



**AUTOREFERAT**  
do postępowania habilitacyjnego

**Dr Maciej CIEŚLA**

***Posttranskrypcyjne ścieżki przekazu sygnału w  
nowotworzeniu***

**Międzynarodowy Instytut Mechanizmów i Maszyn Molekularnych  
(IMol)  
Polska Akademia Nauk**

**Warszawa, 2023**

## Spis treści

<b>1-3. Dane osobowe</b>	<b>-3-</b>
<b>4. Omówienie osiągnięć</b>	<b>-4-</b>
<b>4.1 Tytuł osiągnięcia</b>	<b>-4-</b>
<b>4.2 Opis i dane bibliometryczne osiągnięcia</b>	<b>-4-</b>
<b>4.3 Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia</b>	<b>-4-</b>
<b>4.4 Szczegółowy opis osiągnięcia</b>	<b>-5-</b>
- Publikacja #1	-6-
- Publikacja #2	-10-
- Publikacja #3	-12-
- Publikacja #4	-14-
- Publikacja #5	-17-
<b>5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej</b>	<b>-19-</b>
<b>6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę</b>	<b>-19-</b>
<b>7. Inne informacje dotyczące kariery zawodowej</b>	<b>-21-</b>
<b>7.1 Publikacje naukowe nie wchodzące w skład osiągnięcia naukowego</b>	<b>-21-</b>
<b>7.2 Wykaz publikacji spoza osiągnięcia naukowego</b>	<b>-21-</b>
<b>7.3 Udział w konferencjach, nagrody oraz kierownictwo w grantach naukowych</b>	<b>-27-</b>

**1. Imię i nazwisko: Maciej Cieśla**

Laboratorium Metabolizmu RNA Komórek Macierzystych

IMol Polska Akademia Nauk

ul. M. Flisa 6

02-076 Warszawa

e-mail: m.ciesla@imol.institute

ORCID - 0000-0002-8460-1991

**2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.**

- a. 2010r. – **dyplom magistra nauk biologicznych na kierunku biotechnologia** Wydziału Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Tytuł pracy magisterskiej: *Role of microRNAs in Heme Oxygenase-1 mediated impairment of muscle differentiation*. Promotor pracy magisterskiej: prof. dr hab n. biol Alicja Józkowicz
- b. 2014r. – **dyplom ukończenia studiów na kierunku lekarskim** Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie.
- c. 2015r. – **dyplom doktora nauk biologicznych**; stopień nadany przez Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Tytuł rozprawy doktorskiej: *Rola oksygenazy hemowej-1 w patogenezie mięsaka prążkowanokomórkowego*. **Dyplom z wyróżnieniem**. Promotor pracy doktorskiej: prof. dr hab n. biol Alicja Józkowicz

**3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych.**

- a. Kwiecień 2011 – czerwiec 2015 – **asystent naukowy** w Jagiellońskim Centrum Innowacji w Krakowie.
- b. Wrzesień 2015 – październik 2017 – **stypendium podoktorskie** w Lund Stem Cell Center, Uniwersytet w Lund, Szwecja.
- c. Listopad 2017 – luty 2022 – **asystent badawczy** w Lund Stem Cell Center, Uniwersytet w Lund, Szwecja.
- d. Marzec 2022 – obecnie – **Profesor Instytutu** w Instytucie Mechanizmów i Maszyn Molekularnych (IMol) Polskiej Akademii Nauk w Warszawie. Szef zespołu badawczego Laboratorium Metabolizmu RNA w Komórkach Macierzystych.

