

dr hab. Barbara Uszczyńska-Ratajczak
Zakład Biologii Obliczeniowej Niekodującego RNA
Instytut Chemii Bioorganicznej
Polskiej Akademii Nauk
Noskowskiego 12/14
61-704 Poznań

Poznań 30.12.2023

Ocena osiągnięć Pana doktora Guillem Ylla Bou w związku z postępowaniem w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauki ścisłe i przyrodnicze w dyscyplinie nauki biologiczne

Sylwetka i aktywność naukowa Kandydata

Dr Guillem Ylla Bou ukończył studia na Uniwersytecie w Vic w Hiszpanii, zdobywając stopnie licencjata i magistra w dziedzinie biotechnologii oraz analizy danych omicznych w latach 2012 oraz 2014. W ramach studiów Habilitant odbył także dwa staże za granicą. Pierwszy trzymiesięczny staż miał miejsce w Pekinie (Chiny) na Beijing Language and Culture University. Natomiast drugi, półroczny staż odbył się na Dalian University of Foreign Languages w prowincji Liaoning w Chinach. W roku 2018 Guillem Ylla Bou otrzymał stopień doktora w dziedzinie biomedycyny nadany przez Instytut Biologii Ewolucyjnej na Uniwersytecie Pompeu Fabra w Barcelonie za pracę pt. „*Comparative transcriptomics of hemimetabolan and holometabolan metamorphosis*”. Po uzyskaniu stopnia doktora dr Guillem Ylla Bou odbył dwa staże podoktorskie, pierwszy z dziedziny bioinformatyki na University of Florida, a drugi na Harvard University w zakresie genomiki i ewolucji owadów. Od 2022 dr Guillem Ylla Bou kieruje Pracownią Bioinformatyki i Biologii Genomu na Uniwersytecie Jagiellońskim w Krakowie.

Na dzień przygotowania wniosku dorobek dr Ylla Bou liczy 18 publikacji (w tym dwie prace przeglądowe/rozdziały) w renomowanych czasopismach z Impact Factor (IF). Sumaryczny IF wszystkich prac wynosi 113. Według bazy Google Scholar prace dr Ylla Bou były cytowane 399 razy w tym 386 wyłączając autocytowania (według Web of Science liczby te wynoszą 274 cytowań oraz 244 bez autocytowań). Dorobek Habilitanta stanowią prace opublikowane głównie po roku 2020, które dopiero

zaczynają generować swój wkład w rozwój genomiki oraz badań nad owadami i ich ewolucją. Na dzień przygotowania recenzji liczba cytowań wg. Google Scholar wynosiła 486. Jest to imponujący wynik, biorąc pod uwagę niszowy charakter prowadzonych badań.

Aktywność naukowa Habilitanta poparta jest udziałem w licznych konferencjach, głównie o znaczeniu międzynarodowym, co pozwoliło na przedstawienie wyników prowadzonych badań szerszej społeczności naukowej. Dr Ylla Bou wygłosił 12 prelekcji, obejmujących 7 wystąpień konferencyjnych oraz 5 wykładów na zaproszenie. Co ważne, Habilitant zachęca do aktywności naukowej także członków swojej grupy badawczej, umożliwiając prezentację wyników na tematycznych konferencjach oraz kongresach. Osiągnięcia naukowe Habilitanta zostały docenione przez międzynarodowe gremium – Federację Europejskich Towarzystw Biochemicznych (FEBS), które przyznało dr Ylla Bou nagrodę Excellence FEBS. Jest to prestiżowe wyróżnienie, mające na celu wsparcie liderów grup badawczych na początku ich kariery naukowej i prowadzących projekty badawcze w dziedzinie nauk przyrodniczych na poziomie molekularnym. Nagroda ta została przyznana po złożeniu wniosku habilitacyjnego, ale jest kluczowym osiągnięciem, więc jako Recenzentce nie wypadało mi go pominąć.

Wymienione powyżej aktywności pozwalają stwierdzić, iż dr Guillem Ylla Bou wykazuje się umiejętnościami oraz doświadczeniem niezbędnym do samodzielnego prowadzenia badań. Habilitant posiada także umiejętność pozyskiwania funduszy na badania oraz prowadzi intensywną współpracę z naukowcami z innych ośrodków naukowych, w szczególności tych o znaczeniu międzynarodowym. Ponadto tematyka badawcza, którą podejmuje Habilitant dotyczy istotnego zagadnienia naukowego i ma dużą wartość dla badań z zakresu genomiki, transkryptomiki oraz bioinformatyki.

