UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU
KATEDRA I ZAKŁAD HISTOLOGII I EMBRIOLOGII

Dr hab. Witold Szaflarski, prof. UM
Collegium Anatomicum, ul. H. Święcickiego 6, 60-781 Poznań
e-mail: witold.szaflarski@gmail.com; phone: +48 602 311 066

30 sierpnia 2023 r.

RECENZJA MANUSKRYPTU PRACY DOKTORSKIEJ
PANI MAGISTER MARLENY KATARZYNY CICHOCKIEJ

pt.: „Nowe funkcje białka hnRNP UL1 w komórkach ludzkich"

Pani magister Marlena Katarzyna Cichocka wykonywała swoja pracę doktorską pod kierunkiem pani profesor Katarzyny Doroty Raczyńskiej w Zakładzie Ekspresji Genów Wydziału Biologii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. Badania do przedstawionego doktoratu finansowane były w ramach kilku projektów badawczych, w tym grantu PRELUDIUM Narodowego Centrum Nauki Grant NCN PRELUDIUM, nr UMO-2020/37/N/NZ1/0185, pt. „Funkcja U7 snRNA, FUS i hnRNP UL1 w jąderku komórek ludzkich w powiązaniu z chorobą ALS", którego doktorantka była kierownikiem, a który bezpośrednio wiąże się z tematyką jej pracy doktorskiej. Ponadto doktorantka uczestniczyła w realizacji innych grantów jako wykonawca projektu, np. grant NCN OPUS, nr UMO-2015/19/B/NZ1/00233, pt. „Diverse functions of U7 snRNP during the cell cycle", którego kierownikiem była pani prof. Katarzyna Dorota Raczyńska, jednocześnie promotor przedstawionej do recenzji pracy doktorskiej. Ponadto doktorantka uzyskała szereg stypendiów naukowych.

Przewód doktorski jest realizowany w ramach monografii, zatem w tzw. „starym trybie". Jednak w ramach przedstawionej monografii doktorantka opublikowała trzy publikacje:

- Cichocka M., Karlik A., Plewka P., Gawade K., Stępień A., Świergiel P., Gadgil A., Raczyńska KD., The Novel Role of hnRNP UL1 in Human Cell Nucleoli, ***International Journal of Biological Sciences***, 2022, 18(13): 4809-4823. doi: 10.7150/ijbs.75084
- Cichocka M., Raczynska KD., Regulowana ekspresja genów histonowych z udziałem U7 snRNP, ***Na pograniczu chemii i biologii***, 2019, 38:131-154

- Brzek A., Cichocka M., Dolata J., Juzwa W., Schümperli D., Raczynska KD., Positive cofactor 4 (PC4) contributes to the regulation of replication-dependent canonical histone gene expression, ***BMC Molecular Biology***, 2018, 19(9):1

Powyższe trzy publikacje obejmują znaczną część badań przeprowadzonych podczas realizacji przewodu doktorskiego i znacznie wzbogacają merytorycznie przedstawioną do recenzji pracę doktorską.

Praca doktorska pani Marleny Cichockiej tematycznie dotyczyła badań nad białkiem hnRNP1 UL1. Białko to bierze udział w transkrypcji, pełniąc głównie rolę negatywnego regulatora, hamującego ekspresję określonych genów. Ponadto bierze ono udział w *splicingu* i odpowiedzi komórkowej na uszkodzenie DNA. Wyniki grupy badawczej pani prof. Katarzyny Doroty Raczyńskiej po raz pierwszy wykazały, że hnRNP UL1 przenika również do jąderek w komórkach ludzkich. Głównym tematem tej rozprawy było poznanie funkcji hnRNPUL1 właśnie w jąderkach. Dodatkowo doktorantka podjęła próbę opisania interakcji pomiędzy hnRNP UL1, FUS i U7 snRNP oraz określenia roli białka hnRNP UL1 w hamowaniu ekspresji białek histonowych poza fazą S cyklu komórkowego.

Na podstawie przeprowadzonych doświadczeń doktorantka wykazała, że białko hnRNP UL1 stymuluje transkrypcję genów rRNA w jąderkach w komórkach ludzkich, nie bierze jednak udziału w kolejnych etapach biogenezy rybosomów. Dalsze eksperymenty z użyciem odczynników genotoksycznych CPT i ETO wykazały, że komórki z wyciszeniem białka hnRNP UL1 są bardziej wrażliwe na uszkodzenia DNA. Ponadto pani Marlena Cichocka wykazała, że hnRNP UL1 oddziałuje z białkami szlaków naprawy uszkodzeń rDNA, takimi jak γH2A.X, RPA32, XRCC1 i Chk1, potwierdzając jego udział w tych procesach.

Wyniki kolejnych eksperymentów wykazały, że białko hnRNP UL1 najsilniej oddziałuje z białkiem FUS poza fazą S cyklu komórkowego. Co ciekawe, zarówno FUS, jak i hnRNP UL1 silniej wiążą snRNA U7 przy braku innego białka, co wskazuje, że te dwa białka mogą konkurować o dostępność snRNA U7. Doktorantka wykazała również, że poziom fosforylacji białka hnRNP UL1 zmienia się podczas faz cyklu komórkowego, co sugeruje, że modyfikacja ta może regulować zmienną interakcję hnRNP UL1 z białkiem FUS; takiej roli nie pełnią metylacje argininy. Następnie wykazała, że hnRNP UL1 nie odgrywa roli inhibitora ekspresji genów histonów w fazach G1 i G2 cyklu komórkowego, ale wydaje się być inhibitorem ekspresji tych genów w fazie S.

Podsumowując, w trakcie realizacji badań w przewodzie doktorskim, pani magister Marlena Katarzyna Cichocka potwierdziła eksperymentalnie wiele hipotez dotyczących procesów zachodzących w jąderkach z udziałem rRNA i białek.

Z uznaniem należy też spojrzeć na wykorzystanie przez doktorantkę szerokiego wachlarzu technik z zakresu biologii komórki i biologii molekularnej, dzięki czemu cała praca doktorska jest na bardzo dobrym poziomie zarówno merytorycznym jak i technicznym.

Moim zdaniem dorobek naukowy pani magister Marleny Katarzyny Cichockiej przedstawiony w jej pracy doktorskiej jest wystarczający do ubiegania się o uzyskanie stopnia naukowego doktora. Praca doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017 r. poz. 1789).

Wnioskuję zatem do władz uniwersyteckich o przejście do kolejnych etapów w przewodzie doktorskim pani magister Marleny Katarzyny Cichockiej.

Z poważaniem,

Witold Szaflarski

(Witold Szaflarski)