4. **Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.). Omówienie to winno dotyczyć merytorycznego ujęcia przedmiotowych osiągnięć, jak i w sposób precyzyjny określać indywidualny wkład w ich powstanie, w przypadku, gdy dane osiągnięcie jest dziełem współautorskim, z uwzględnieniem możliwości wskazywania dorobku z okresu całej kariery zawodowej.**

4.1 **Tytuł osiągnięcia: Posttranskrypcyjne ścieżki przekazu sygnału w nowotworzeniu**

#### 4.2 Opis i dane bibliometryczne osiągnięcia naukowego

Przedstawione osiągnięcie naukowe składa się z cyklu **5** recenzowanych prac oryginalnych opublikowanych w latach **2016-2023**, których jestem pierwszym bądź współ pierwszym autorem. Łączny współczynnik oddziaływania (*impact factor*) wynosi **84.1**, suma punktów MEiN to **1000**, były one cytowane **142** razy w chwili pisania tych słów przedstawionego Autoreferatu (31 sierpnia 2023). Wszystkie wymienione prace znajdują się w **pierwszym kwartylu (Q1)** czasopism naukowych.

#### 4.3 Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego

##### Publikacja #1

**Cieśla M**, Ngoc PCT, Cordero E, Martinez AS, Morsing M, Muthukumar S, Beneventi G, Madej M, Munita R, Jönsson T, Lövgren K, Ebbesson A, Nodin B, Hedenfalk I, Jirström K, Vallon-Christersson J, Honeth G, Staaf J, Incarnato D, Pietras K, Bosch A, Bellodi C, *Oncogenic translation directs spliceosome dynamics revealing an integral role for SF3A3 in breast cancer*, *Mol Cell*, 2021 Apr 1;81(7):1453-1468.e12.

Liczba cytowań (Scopus): **21**

IF: **19,328**

MEiN: **200**

Kwartył: **Q1**

##### Publikacja #2

**Cieśla M**, Ngoc PCT, Muthukumar S, Todisco G, Madej M, Fritz H, Dimitriou M, Incarnato D, Hellström-Lindberg E, Bellodi C, *m<sup>6</sup>A-driven SF3B1 translation control steers splicing to direct genome integrity and leukemogenesis*, *Mol Cell*, 2023 Mar 8:S1097-2765(23)00151-X. **Autor korespondencyjny.**

Liczba cytowań (Scopus): 2                      IF: 19,328      MEiN:200      Kwartyl: Q1

### Publikacja #3

**Cieśla M**, Marona P, Kozakowska M, Jez M, Seczynska M, Loboda A, Bukowska-Strakova K, Szade A, Walawender M, Kusior M, Stepniewski J, Szade K, Krist B, Yagensky O, Urbanik A, Kazanowska B, Dulak J, Jozkowicz A, Heme Oxygenase-1 Controls an HDAC4-miR-206 Pathway of Oxidative Stress in Rhabdomyosarcoma, *Cancer Res.* 2016 Oct 1;76(19):5707-5718.

Liczba cytowań (Scopus): 47                      IF: 12,701      MEiN:200      Kwartyl: Q1

### Publikacja #4

Guzzi N#, Muthukumar S#, **Cieśla M#**, Todisco G, Ngoc PCT, Madej M, Munita R, Fazio S, Ekström S, Mortera-Blanco T, Jansson M, Nannya Y, Cazzola M, Ogawa S, Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Dimitriou M, Bellodi C, Pseudouridine-modified tRNA fragments repress aberrant protein synthesis and predict leukemic progression in myelodysplastic syndrome, *Nature Cell Biology* 2022 Mar 15; 24: 299-306, **Współpierwszy autor.**

Liczba cytowań (Scopus): 26                      IF: 28,213      MEiN:200      Kwartyl: Q1

### Publikacja #5

Phung B#, **Cieśla M#**, Sanna A, Guzzi N, Beneventi G, Ngoc PCT, Lauss M, Cabrita R, Cordero E, Bosch A, Rosengren F, Häkkinen J, Griewank K, Paschen A, Harbst K, Olsson H, Ingvar C, Carneiro A, Tsao H, Schadendorf D, Pietras K, Bellodi C, Jönsson G, The X-Linked DDX3X RNA Helicase Dictates Translation Reprogramming and Metastasis in Melanoma, *Cell Rep*;27(12):3573-3586.e7. **Współpierwszy autor.**