Ocena osiągnięcia naukowego stanowiącego podstawę habilitacji

Na osiągnięcie naukowe dr Guilliema Ylla Bou pt. *„Podejścia omiczne rzucające światło na ewolucję i rozwój zwierząt”* składa się sześć spójnych tematycznie prac w ujęciu omicznym, które obejmują badania z zakresu genomiki, transkryptomiki i epigenetyki owadów. We wszystkich sześciu pracach Habilitant jest pierwszym lub korespondencyjnym autorem, potwierdzając tym samym swój wiodący wkład w powstanie tych prac. Prace te w większości opublikowane zostały w prestiżowych czasopismach z listy JCR i posiadają wysoki IF: *PNAS* (IF 12,78) czy *Bioinformatics* (IF 6,93). Sam autoreferat jest również bardzo dobrze przygotowanym podsumowaniem istniejącej wiedzy na omawiany temat. Zawarcie aspektu historycznego w opisie rozwoju genetyki oraz zmian w sposobie pojmowania ewolucji i rozwoju zwierząt pokazuje dojrzałość naukową Habilitanta. Ponadto autoreferat niezwykle trafnie ukazuje złożoność i wielowymiarowość prowadzonych przez dr Ylla Bou badań, uzasadniając tym samym ich interdyscyplinarny charakter.

W przeciwieństwie do pierwotnych założeń, genomy eukariontów nie są prostymi, dobrze uporządkowanymi substratami dla procesu transkrypcji genów. Jak obecnie wiadomo, produkują one szeroką gamę różnych typów RNA, obejmujących długie cząsteczki kodujące białka – mRNA oraz różne klasy niekodujących cząsteczek RNA (krótkich i długich), które nie mają zdolności wytwarzania białka. Bardzo często też geny o różnych biotypach nakładają się na siebie w genomie lub przeplatają ze sobą na obu niciach, niekiedy oddziałując na siebie wzajemnie. Gdyby różne rodzaje RNA można oznaczyć kolorami (Ponting et al. *Cell* 2009), każdy genom emitowałby odpowiednią paletę barw, zależnie od rodzaju komórki, panujących warunków czy stadium rozwoju. Jednym z najważniejszych wyzwań współczesnej biologii jest zlokalizowanie rejonów produkujących cząsteczki RNA w genomie, zrozumienie, w jaki sposób i kiedy są one produkowane, oraz które z tych rejonów są przekazywane do innych genomów na drodze ewolucji. Pomimo dwóch dekad intensywnych badań, wciąż nie jesteśmy w stanie udzielić odpowiedzi na powyższe pytania dla blisko 97% genów w genomie człowieka. Luka w wiedzy na temat form interpretacji informacji genomowej, które prowadzą do wytworzenia nawet skrajnie różnych fenotypów jest przedmiotem aktywności naukowej dr Guillemy Ylla Bou. Habilitant wykorzystuje w swoich badaniach przeobrażenie owadów jako model do badania ewolucji i regulacji sieci ekspresji genów.

W badaniach stanowiących przedmiot osiągnięcia naukowego dr Ylla Bou podjął się analizy następujących zagadnień na czterech różnych poziomach: genomu, mRNA, ncRNA oraz tworzenia narzędzi bioinformatycznych. Zagadnienia badawcze obejmują:

1. Sekwencjonowanie, składanie oraz adnotację genomów świerszcza śródziemnomorskiego (1,66 Gb) oraz świerszcza hawajskiego (1,6Gb), wraz z analizą porównawczą 14 genomów innych owadów (**Genom**).
2. Morfogenezę dorosłych stadiów rozwojowych owadów, indukowaną obniżeniem ekspresji czynnika E93 w zarodku (**mRNA**).
3. Identyfikację oraz funkcjonalną charakterystykę krótkich niekodujących RNA w genomach owadów (**ncRNA, narzędzie bioinformatyczne**).
4. Analizę mechanizmów determinujących zdolność reprodukcyjną muszki owocówki (**mRNA**).

Wszystkie z powyższych zagadnień są niezwykle ambitne i znaczące dla zrozumienia form interpretacji informacji genomowej. **Uważam także, że przedstawione osiągnięcie naukowe pokazuje genomikę w najbardziej skomplikowanym ujęciu, gdzie ta sama informacja zakodowana w jednym genomie odtwarzana jest w sposób determinujący skrajnie różne fenotypy, jakie pojawiają się w rozwoju owadów holometabolicznych, czy neometabolicznych, przechodzących zupełnie przeobrażenie.** Chociaż obecnie jesteśmy świadkami rewolucji genomowej – jednego z ważniejszych

wydarzeń w historii ludzkości, większość postępów naukowych i technologicznych związana jest bezpośrednio z badaniami genomu człowieka lub myszy. Dostępność narzędzi oraz ich zastosowanie dla organizmów innych niż modelowe, wciąż są niezwykle utrudnione ze względu na mocno ograniczony stan wiedzy, dotyczący chociażby znajomości sekwencji badanego genomu, czy samej lokalizacji genów w genomie. Pełne zrozumienie regulacji i ewolucji genomów wymaga prowadzenia badań na różnych poziomach złożoności organizmów, zwłaszcza poniżej gromady ssaków.

