

Prof. dr hab. n. med. Mirosław Bik-Multanowski
Zakład Genetyki Medycznej
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
Ul. Wielicka 265, 30-663 Kraków

**Recenzja osiągnięcia naukowego i istotnej aktywności naukowej
doktora Jakuba Mieczkowskiego, będących podstawą postępowania
habilitacyjnego,**

przygotowana na zlecenie Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu
Medycznego z dnia 5.11.2020, zgodnie z art. 219 ustawy „Prawo o szkolnictwie
wyższym i nauce” z dnia 20.07.2018, Dz. U. z dnia 30.08.2018, poz. 1668 ze zm.

Wykształcenie i przebieg pracy zawodowej Habilitanta:

Doktor Jakub Mieczkowski uzyskał tytuł magistra matematyki na Wydziale Matematyki, Informatyki i Mechaniki Uniwersytetu Warszawskiego w roku 2008. W latach 2008-2013 odbywał studia doktoranckie w Instytucie Biologii Doświadczalnej im. Marcelego Nenckiego Polskiej Akademii Nauk, gdzie w roku 2013 obronił (cum laude) pracę doktorską zatytułowaną „Optymalizacja i opracowanie nowej metody analizy szlaków sygnałowych związanych z patogenezą nowotworów mózgu w oparciu o profilowanie ekspresji genów”, uzyskując stopień doktora nauk biologicznych ze specjalizacją w bioinformatyce.

Kandydat dotychczas nie ubiegał się o nadanie stopnie doktora habilitowanego.

Po uzyskaniu stopnia doktora Habilitant pracował przez trzy lata (2013-2016) na uniwersytecie Harvarda jako research fellow w dziedzinie genetyki, po czym powrócił do Instytutu im. M. Nenckiego i objął (jako senior post-doc) stanowisko kierownika zespołu badawczego w Pracowni Neurobiologii Molekularnej. Od grudnia 2019 pracuje jako kierownik Grupy Biologii Obliczeniowej (w ramach Międzynarodowej Agendy Badawczej; Laboratorium Medycyny Badawczej) w Gdańskim Uniwersytecie Medycznym. Poza stażem podoktorskim na uniwersytecie Harvarda, dr Jakub Mieczkowski odbył trzy krótsze staże naukowe w Szwecji, Francji i Norwegii.

Należy podkreślić interdyscyplinarne doświadczenie zawodowe Habilitanta w dziedzinie bioinformatyki, łączące zaawansowane technologie obliczeniowe z szybko rozwijającymi się metodami badawczymi w dziedzinie genetyki. Bardzo wartościowym elementem jest również doświadczenie i kontakty naukowe uzyskane przez Habilitanta w trakcie kilkuletniej pracy w jednym z najbardziej renomowanych w świecie ośrodków naukowych oraz pracy w wiodących ośrodkach naukowych w Polsce.

Ocena osiągnięcia naukowego:

Jako osiągnięcie naukowe wymagane do uzyskania stopnia doktora habilitowanego doktor Jakub Mieczkowski przedstawił cykl trzech prac zatytułowany „Opracowanie metody rozróżnienia aktywnej i dostępnej chromatyny oraz identyfikacji zmian w strukturze chromatyny wywołanych czynnikami zewnątrzkomórkowymi”.

Prace składające się na przedstawione osiągnięcie naukowe były opublikowane w Nature Communications (2016), Genes & Development (2017) i Current Protocols in Molecular Biology (2017). We wszystkich trzech pracach dr Jakub Mieczkowski jest pierwszym autorem (w drugiej i trzeciej pracy funkcję tę dzieli z dwoma innymi badaczami). Całkowity współczynnik oddziaływania powyższego cyklu prac wynosi 21,586 i jego wartość jest zdecydowanie wyższa od wartości minimalnej oczekiwanej w polskich ośrodkach akademickich od kandydatów do stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu. Decydujący wkład autorski Habilitanta nie podlega dyskusji, jego koncepcyjny wkład jest wyraźnie odrębny od wkładu współautorów i potwierdzony ich oświadczeniami, dołączonymi do wniosku o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

W pierwszej pracy, opublikowanej w Nature Communications – jednym z wiodących czasopism naukowych – przedstawiono nowatorską metodę analizy dostępności chromatyny i wykazano, że dostępna chromatyna nie musi być wolna od nukleosomów. Praca była dotychczas cytowana 82 razy w czasopismach z bazy Web of Science. Przedstawiona metoda w elegancki sposób wykorzystuje stanowiącą zazwyczaj duży problem metodologiczny zmienność efektywności enzymatycznego cięcia chromatyny przy użyciu nukleazy mikrokokalnej (MNase; metodę nazwano MACC od słów MNase Accessibility) do oceny położenia nukleosomów i ilościowej oceny odsetka

aktywnej chromatyny. Habilitant był w powyższej pracy odpowiedzialny za obszerną analizę bioinformatyczną.

