

Szczecin, dnia 25.01.2021

dr hab. n.med. Andrzej Ossowski  
Zakład Genetyki Sądowej  
Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie  
Al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin

## O C E N A

### **osiągnięć naukowych doktora nauk biologicznych Jakuba Mieczkowskiego adiunkta w Laboratorium Medycyny Badawczej 3P Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego**

Doktor nauk biologicznych Jakub Mieczkowski ukończył w roku 2008 studia na wydziale Matematyki, Informatyki i Mechaniki Uniwersytetu Warszawskiego uzyskując tytuł magistra matematyki ze specjalizacją w statystyce stosowanej. W latach 2008-2013 doktor Jakub Mieczkowski był słuchaczem studiów doktoranckich w Instytucie Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN. W dniu 1 marca 2013 roku Rada Instytutu Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN; nadała doktorowi Jakubowi Mieczkowskiemu stopień naukowy doktora nauk biologicznych w zakresie biologii-bioinformatyka na podstawie rozprawy „Optymalizacja i opracowanie nowej metody analizy szlaków sygnałowych związanych z patogenezą nowotworów mózgu w oparciu o profilowanie ekspresji genów”. W roku 2013 dr Mieczkowski rozpoczął pracę w Harvard Medical School/Massachusetts General Hospital. W roku 2016 został zatrudniony na stanowisku Post-doc w Instytucie Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN. Następnie w roku 2016 został Kierownikiem podgrupy w ramach Pracowni Neurobiologii Molekularnej Instytutu Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN. W 2019 roku do chwili obecnej pracuje w Międzynarodowej Agencji Badawczej Laboratorium Medycyny Badawczej 3P na Gdańskim Uniwersytecie Medycznym, gdzie jest Kierownikiem Grupy Biologii Obliczeniowej.

### **Ocena osiągnięcia naukowego będącego podstawą wniosku o nadanie stopnia doktora habilitowanego**

Doktor nauk biologicznych Jakub Mieczkowski przedstawił do oceny 21 publikacji naukowych, w tym 3 artykuły wskazane jako Jego osiągnięcie naukowe będące podstawą wniosku o nadanie stopnia doktora habilitowanego. W dorobku znajduje się 20 oryginalnych publikacji naukowych (zagranicznych) oraz 1 rozdziału w książce (Springer). Habilitant duży

dorobek naukowy, suma punktów MNiSW za prace autorstwa dr Jakuba Mieczkowskiego wynosi 926, a sumaryczny Impact Factor (IF) za prace w czasopismach z bazy Journal Citation Reports (JCR) równa się 108,36. Według bazy Web of Science publikacje dr Jakuba Mieczkowskiego były cytowane 472 razy, przy wartości indeksu Hirscha wynoszącej 12.

Habilitant złożył aplikację patentową w Szwedzkim urzędzie patentowym: Methods for identifying candidates selectively binding to a locus, and related systems, reference number, Szwedzki Numer Aplikacji Patentowej 19550573-4.

Dr Jakub Mieczkowski po ukończeniu stażu na Uniwersytecie Harvarda i powrocie do Polski został beneficjentem dwóch grantów badawczych z NCN w ramach programów Polonez oraz Opus. Dodatkowo aplikacja dr Mieczkowskiego do programu Polonez została sklasyfikowana na pierwszym miejscu w panelu dotyczącym nauk o Ziemi. W obu przypadkach wyniki uzyskane w ramach opisanego dzieła tworzyły podstawę aplikacji grantowych.

Habilitant jest również autorem 6 wystąpień naukowych na krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych.

Jako osiągnięcie naukowe będące podstawą wniosku o nadanie stopnia doktora habilitowanego dr nauk biologicznych Jakub Mieczkowski wskazała złożony z 3 prac oryginalnych opublikowanych w renomowanych czasopismach, cykl publikacji zatytułowany „*Opracowanie metody rozróżnienia aktywnej i dostępnej chromatyny oraz identyfikacji zmian w strukturze chromatyny wywołanych czynnikami zewnątrzkomórkowymi*”. Całkowity IF cyklu publikacji wynosi 21.586 (suma punktów MNiSW równa się 90), we wszystkich publikacjach dr Jakub Mieczkowski jest pierwszym autorem, wszyscy współautorzy złożyli oświadczenia określające ich wkład w powstanie publikacji tworzących osiągnięcie naukowe.

