



UNIwersytet
Warszawski

Wydział Biologii
Instytut Mikrobiologii
Zakład Genetyki Bakterii
prof. dr hab. Dariusz Bartosik



Warszawa, 31.01.2021

Opinia na temat osiągnięcia naukowego pt. „Zastosowanie genomiki epidemiologicznej do postępu w zrozumieniu ewolucyjnego znaczenia horyzontalnego transferu genów u bakterii”, aktywności naukowej oraz działalności organizacyjnej i dydaktycznej dr. Rafała Jerzego Mostowego, zatrudnionego w Małopolskim Centrum Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, w związku z postępowaniem w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki biologiczne.

Podstawą do przygotowania opinii była dokumentacja dostarczona przez prof. dr hab. Andrzeja Kozika, Przewodniczącego Rady Dyscypliny Nauki biologiczne Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Dokumentacja zawierała wymagane załączniki, w tym autoreferat Habilitanta oraz wykaz opublikowanych prac i informacje o jego działalności naukowej, dydaktycznej i organizacyjnej. Wniosek zawierał artykuły stanowiące wskazane osiągnięcie naukowe (wraz z oświadczeniami współautorów), a także informacje na temat innych prac opublikowanych przez Habilitanta.

Sylwetka Kandydata

Pan Rafał Jerzy Mostowy ukończył studia magisterskie z zakresu fizyki w Danii, na Uniwersytecie Kopenhaskim. W 2007 roku, po uzyskaniu tytułu magistra, rozpoczął studia doktoranckie w Instytucie Biologii Integratywnej Politechniki w Zurychu (Szwajcaria). Pod kierunkiem prof. Sebastiana Bonhoeffera pracował wówczas nad wykorzystaniem modeli matematycznych w badaniu koewolucji antagonistycznej w układach pasożyt-gospodarz. Po obronie rozprawy doktorskiej, w 2011 roku, dr Rafał J. Mostowy uzyskał 12-miesięczny grant podoktorski, przyznany przez *Swiss National Science Foundation*. W tym okresie, we współpracy z prof. Christophem Fraserem, rozpoczął badania, tym razem w oparciu o dostępne dane biologiczne, nad rolą rekombinacji homologicznej w koewolucji komórek *Streptococcus pneumoniae* z układem odpornościowym człowieka. Z perspektywy czasu widać, że był to punkt zwrotny w karierze naukowej Habilitanta, bowiem ten wątek badawczy kontynuował i rozwijał pracując przez kilka kolejnych lat na Wydziale Epidemiologii Chorób Zakaźnych w *Imperial College London* w Wielkiej Brytanii, zdobywając fundusze w ramach grantów *Marie Skłodowska-Curie Intra-European Fellowship* oraz *Imperial College Research Fellowship*. W 2018 roku dr Rafał J. Mostowy został zatrudniony na Uniwersytecie Oksfordzkim, jednak w następnym roku powrócił do Polski, gdzie jako beneficjent grantu programu NAWA stworzył własną grupę Genomiki Mikrobów w Małopolskim Centrum Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, gdzie pracuje do dziś.

Ocena osiągnięcia

Przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe dr. Rafała J. Mostowego, pt. „Zastosowanie genomiki epidemiologicznej do postępu w zrozumieniu ewolucyjnego znaczenia horyzontalnego transferu genów u bakterii”, zostało przedstawione w formie cyklu siedmiu artykułów naukowych (w tym 6 prac badawczych) opublikowanych w latach 2016-2020 – wszystkie powstały jako efekt staży naukowych w *Imperial College London* i na Uniwersytecie w Oksfordzie. Prace te ukazały się w uznanych czasopismach z listy *Journal Citation Reports*, tj.: *PLoS Genetics* (2016), *PLoS Biology* (2016), *Molecular Biology & Evolution* (2017a, 2017b), *Trends in Microbiology* (2018), *ISME Journal* (2020), *Science Advances* (2020), o wysokim sumarycznym współczynniku oddziaływania (IF) –77,475.