Druga praca z przedstawionego cyklu została również opublikowana w jednym z wysoko punktowanych czasopism naukowych – Genes & Development. W pracy tej, cytowanej dotychczas 39 razy (Web of Science), w praktyce zastosowano metodę MACC, opisaną wcześniej w Nature Communications. Metoda posłużyła do prześledzenia dynamiki ekspresji nukleosomalnych fragmentów DNA. Autorzy uzupełnili dostępną wiedzę, dotyczącą powiązania obecności i struktury nukleosomów z ekspresją genów. Opisali nowy mechanizm ekspresji genów pod wpływem zadziałania czynnika stresowego i wykazali, że w trakcie odpowiedzi na czynniki zewnętrzne zmiany w dostępności nukleosomów, skutkujące zmianami w ekspresji genów, mogą dominować nad zmianami w obłożeniu nukleosomów.

Trzecia praca stanowi dopełnienie dwóch poprzednich. Przedstawia protokół użycia metody MACC w odniesieniu do komórek ludzkich, mysich i muszych. Praca to nie jest co prawda typowym artykułem naukowym i nie była opublikowana w czasopiśmie z listy filadelfijskiej, ale jako wystandaryzowany protokół ma duże znaczenie praktyczne, umożliwiając nieograniczone korzystanie z przedstawionej metody innym naukowcom.

Omówione powyżej prace stanowią logicznie spójny cykl. Koncepcja badawcza i metodologia przeprowadzonych badań są oryginalne, a wyniki odzwierciedlają kompleksowe podejście do analizowanego zjawiska biologicznego i posiadają znaczący potencjał do zastosowań praktycznych.

Reasumując, przedstawione osiągnięcie naukowe będące podstawą przewodu habilitacyjnego spełnia moim zdaniem wszelkie wymogi ustawowe stawiane tego typu pracom, stanowi znaczny wkład w rozwój dyscypliny naukowej, jest nowatorskie, interesujące z punktu widzenia naukowego i ważne w aspekcie praktycznym.

Ocena istotnej aktywności naukowej:

Habilitant prowadzi badania naukowe we współpracy z wieloma renomowanymi ośrodkami zagranicznymi (m. in. w USA, Niemczech i Norwegii). Jego praca w Harvard University zaowocowała współautorstwem serii artykułów w wiodących czasopismach (m. in. w Nature Genetics). Unikalny, autorski wkład dr Jakuba Mieczkowskiego w

zakresie analiz bioinformatycznych świadczy o jego dojrzałości i samodzielności naukowej. Zainteresowania naukowe doktora Jakuba Mieczkowskiego koncentrują się głównie na zastosowaniu metod bioinformatycznych do analizy zjawisk zachodzących na poziomie genomu i transkryptomu oraz roli wybranych szlaków sygnałowych w patogenezie nowotworów i chorób neurologicznych.

Dr Jakub Mieczkowski jest autorem 21 publikacji, w tym 20 prac oryginalnych w czasopiśmie zagranicznych oraz jednego rozdziału w książce. Sumaryczny współczynnik oddziaływania powyższych prac wynosi 108,306. Kilka z nich zostało opublikowane w wysoko punktowanych czasopiśmie naukowych (m. in. Nature Genetics, wspomniane wcześniej Nature Communications i Genes & Development, a także eLife, Biochimica et Biophysica Acta, Cells i American Journal of Pathology). Według analizy bibliometrycznej, przygotowanej na dzień 18.03.2020 dla potrzeb postępowania habilitacyjnego, powyższe prace były cytowane 472 razy a współczynnik Hirscha wynosił 12 (aktualnie, według Web of Science jest to prawie 600 cytowań, przy współczynniku Hirscha wynoszącym 13). Dorobek Habilitanta w momencie uzyskania stopnia doktora obejmował 6 prac o łącznym współczynniku oddziaływania 23,085, a zatem po doktoracie został zwielokrotniony.

Habilitant kieruje/kierował czterema grantami naukowymi, w tym przyznanymi przez Narodowe Centrum Nauki (Opus i Polonez), co dodatkowo podkreśla jego niezależność badawczą. Ponadto jest również autorem zgłoszenia patentowego.

Pomimo zatrudnienia w jednostkach wybitnie badawczych, dr Jakub Mieczkowski prowadzi interdyscyplinarną działalność dydaktyczną (między innymi jako wykładowca na Wydziale Matematyki, Wydziale Informatyki i Mechaniki oraz na Wydziale Biologii Uniwersytetu Warszawskiego). Jest również promotorem pomocniczym w pracy doktorskiej.

Podsumowując, w moim odczuciu dorobek Habilitanta jest znaczący. Jego działalność naukowa wnosi istotny wkład teoretyczny w rozwój genetyki i posiada duży potencjał praktyczny, łącząc genomikę z zaawansowaną analizą bioinformatyczną.

Wniosek końcowy:

Biorąc pod uwagę wysoką wartość naukową i aplikacyjną przedstawionego osiągnięcia naukowego oraz pozostały, w moim odczuciu bardzo dobry dorobek naukowy, uważam, że spełniają one wymogi ustawy „Prawo o szkolnictwie wyższym i

nauce” z dnia 20.07.2018, stawiane kandydatom w postępowaniu habilitacyjnym, i z przyjemnością wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o nadanie doktorowi Jakubowi Mieczkowskiemu stopnia doktora habilitowanego.

Prof. dr hab. Mirosław Bik-Multanowski
Specjalista pediatrii, genetyki klinicznej,
pediatrii metabolicznej
i laboratoryjnej genetyki molekularnej
PWZ 1194771, PWZDI 09422, tel. 602559131

Kraków, 14.12.2020

Prof. dr hab. n. med. Mirosław Bik-Multanowski