Liczba cytowań (Scopus): 46                      IF: 8,109      MEiN:200      Kwartyl: Q1

## 4.4 Szczegółowy opis osiągnięcia naukowego

### Wprowadzenie

Jak powiedział Harold Varmus w czasie pamiętnego przemówienia przy odbiorze nagrody Nobla za swoje przełomowe badania odnośnie onkogenów wirusowych: “W końcu jaśniej widzimy nasze monstrum (tj. nowotwór), możemy opisać jego łuski i kły w nowy sposób, który pokazuje, że komórka nowotworowa jest [...] zniekształconym odbiciem nas samych” (ang. “We have only seen our monster (i. e. cancer) more

*clearly and described his scales and fangs in new ways that reveal a cancer cell to be [...] a distorted version of our normal selves*"). Innymi słowy komórki nowotworowe polegają na tych samych podstawowych procesach wewnątrzkomórkowych co ich zdrowi pobratymcy, ale używając ich w zmieniony, nienormalny sposób. W ciągu ostatniej dekady z okładem, staram się zrozumieć molekularne podłoże aktywacji komórek macierzystych w czasie procesu nowotworzenia. Studiowałem biotechnologię (rok ukończenia 2010) oraz medycynę (ukończona w 2014 roku) na Uniwersytecie Jagiellońskim. Badałem zarówno patologiczne jak i fizjologiczne funkcjonowanie komórek macierzystych układu nerwowego (staże na uniwersytetach w Lund w Szwecji oraz w Cambridge w Anglii), mięśni szkieletowych (studia magisterskie oraz doktorat na Uniwersytecie Jagiellońskim w Krakowie) oraz krwi i zarodka (staż podoktorski na uniwersytecie w Lund). Z czasem zacząłem się coraz bardziej fascynować uderzającym podobieństwem pomiędzy ścieżkami sygnałowymi kluczowymi dla aktywacji komórek macierzystych i terapeutycznymi celami w nowotworach. W swoich badaniach określiłem wpływ zmian epigenetycznych (w szczególności mikroRNA – **publikacja #3**) jak i post-transkrypcyjnych (splicing – **publikacje #1 i 2**, translacja – **publikacje #4 i 5** oraz modyfikacje RNA – **publikacja #4**) ścieżek sygnałowych na etiologię nowotworów związanych z nieprawidłowym funkcjonowaniem komórek macierzystych. Moje badania prowadziłem w układzie doświadczalnym mięsaka prążkowanokomórkowego (**publikacja #3**), najczęstszego mięsaka tkanek miękkich u dzieci, potrójnie negatywnych nowotworów piersi (**publikacja #1**), czerniaka (**publikacja #5**) oraz ostrych białaczek szpikowych i poprzedzającego je stadium zespołu mielodysplastycznego (**publikacja #2** oraz **#4**). Szczegółowe omówienie głównych spostrzeżeń każdego z projektów zawarłem poniżej.

**Publikacja #1** *Oncogenic translation directs spliceosome dynamics revealing an integral role for SF3A3 in breast cancer, Cieśla i wsp. Mol Cell 2021*

Zaburzenia we wzorcach alternatywnego splicingu są jedną z fundamentalnych cech komórek nowotworowych<sup>1</sup>. O ile w części przypadków są one spowodowane mutacjami w obrębie genów kodujących cztery białka spliceosomalne (SF3B1, U2AF1, SRSF1 oraz ZRSR2), w wielu przypadkach brak wytłumaczalnych powodów tego rodzaju zmian<sup>1-3</sup>. W szczególności, pomimo poprzednich doniesień odnośnie

funkcjonalnej zależności określonych typów nowotworów (m. in. raków piersi) od białkowych czynników splicingowych, takich jak np. BUD31<sup>4</sup>, brak holistycznych badań odnośnie poziomów regulacji czynników splicingowych w czasie odpowiedzi komórkowej na aktywację onkogeną. Jest to szczególnie ważny etap w etiopatogenezie zmian rozrostowych, kiedy dochodzi do zmian w obrębie komórkowych szlaków przekazu sygnału tak aby zablokować transformację nowotworową.