Wśród uzyskanych wyników za kluczowe uważam:

1. Sekwencjonowanie i adnotację genomów świerszczy (śródziemnomorskiego i hawajskiego) wraz z przeprowadzeniem porównawczej analizy genomicznej, pokazującej wpływ aktywności różnych elementów transpozycyjnych (TE) na rozwój genomów. Interesujący jest także nowo odkryty związek pomiędzy metylacją DNA, a zwiększoną zachowawczością ewolucyjną genów, które jej ulegają.
2. Analizę wpływu zmian ekspresji genu E93 na proces kształtowania się metamorfozy owadów. Obniżenie ekspresji genu E93 prowadzi do istotnych zmian ekspresji genów we wczesnym zarodku, przy czym wiele z tych genów zaangażowanych jest bezpośrednio w procesy rozwojowe. Analiza ekspresji genu E93 wskazuje na wysoką aktywność tego genu w genomach owadów nieprzechodzących przemiany (hemimetaboly), przy czym dla owadów u których przemiana zachodzi (holometaboly) poziom ekspresji genu E93 był niski. Odkrycie to było podstawą do sformułowania hipotezy, iż redukcja ekspresji genu E93 przyczyniła się do rozwoju larwalnego gatunków hemimetabolicznych, a tym samym do pojawienia się holometabolii.
3. Identyfikację i analizę ekspresji piRNA (Piwi-interacting RNA) w genomie karaczana prusaka (*Blattella germanica*) dla 11 stadiów rozwojowych, począwszy od niezapłodnionego jaja, aż do nimf i dorosłych samic. Otrzymane wyniki potwierdzają istnienie dwóch mechanizmów odpowiedzialnych za powstawanie cząsteczek piRNA, głównego oraz wtórnego szlaku ich reamplifikacji („ping-pong”). Co więcej, analiza profilu ekspresji zidentyfikowanych piRNA wskazuje, iż piRNA produkowane w ramach wtórnego szlaku ulegają aktywacji głównie we wczesnych stadiach rozwojowych. Ekspresja wielu cząsteczek piRNA jest wysoce specyficzna dla konkretnych stadiów rozwojowych, potwierdzając zaangażowanie piRNA w kontrolę tych procesów. Jednocześnie otrzymane wyniki wskazują, iż piRNA mogą pełnić w komórce szerszy zakres funkcji, niż wcześniej sądzono.
4. Analizę procesu generowania siRNA oraz wpływ tych cząsteczek na wydajność procesu interferencji RNA. Analiza mechanizmu produkcji siRNA ma szersze zastosowanie w kontekście

technik edycji genomu, a otrzymane konkluzje mogą być wykorzystane w projektowaniu eksperymentów z zakresu interferencji RNA dla dowolnego genomu.

5. Opracowanie oprogramowania MirCure do identyfikacji i walidacji *in silico* cząsteczek miRNA. MirCure wykrywa cząsteczki miRNA w genomie oraz ocenia szereg ich specyficznych cech na podstawie danych dotyczących ekspresji genów, biogenezy i zachowawczości ewolucyjnej, generując tym samym wartość numeryczną (ang. *score*), która pozwala ocenić jakość danego miRNA. Co ważne, proponowane narzędzie bioinformatyczne może zostać użyte także do weryfikacji istniejących katalogów miRNA w celu poprawy ich jakości.
6. W kontekście analizy procesów rozwoju organizmów wysoko oceniam także badania zdolności reprodukcyjnej u muszki owocówki, która formuje się w fazie larwalnej na etapie tworzenia jajników. Badania te obejmują porównanie aktywności genów pomiędzy komórkami rozrodczymi i somatycznymi w trzech punktach czasowych. Wyniki badań przedstawione w pracy pokazują, że geny ulegające ekspresji w komórkach somatycznych aktywują się głównie w późnych etapach morfogenezy jajnika i obejmują wiele szlaków sygnalizacyjnych, regulujących jego rozwój. Natomiast geny w linii zarodkowej aktywują się głównie na wczesnych etapach formowania się jajnika i są to głównie geny odpowiedzialne za podziały komórkowe oraz naprawę DNA.

