B/NZ2/02101 (2014-2017) NCN; Analiza funkcji kompleksów remodelujących chromatynę typu SWI/SNF w kontroli procesów metabolicznych (wykonawca)
- 2014/15/B/NZ5/03532 (2015-2018) NCN; Rola ATP-azy BRM-podjednostki kompleksu typu SWI/SNF w kontroli ekspresji genów metabolizmu glukozy FBPI i PKM w potrójnie ujemnym raku piersi (główny wykonawca)
- 2013/11/B/NZ2/00132 (2015-2018) NCN; Rola kompleksu remodelującego chromatynę typu SWI/SNF, białka CTCF1 oraz długiego niekodującego RNA transkrybowanego z dwukierunkowego promotora dla genów BRCA1/NBR2 w składaniu genu BRCA1 w topologiczniezasocjowane domeny na chromosomie 17 (główny wykonawca)
- 2011/01/B/NZ1/00053 (2011-2014) NCN; Analiza funkcji białek z rodziny RCF-potencjalnych receptorów błonowych szlaku giberelinowego u Arabidopsis ze szczególnym uwzględnieniem regulacji na poziomie chromatyny (wykonawca)

Udział w komitetach redakcyjnych i radach naukowych czasopism

Brak

Członkostwo w międzynarodowych lub krajowych organizacjach i towarzystwach naukowych

Członkostwo w Polskim Towarzystwie Biochemicznym; od 2004 r. -obecnie

Osiągnięcia dydaktyczne w zakresie popularyzacji nauki

Pani dr Elżbieta Anna Sarnowska prowadzi zajęcia dydaktyczne ze studentami 3-go roku Wydziału Biologii na Uniwersytecie Warszawskim

Jest opiekunem naukowym dla uczniów w ramach warsztatów organizowanych przez Krajową Fundację na Rzecz Dzieci na terenie Zakładu Onkologii Molekularnej i translacyjnej

Prowadzi zajęcia dla dzieci przedszkolnych z cyklu „Było sobie życie” organizowanych w Miejskiej Bibliotece Publicznej Warszawa-Mokotów

Opieka naukowa nad studentami i lekarzami w toku specjalizacji

2016 r. - promotor 1 pracy magisterskiej w Szkole Głównej Gospodarstwa Wiejskiego

2016 r. – opiekun naukowy 1 pracy magisterskiej na Politechnice Warszawskiej

2015 r. - Opieka nad 2 pracami magisterskimi na Uniwersytecie Warszawskim

2010-2016 r. – promotor 3 prac inżynierskich, opiekun naukowy 1 pracy inżynierskiej w Szkole Głównej Gospodarstwa Wiejskiego

Opieka naukowa nad doktorantami w charakterze opiekuna naukowego lub promotora

Pani dr Sarnowska jest opiekunem naukowym czterech prac doktorskich aktualnie realizowanych w Centrum Onkologii Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Staże w zagranicznych lub krajowych ośrodkach naukowych lub akademickich

- 2016 – dwutygodniowy pobyt w Max-Planck Institute, Kolonia, Niemcy
- 2016 – wizyta w Max-Planck Institute, Golm, Niemcy
- 2015 – miesięczny pobyt w Max-Planck Institute, Kolonia, Niemcy
- 2014 – miesięczny pobyt w Max-Planck Institute, Kolonia, Niemcy
- 2008-2010 – staż podoktorancki w Max-Planck Institute, Kolonia, Niemcy
- 2007 – 3 miesięczny pobyt w Max-Planck Institute, Kolonia, Niemcy
- 2006 – 2 miesięczny pobyt w Max-Planck Institute, Kolonia, Niemcy
- 2004 – 2 miesięczny pobyt w Max-Planck Institute, Kolonia, Niemcy

Wykonanie ekspertyz lub innych opracowań na zamówienie organów władzy publicznej

Brak

Udział w zespołach eksperckich i konkursowych

Brak

Recenzowanie projektów międzynarodowych lub krajowych oraz publikacji w czasopiśmie międzynarodowych i krajowych

1 recenzja dla Biomedicine & Pharmacotherapy - 2017 r.

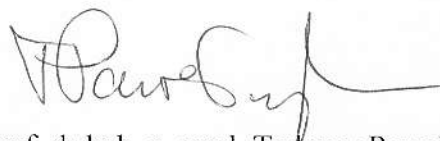
3 recenzje dla Advances in Clinical and Experimental Medicine – 2017 r.

Ponadto należy podkreślić, że dr Sarnowska w ramach nawiązanych kontaktów współpracuje z wieloma zagranicznymi ośrodkami badawczymi; od 2004 roku z prof. Csaba Koncz (Max-Planck Institute for Plant Breeding Research, Kolonia, Niemcy), od 2011 roku z dr hab. Alisdair Fernie (Max-Planck Institute for Plant Molecular Physiology, Potsdam-Golm, Niemcy), od 2016 roku z prof. Mien Chie Hung (Anderson Cancer Center, Huston, USA), od 2017 roku z prof. Louis Staudt (National Cancer Institute, Bethesda, USA) oraz krajowymi jednostkami naukowymi; od 2013 r. z prof. Antonim Krzeskim i dr Mariolą Zagor (Klinika Otolaryngologii Oddziału Stomatologii WUM w Szpitalu Czerniakowskim w Warszawie), od 2014 r. z dr hab. Agnieszką Piekiełko-Witkowską (CMKP, Warszawa), od 2015 r. z prof. Jolantą Jura (Wydział Biotechnologii UJ w Krakowie). Wskazuje to na umiejętność nawiązywania kontaktów z

badaczami z innych ośrodków naukowy, co jest niezwykle cenną cechą samodzielnego badacza umożliwiającą rozwijanie multidyscyplinarnych projektów badawczych.

Wniosek końcowy

Biorąc pod uwagę znaczący dorobek naukowy i przedstawione mi o dużej wartości poznawczej osiągnięcie naukowe w postaci cyklu 5 publikacji oraz po zapoznaniu się z przesłanymi mi dokumentami stwierdzam, że Pani doktor nauk medycznych Elżbieta Anna Sarnowska w pełni spełnia kryteria stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego określone w art. 16 ustawy z dnia 14 marca 2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U z 2017 r., Poz. 1789). W związku z tym, z całym przekonaniem popieram wniosek o nadanie dr Elżbiecie Annie Sarnowskiej stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych w dyscyplinie biologia medyczna.



prof. dr hab. n. med. Tadeusz Pawełczyk