Artykuły te są powiązane tematycznie, a ich myślą przewodnią jest określenie ewolucyjnej roli zjawiska horyzontalnego transferu genów (HGT) u bakterii, głównie na modelu *Streptococcus pneumoniae*. Zjawisko HGT powszechnie uważane jest za „siłę napędową” zmienności i ewolucji bakterii. Dostęp do bardzo obszernych zbiorów danych genomowych pozwala na przeprowadzenie dogłębnych analiz z zakresu genomiki porównawczej, które najpełniej ilustrują zakres transferu DNA, a także pozwalają lepiej poznać specyfikę i znaczenie tego zjawiska. Analizy takie, zwłaszcza gdy prowadzone na modelu wysoce spokrewnionych mikroorganizmów, pozwalają również spojrzeć na HGT z innej perspektywy – przez pryzmat całych populacji bakterii. Dzięki temu możliwe jest wskazanie i zdefiniowanie zdarzeń rekombinacyjnych towarzyszących HGT, które odegrały szczególną rolę w historii ewolucyjnej danego taksonu. Badania takie stanowią jednak duże wyzwanie od strony metodycznej, bowiem często wymagają opracowania nowych bądź dostosowania i optymalizacji dostępnych narzędzi statystycznych i obliczeniowych, z których współczesna biologia coraz częściej korzysta.

Pierwszy cykl tematyczny przedstawionego osiągnięcia (*Mostowy et al. 2016. PLoS Genetics; Croucher et al. 2016. PLoS Biology*) dotyczy roli transformacji w przenoszeniu egzogenego DNA wśród pneumokoków. Wykorzystując odpowiednio skonstruowane modele matematyczne uzyskano predykcje dotyczące częstości i zakresu zmian, do których dochodziło w wyniku rekombinacji homologicznej w genomach *S. pneumoniae*, reprezentujących dwie odrębne subpopulacje tego gatunku. Badania te pozwoliły na identyfikację dwojakiego rodzaju zdarzeń zachodzących z różną częstością i intensywnością, nazwanych przez autorów mikro- i makro- rekombinacjami. Biorąc pod uwagę powszechność tych procesów, mogą one odgrywać istotną rolę w ewolucji pneumokoków. Szczególne znaczenie należy przypisać makrorekombinacjom, których efektem są bardziej rozległe zmiany w DNA, mogące prowadzić do dywersyfikacji gatunku. Druga opublikowana praca została oparta na ciekawej i oryginalnej hipotezie zakładającej, że proces transformacji, wbrew powszechnie przypisywanej roli, może być wykorzystywany przez bakterie do eliminacji z genomu wprowadzonego doń wcześniej egzogenego DNA. Przeprowadzone symulacje potwierdziły taką możliwość, co pozwala spojrzeć na proces transformacji i HGT z zupełnie innej perspektywy.

Drugi wątek tematyczny osiągnięcia jest równie interesujący, dotyczy bowiem zróżnicowania *loci* warunkujących syntezę bakteryjnych otoczek polisacharydowych w wybranych grupach bakterii.