Z pełną odpowiedzialnością stwierdzam, że o znaczeniu cyklu prac wskazanych przez dr Mieczkowskiego jako osiągnięcie naukowe świadczą nie tylko przytoczone powyżej wskaźniki bibliometryczne, ale przede wszystkim szereg oryginalnych odkryć o fundamentalnym znaczeniu dla zrozumienia i nowego spojrzenia na dostępność do łańcucha DNA ujawniając nowe zasady regulacji ekspresji genów. Uzyskane wyniki pokazały, że obecność nukleosomów nie wyklucza dostępności do łańcucha DNA ujawniając nowe zasady regulacji ekspresji genów. Zidentyfikowana regulacja ma miejsce między innymi poprzez aktywację adaptacyjnej odpowiedzi na stres (ang. Unfolded Protein Response), zachodzącej w chorobach neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Parkinsona czy choroba Alzheimera. Poza potencjalną wartością kliniczną, uzyskane wyniki stanowią przełamanie jednego

z dogmatów biologii molekularnej, który mówił, że do aktywacji chromatyny dochodzi poprzez usunięcie nukleosomów.

W pełni podzielam w tym zakresie stanowisko Autora, za najważniejsze osiągnięcia cyklu prac będącego podstawą wniosku o nadanie Jemu stopnia doktora habilitowanego uważam:

1. Opracowanie nowej metody analizy chromatyny, która w sposób mierzalny pozwala ocenić dostępność zarówno euchromatyny (luźno upakowanej chromatyny), jak i heterochromatyny (mocno upakowanej chromatyny) oraz wykazanie, że dostępna chromatyna nie musi być wolna od nukleosomów.

Mieczkowski J\*, Cook A\*, Bowman SK\*, Mueller B, Alver BII, Kundu S, Deaton AM, Urban JA, Larschan E, Park PJ, Kingston RE, Tolstorukov MY, MNase titration reveals differences between nucleosome occupancy and chromatin accessibility, *Nat Commun.* 2016 May 6; 7:11485. IF: 12.124

2. Wykrycie nowego mechanizmu aktywacji ekspresji genów wynikającego z odpowiedzi na czynnik stresowy oraz wykazanie, że cało-genomowe zmiany w dostępności nukleosomów mogą dominować nad zmianami w obłożeniu nukleosomów w trakcie odpowiedzi na czynniki zewnętrzne.

Mueller B\*, Mieczkowski J\*, Kundu S, Wang P, Sadreyev R, Tolstorukov MY, Kingston RE, Widespread changes in nucleosome accessibility without changes in nucleosome occupancy during a rapid transcriptional induction, *Genes Dev.* 2017 Mar 29. *Genes Dev.* 2017 Mar 29. 31(5):451, 2017. IF: 9.462

3. Praca w kontekście omawianego dzieła jest ważnym uzupełnieniem dwóch poprzednich prac. Przedstawia ona protokoły pozwalające przeprowadzić zarówno eksperymenty związane z omawianymi trawieniami DNA, jak i dogłębną analizę bioinformatyczną uzyskanych danych. Jej częścią jest nie tylko kod informatyczny, ale też pakiet obliczeniowy, który pozwala w relatywnie prosty i powtarzalny sposób przeprowadzić analizę MACC.

Cook, A.\*, Mieczkowski, J.\*, Tolstorukov, MY, Single-Assay Profiling of Nucleosome Occupancy and Chromatin Accessibility, *Current Protocols in Molecular Biology.*, oct 2:120:21.34-21.34.18, 2017.

Pozostały dorobek naukowy dr nauk biologicznych Jakuba Mieczkowskiego jest równie wysokiej próby, habilitant gromadził duży dorobek naukowy już przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora. Zgromadzony dorobek jest bardzo wartościowy, od samego początku swojej pracy naukowej dr Mieczkowski zogniskowany był na zagadnieniach związanych z mechanizmami epigenetycznymi ze szczególnym naciskiem na zastosowanie metod bioinformatycznych. Prace wielokrotnie mają charakter odkryć o istotnej wartości poznawczej. Habilitant może pochwalić się szerokim doświadczeniem we współpracy międzynarodowej z takimi jednostkami jak: Harvard Medical School (Boston, USA), Instituto Gulbenkian de Ciéncia (Oeiras, Portugalia), Boston Children's Hospital, Broad Institute of MIT (Boston, USA), University of Southern California (Los Angeles, USA), IRCCS Neuromed (Pozzilli, Włochy), Sapienza University, Institute of Nanotechnology (Rzym, Włochy), University of Cambridge (Cambridge, Anglia), Institute of Molecular Health Sciences (Zurich, Szwajcaria).

#### **Podsumowanie opinii**

Stwierdzam, że cykl prac wskazanych przez dr nauk biologicznych Jakuba Mieczkowskiego jako osiągnięcie naukowe będące podstawą wniosku, jak i Jego cały pozostały dorobek naukowy uważam, że spełnia wymogi ustawy „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” stawiane kandydatom w postępowaniu habilitacyjnym. W związku z powyższym wnoszę do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o nadanie doktorowi nauk biologicznych Jakubowi Karolowi Mieczkowskiemu stopnia naukowego doktora habilitowanego.

Szczecin, dnia 25.01.2021

*Z wyrazami szacunku*

**KIEROWNIK**  
Zakładu Genetyki Sądowej  
*Andrzej Ossowski*  
dr hab. n. med. Andrzej Ossowski