Z tego względu w czasie mojego stażu podoktorskiego w grupie Dr Cristiana Bellodiego na Uniwersytecie w Lund, podjąłem się próby zrozumienia w jaki sposób stres onkogeny związany z nadaktywnością trzech istotnych klinicznie onkogenów – c-Myc, HRAS<sup>V12</sup> oraz konstytutywnie aktywnej kinazy AKT, wpływa na poziomy indywidualnych czynników splicingowych<sup>5</sup>. W tym celu stworzyłem model doświadczalny do włączalnej nadekspresji wymienionych onkogenów w pierwotnych komórkach ludzkich używając systemu indukowanego tetracykliną (system TET-ON). Używając fibroblastów pochodzenia płodowego wykazałem, że hiperaktywacja c-Myc, HRAS<sup>V12</sup> oraz AKT wpływa na zmianę poziomów 65 spośród około 150 badanych czynników splicingowych. Co ciekawe, regulacja ta zachodziła wybiórczo na poziomie translacji mRNA, przy braku towarzyszących zmian w poziomach transkryptów kodujących ten zestaw białek. Co więcej, w ponad 98% (64 spośród 65 istotnie zmienionych czynników splicingowych) zidentyfikowane czynniki splicingowe ulegały podwyższonej ekspresji w odpowiedzi na stres onkogeny. Zaobserwowałem również znaczące wzbogacenie wśród czynników splicingowych ulegających regulacji w stresie onkogenym w białka związane z kompleksem U2 snRNP. Ten konglomerat białkowy jest kluczowy dla prawidłowego rozpoznania reszty adenozynej przeprowadzającej atak nukleofilowy na miejsce splicingowe na końcu 5' intronu w pierwszym etapie katalizy splicingu. Tym samym U2 snRNP odpowiada za procesywność i wierność rozpoznania elementów regulatorowych w czasie reakcji splicingu.

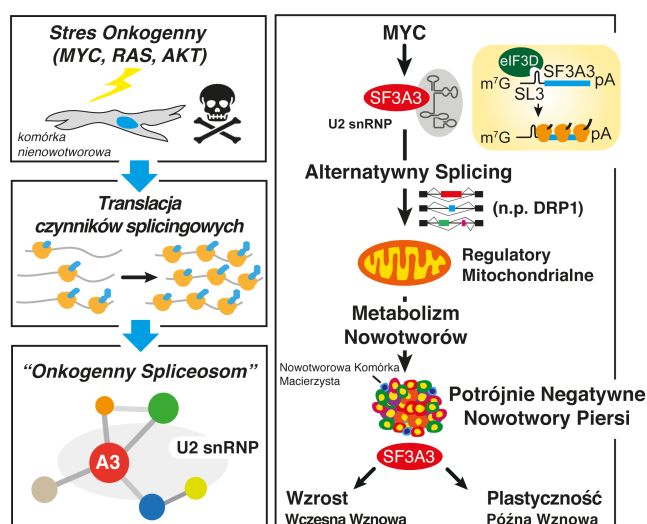
Biorąc to pod uwagę, w następnym etapie badań podjąłem próbę zrozumienia w jaki sposób zahamowanie zaobserwowanych zmian wpłynie na funkcjonowanie komórek w czasie aktywacji onkogennej związanej z nadmierną aktywacją c-Myc. W tym celu poddałem częściowemu wyciszeniu genetycznemu czynnik splicingowy SF3A3 za pomocą interferencji RNA (ang. *RNA interference* – RNAi). SF3A3 został wybrany jako przykład białka regulowanego w odpowiedzi na wszystkie trzy spośród