Tematyce tej poświęcone są trzy prace – dwie o charakterze badawczym (*Mostowy et al. 2017a. Mol Biol Evol; Holt et al. 2020. ISME J*), a trzecia, opublikowana w prestiżowym periodyku *Trends in Microbiology* (*Mostowy i Holt, 2018*), stanowi przegląd stanu wiedzy na temat funkcji, struktury i podłoża genetycznego produkcji antygenów polisacharydowych, a także czynników wpływających na dużą różnorodność tych związków. Analizując model pneumokoków zaproponowano ciekawe podejście, zakładające spojrzenie na ewolucję tych mikroorganizmów przez pryzmat *loci cps* (ang. *capsular polysaccharide*). Przeprowadzając analizę tych *loci* u kilku tysięcy szczepów reprezentujących różne grupy serologiczne zaobserwowano, że geny te podlegają dynamicznym zmianom i ewoluują w szybszym tempie niż reszta genomu. Szczegółowa analiza rodzaju i zakresu wprowadzonych zmian genetycznych pozwoliła wnioskować o kluczowej roli HGT i rekombinacji w powstawaniu nowych serotypów. Wyniki tych badań przyniosły w efekcie głębszy wgląd w zmienność, ewolucję oraz ramy czasowe dywersyfikacji serotypów pneumokoków, co jest szczególnie istotne ze względu na fakt, iż polisacharydy są celem wywoływanej przez szczepionki odpowiedzi immunologicznej. Podobne badania przeprowadzono również na modelu bakterii z rzędu *Enterobacteriales*. Były to pierwsze tak szeroko zakrojone analizy genów zaangażowanych w produkcję polisacharydów, przeprowadzone w oparciu o sekwencje genomowe 27 tys. szczepów bakteryjnych. Uzyskane wyniki przyniosły informacje na temat dystrybucji analizowanych *loci* oraz predykcje na temat procesów ewolucyjnych wpływających na ich ukształtowanie w różnych grupach bakterii. Zaobserwowano jednocześnie możliwość transferu grup genów lub całych *loci* – również między bakteriami reprezentującymi różne rodzaje taksonomiczne. Ciekawe są również sugestie autorów na temat wpływu presji środowiska bytowania bakterii na utrzymanie niektórych *loci* w formie niezmięnionej w odległych filogenetycznie gospodarzach, w długiej, z ewolucyjnego punktu widzenia, perspektywie czasowej.

W innej pracy powstałej z udziałem Habilitanta (*Lehtinen et al. 2020. Science Advances*) wykorzystano pokaźny zbiór danych dotyczących nosicielstwa pneumokoków w azjatyckim obozie dla uchodźców. Zasadniczym celem tych badań było określenie głównych czynników determinujących częstość pojawiania się fenotypów oporności na antybiotyki u tych bakterii. Wyodrębniono główne linie ewolucyjne pneumokoków, a uzyskane dane na temat częstości zdarzeń HGT, średniego czasu trwania nosicielstwa bakterii oraz oporności antybiotykowej ujęto w spójnym modelu, wskazującym jedyną zależność – powiązanie czasu trwania nosicielstwa bakterii z częstością występowania fenotypów oporności. Zatem kluczową rolę w determinowaniu zmienności częstości antybiotykoodporności w badanej populacji bakterii odgrywa presja selekcyjna, a nie sam transfer genów, co jest ciekawą obserwacją.

Ostatnia z załączonych prac (*Mostowy et al. 2017b. Mol Biol Evol*) przynosi opis nowego algorytmu pozwalającego na detekcję zmian w genomach bakterii i wirusów, będących efektem zdarzeń rekombinacyjnych. Poszukiwanie coraz bardziej efektywnych metod obliczeniowych jest niezmiernie ważne ze względu na potrzebę przeprowadzania złożonych analiz z wykorzystaniem stale rosnących zbiorów danych genomowych. Opracowany algorytm został przetestowany zarówno w układach symulowanych jak i z wykorzystaniem danych rzeczywistych, a jego efektywność porównano z opracowanymi wcześniej alternatywnymi metodami. Zaproponowana w pracy metoda,

nazwana *fastGear*, wyróżniała się na korzyść w identyfikacji zamierzonych (ancestralnych) rekombinacji, genów o strukturze mozaikowej oraz miejsc w genomie o wzmożonej aktywności rekombinacyjnej.