Podsumowując, przedstawione osiągnięcie naukowe stanowi nie tylko oryginalne, ale także wszechstronne rozwiązanie problemu badawczego, jakim jest analiza ewolucji i regulacji sieci ekspresji genów. Proponowane przez Habilitanta rozwiązania, jak np. narzędzie MirCure, czy analiza mechanizmów determinujących proces interferencji RNA znajdują większe znaczenie dla genomiki, znacząco wykraczając poza świat owadów. Niezwykle imponujące jest także wszechstronne, czy raczej wielowymiarowe podejście do analizy sposobów interpretacji informacji genomicznej przy wykorzystaniu przeobrażenia owadów jako modelu badawczego. Jestem przekonana, iż wyniki badań dr Guillem Ylla Bou będą istotne dla wielu innych badaczy zajmujących się nie tylko owadami, ale także szerokopojętą genomiką i transkryptomiką. Stwierdzam, iż oceniane osiągnięcie naukowe spełnia wymagania stawiane kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego.

Ocena działalności dydaktycznej, organizacyjnej oraz na rzecz popularyzacji nauki

Dr Guillem Ylla Bou stworzył Biocloud Services – bioinformatyczny start-up, którym zarządzał jako CEO od 2015 do 2018 roku. W ciągu trzech lat działalności Biocloud Services współpracowało z dziesiątkami prywatnych przedsiębiorstw, ośrodków badawczych oraz uczelni. Habilitant prowadzi także aktywną działalność w zakresie opieki nad młodymi naukowcami. Obecnie pełni rolę promotora dwóch projektów licencyjnych i jednej pracy magisterskiej. Habilitant angażuje się także w działalność dydaktyczną w ramach studiów magisterskich z zakresu bioinformatyki i biostatystyki, organizowanych

wspólnie przez Open University of Catalonia oraz University of Barcelona. Łącznie nadzorował On 15 prac magisterskich oraz 1 pracę licencjacką. Projekt badawczy SONATA, którym obecnie kieruje Habilitant przewiduje zatrudnienie osoby na stanowisku doktoranta. Ponadto w skład osobowy kierowanego przez Habilitanta laboratorium wchodzi także osoba na stanowisku postodca. Dodatkowo do laboratorium dołączy (lub dołączył) nowy postdoc finansowany w ramach niezależnego projektu badawczy POLONEZ Bis. POLONEZ Bis to prestiżowy grant przyznawany przez Narodowe Centrum Nauki, który pomaga osobom z zagranicy realizować projekty badawcze w Polsce. Co więcej, obecny postdoc w laboratorium Ylla Bou także uzyskał niezależne finansowanie w ramach projektu MINIATURA. Pokazuje to duże zdolności mentorskie Habilitanta oraz gotowość do samodzielnego prowadzenia badań. Dr Ylla Bou angażuje się także w aktywności na rzecz popularyzacji nauki poprzez publikację artykułów popularnonaukowych w czasopismach niespecjalistycznych (głównie na terenie Hiszpanii), budowanie świadomości społeczeństwa poprzez komunikację swoich osiągnięć w mediach oraz aktywny udział w ramach inicjatywy „dzień otwarty”, gdzie mieszkańcy danego miasta mogą odwiedzać wybrane ośrodki naukowe i zaznajamiać się z ich działalnością naukową.

Wniosek końcowy

Podsumowując, stwierdzam, iż przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe stanowi znaczny wkład w rozwój dyscypliny nauki biologiczne. Bardzo wysoko oceniam dorobek naukowy, dydaktyczny oraz organizacyjny dra Guillemo Ylla Bou. Ponadto doceniam skuteczność Habilitanta w pozyskiwaniu funduszy na badania. W związku z tym wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauki biologiczne Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie o nadanie dr Guillemowi Ylla Bou stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauki ścisłe i przyrodnicze w dyscyplinie nauki biologiczne. **Z uwagi na wysoki poziom prowadzonych badań, ich użyteczność oraz wielowymiarowość, a także imponujący dorobek Habilitanta w kontekście etapu rozwoju Jego kariery naukowej, składam wniosek o wyróżnienie osiągnięcia. Przedstawione osiągnięcie obejmuje prace o wysokim poziomie naukowym i dużym znaczeniu dla rozwoju dziedziny, opublikowane w międzynarodowych czasopismach o bardzo wysokiej renomie i znaczącym wpływie.**

Poznań, 30 grudnia 2023 r.