Wszystkie prace włączone do ocenianego osiągnięcia są wieloautorskie. Habilitant odegrał jednak istotną bądź kluczową rolę w ich powstaniu, o czym można wnioskować na podstawie: załączonych oświadczeń, wyróżnionej pozycji Habilitanta wśród współautorów (w 4 pracach jest pierwszym autorem, w 2 ostatnim, w 2 pełni też rolę autora korespondującego), a także sprecyzowanych w Autoreferacie zrealizowanych zadań związanych z powstaniem i opublikowaniem poszczególnych prac, polegających m.in. na identyfikacji problemu naukowego, projektowaniu skryptów i analizach statystycznych, pisaniu pierwszych wersji manuskryptu, zdobyciu funduszy niezbędnych do wykonania badań. W mojej opinii uprawnia to Habilitanta do wskazania tych prac jako autorskiego osiągnięcia naukowego.

W Autoreferacie Habilitant przedstawił w przystępny sposób syntetyczny opis głównych wątków badawczych poruszanych w opublikowanych pracach oraz odpowiednio podsumował najważniejsze osiągnięcia. W opisie tym znajduję jednak sporo nieprecyzyjnych i niezręcznych sformułowań oraz kalk językowych. Jest to widoczne również w tytule osiągnięcia, który w mojej opinii wymaga przerehabilitacji. Nie umniejsza to mojej pozytywnej oceny samego osiągnięcia, jednak jako recenzent dostrzegam te niedociągnięcia i czuję się w obowiązku, aby o nich wspomnieć.

Wszyscy oczekujemy, aby dynamicznemu rozwojowi genomiki towarzyszył równie intensywny postęp w opracowywaniu metod matematycznych, statystycznych i obliczeniowych, pozwalających na przeprowadzenie dogłębnych analiz obszernych zbiorów danych genomowych oraz dokonanie syntezy uzyskanych w efekcie wyników. Jednak sam informatyczny warsztat badawczy, nawet tak znakomity jakim dysponuje dr Rafał J. Mostowy, nie znaczy zbyt wiele, jeśli nie posłuży do rozwiązania ważkich problemów naukowych. Postawienie odpowiednio nośnych i celnych pytań oraz znalezienie niekiedy krętej i niełatwej drogi prowadzącej do znalezienia na nie odpowiedzi cechuje jedynie w pełni dojrzałego badacza, jakim niewątpliwie jest Habilitant. W mojej opinii, wyniki badań przedstawione w ocenianym osiągnięciu, zarówno od strony metodycznej jak i merytorycznej, wnoszą elementy nowości naukowej do ogólnej wiedzy na temat HGT, ewolucyjnego znaczenia tego zjawiska dla grupy bakterii patogennych z rodzaju *Streptococcus*, a także zakresu i częstości zdarzeń rekombinacyjnych, które temu zjawisku nieodłącznie towarzyszą. Uważam, że przedstawione osiągnięcie może stanowić podstawę do przyznania stopnia doktora habilitowanego.

Ocena innej aktywności naukowej

Dotychczasowa aktywność naukowa dr. Rafała J. Mostowego obejmuje współautorstwo 18 recenzowanych prac naukowych opublikowanych w czasopiśmie z listy JCR, a także prezentację

wyników w formie licznych wykładów (28) i doniesień konferencyjnych (7). Oprócz artykułów stanowiących oceniane osiągnięcie, Habilitant opublikował 11 prac, z których 7 jest pokłosiem rozprawy doktorskiej, a pozostałe 4 powstały jako efekt współpracy nawiązanej z innymi grupami badawczymi. Podana we Wniosku łączna wartość współczynnika IF czasopism, w których opublikowano wszystkie prace Habilitanta, wynosi 148,4, sumaryczna punktacja MNiSW = 2650, indeks Hirscha ma wartość 10, a całkowita liczba cytacji wynosi 311 (wg Web of Science). Są to wartości w pełni zadowalające, świadczące również o dużym zainteresowaniu innych badaczy wynikami opublikowanych badań.

W badaniach prowadzonych w czasie doktoratu Habilitant wykorzystał umiejętność modelowania matematycznego, aby na modelu układów pasożytniczych określić znaczenie rozmnażania płciowego i rekombinacji w koewolucji antagonistycznej. Wykorzystując odpowiednie modele zaproponował m.in. warunki, w których rekombinacja w genomie gospodarza może wywierać korzystny i stabilny ewolucyjny efekt podczas współwystępowania z wieloma pasożytami. Drugi wątek tematyczny dotyczył modelu wirusa HIV oraz przewidywania zdarzeń rekombinacyjnych przyspieszających „ucieczkę” wirusa przed układem odpornościowym gospodarza.

Pozostałe prace opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora (4), które nie weszły w skład osiągnięcia habilitacyjnego, są wynikiem projektów kierowanych przez innych badaczy. W tym przypadku rola Habilitanta zwykle ograniczała się do analizy danych i odpowiedniej interpretacji uzyskanych wyników. Zatem główne osiągnięcia z okresu po doktoracie (2011-2021) są tożsame z przedstawionym osiągnięciem habilitacyjnym.

Nie ulega wątpliwości, że kluczową rolę w ukształtowaniu sylwetki naukowej Habilitanta i rozwoju jego zainteresowań odegrał długoletni pobyt za granicą – staże w różnych jednostkach naukowych Szwajcarii i Wielkiej Brytanii, a także nawiązane wówczas znajomości i liczne współprace z badaczami z Wielkiej Brytanii, Francji, Australii, Finlandii i Włoch, które są nadal kontynuowane. Habilitant w swojej karierze naukowej wykazywał się zatem istotną aktywnością naukową w więcej niż jednej uczelni, co jest jednym z wymagań ustawowych stawianych kandydatom do stopnia doktora habilitowanego. Należy również zauważyć, że praktycznie od samego początku swojej aktywności naukowej Habilitant zdobywał prestiżowe stypendia, a po powrocie do Polski (2019) rozpoczął realizację dwóch projektów finansowanych przez EMBO (EMBO Instalation Grant) i Narodową Agencję Wymiany Akademickiej (Grant Polskie Powroty).

Dr. Rafał J. Mostowy, dzięki zdobytej wiedzy eksperckiej oraz dużej aktywności, jest osobą coraz bardziej rozpoznawaną w krajowym i międzynarodowym środowisku naukowym, o czym świadczą m.in. liczne zaproszenia do wygłoszenia wykładów dla różnych gremiów, udział w międzynarodowym konsorcjum sekwencjonowania genomów pneumokoków (*Global Pneumococcal Sequencing Concorcium*), a także liczne prośby o recenzowanie prac naukowych nadesłanych do redakcji różnych czasopism. Habilitant nakreślił w Autoreferacie swoje plany badawcze, co przekonuje, że ma w pełni skryształizowaną wizję kierunków dalszego rozwoju naukowego.

Podsumowując, pozytywnie oceniam aktywność naukową Habilitanta. Jest on doświadczonym badaczem, publikującym regularnie wyniki badań, prowadzącym ponadto szeroko zakrojoną współpracę naukową oraz zdobywającym środki na realizację własnych pomysłów badawczych w ramach krajowych i międzynarodowych konkursów grantowych. Uważam, że spełnia on pod tym względem oczekiwania wobec kandydatów ubiegających się o stopień doktora habilitowanego.

Ocena działalności dydaktycznej i organizacyjnej

Mimo iż dr Rafał J. Mostowy nie był dotychczas zatrudniony na stanowiskach wymagających zaangażowania w dydaktykę, pracował jednak na uczelniach, które dają ogromne możliwości w tym zakresie. Podzielenie się swoją wiedzą ze studentami oraz przedstawienie im zagadnień związanych z genomiką, biologią populacyjną czy epidemiologią z innej perspektywy, poprzez pryzmat badań interdyscyplinarnych, analizy danych i modelowania matematycznego, byłoby bardzo wartościową inicjatywą. Dr. Rafał J. Mostowy skorzystał z takiej możliwości, bowiem zarówno na Politechnice w Zurychu jak i w Imperial College London, zaangażował się w organizację i prowadzenie zajęć kursowych dla studentów studiów magisterskich (2011, 3013), prowadził także kursy z zakresu epidemiologii dla pracowników publicznej służby zdrowia w Imperial College London, w latach 2013-2016. O talencie dydaktycznym Habilitanta i umiejętności przekazywania niekiedy trudnych treści w przystępny sposób przekonują m.in. sukcesy jakie odniósł w konkursie FameLab w 2015 r. Na pewno z korzyścią dla studentów byłoby również poprowadzenie podobnych zajęć lub wykładów na Uniwersytecie Jagiellońskim – nie znajduję jednak w Autoreferacie wzmianki o takich planach. Habilitant sprawował również opiekę naukową nad jedną pracą dyplomową (*Imperial College London*), a obecnie kieruje badaniami dwójga studentów, realizowanymi w ramach studiów doktorskich i magisterskich (UJ). Dr. Rafał J. Mostowy angażował się również w działania popularyzujące w naukę – m.in. prowadził zajęcia z uczniami w wieku licealnym w Wielkiej Brytanii, brał czynny udział w festiwalu nauki *Imperial Festival*, był także autorem artykułów popularnonaukowych oraz wyrażał swoje opinie na tematy naukowe dla ogólnopolskich serwisów informacyjnych.

Omawiając działalność organizacyjną dr Rafała J. Mostowego, z pewnością należy podkreślić jego rolę w powstaniu *Fundacji Polonium*, której celem jest zacieśnianie kontaktów między polskimi naukowcami pracującymi w zagranicznych jednostkach naukowych. Habilitant, początkowo jako członek Zarządu, następnie członek Rady, a obecnie przewodniczący tej Fundacji, aktywnie uczestniczył w jej pracach, organizując np. konferencję dla polskich badaczy w Cambridge oraz kierując, w latach 2016-2019, badaniem społecznym dotyczącym polskiej diaspory naukowej (efektem tych badań jest opublikowany raport pt. „*Niedostrzeżeni: Polska diaspora naukowa jako źródło kapitału społecznego*”). Jest to w mojej opinii bardzo cenna inicjatywa stwarzająca platformę do wymiany myśli i opinii badaczy pracujących w różnych krajach, a także konsolidująca środowisko naukowe. Do aktywności organizacyjnej należy również zaliczyć udział Habilitanta w organizacji zajęć kursowych w *Imperial College London*, a także utworzenie własnej grupy badawczej Genomiki

Mikrobów w Małopolskim Centrum Biotechnologii UJ, co powinno stanowić podstawę dalszych sukcesów naukowych Habilitanta.

Podsumowując, w mojej opinii Habilitant wykazywał inicjatywę i aktywność dydaktyczną, popularyzatorską i organizacyjną w zakresie spełniającym oczekiwania i wymogi stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego.

Podsumowanie i wniosek końcowy

Oceniane osiągnięcie wnosi elementy nowości warsztatowo-naukowej do ogólnej wiedzy na temat roli zjawiska horyzontalnego transferu genów w determinowaniu zmienności i w ewolucji bakterii patogennych z rodzaju *Streptococcus*. Wyniki tych badań mają jednak znacznie szersze, ogólnobiologiczne implikacje. Lektura opublikowanych prac przekonuje mnie, że Habilitant jest dojrzałym badaczem, potrafiącym dostrzec i odpowiednio sformułować problem badawczy, zaproponować koncepcję badań, opracować metodykę badawczą, wyciągnąć uprawnione wnioski oraz wprowadzić uzyskane wyniki do międzynarodowego obiegu literatury naukowej. Uważam, że całokształt osiągnięć naukowych, dydaktycznych, popularyzatorskich i organizacyjnych Kandydata może stanowić podstawę do nadania mu stopnia naukowego doktora habilitowanego.

Przedstawiam wniosek Radzie Dyscypliny Nauki Biologiczne Uniwersytetu Jagiellońskiego o nadanie dr. Rafałowi J. Mostowemu stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki biologiczne.