badanych onkogenów, i z najwyższym poziomem zmian w porównaniu do komórek kontrolnych. Pomimo, że SF3A3 jest konstytutywnym elementem U2 snRNP, poprzednio nie było wiadomo jaką rolę odgrywa regulacja jego poziomów w kontroli poszczególnych stanów komórkowych. Co ciekawe, zgodnie z moimi wynikami jedynie komórki przechodzące stres onkogenny wykazały się wrażliwością na częściowe (około 60%) obniżenie poziomów SF3A3. Równocześnie analiza transkryptomu, którą wykonałem za pomocą wysokoprzepustowego sekwencjonowania RNA, wykazała znaczące zmiany we wzorcach alternatywnego splicingu w określonym (i ograniczonym do około 350 transkryptów) zestawie mRNA kodujących istotne regulatory dynamiki i metabolizmu mitochondrialnego, np. białko DRP1 (ang. *Dynammin-Related Protein 1*)<sup>6</sup>. W rzeczy samej, komórki poddane działaniu onkogenów, w szczególności c-Myc, przy równoczesnym wyciszeniu SF3A3 charakteryzowały się zmienioną morfologią mitochondriów oraz zaburzoną regulacją oddychania komórkowego.

Regulacja ekspresji genów na poziomie translacji mRNA jest w znacznej mierze determinowana przez obecność elementów regulatorowych w obrębie niekodujących części dojrzałej cząsteczki mRNA, w szczególności tzw. nie ulegających translacji rejonów na końcach 5' i 3' (ang. *5'/3' Untranslated Regions – 5'/3'UTR*)<sup>7</sup>. Opisane elementy regulatorowe w obrębie rejonów UTR składają się zarówno z sekwencji jak i struktur drugorzędowych, które wpływają na przyłączanie się białek regulatorowych, innych RNA jak i na sposób rozpoznawania danego transkryptu przez maszynę translacyjną, w szczególności rybosom. Aby zrozumieć powód, dla którego ekspresja SF3A3 w odpowiedzi na stres onkogenny jest zmieniona właśnie za pomocą mechanizmów translacyjnych, poddałem analizie zarówno 5' jak i 3'UTR kodujący ten transkrypt. W szczególności intrygującym było spostrzeżenie, że w obrębie 5'UTR SF3A3 znajduje się ewolucyjnie stabilny element strukturalny typu *Stem-Loop* (rejon parowania tworzący część dwuniciową przedzielony pętlą). Potwierdzony on został zarówno za pomocą próbkowania strukturalnego połączonego z sekwencjonowaniem (oznaczenie wykonane we współpracy z Dr Danym Incarnato z Uniwersytetu w Groningen), a jego istotność dla regulacji poziomów translacji za pomocą wykonanej przeze mnie mutagenyzy tego rejonu metodą edycji genomu za pomocą systemu nukleazy CRISPR/Cas9.



Zmiany w metabolizmie komórkowym są jednym z kamieni węgielnych w czasie nowotworzenia. Szereg nowotworów charakteryzuje się zmianami w metabolizmie, które determinują zmiany w klinicznie istotnych cechach komórek złośliwych, m. in. w przełączeniu pomiędzy wysokim tempem podziałów komórkowych a zdolnością do inicjowania wznowy. Moje obserwacje wykazały, że profil transkryptomyczny pierwotnych komórek o podwyższonym poziomie c-Myc z równoczesnym wyciszeniem SF3A3 nakłada się z poprzednio opisanymi profilami ekspresji mRNA w nowotworach piersi. Rzeczywiście, zgodnie z moimi obserwacjami nowotwory piersi podtypu potrójnie negatywnego (nazywane tak ze względu na brak ekspresji receptorów powierzchniowych HER-2, ER oraz PR) okazały się wrażliwe na poziomy białka SF3A3. Zaskakująco, opisałem, że niski poziom SF3A3 prowadzi do zmiany podtypu molekularnego nowotworów piersi z wysoce proliferującego, ale o niskim potencjale do wznowy, na wolno dzielący się, ale szybko powracający po leczeniu



**Rycina 1. SF3A3 jest czynnikiem splicingowym regulowanym na poziomie translacji w odpowiedzi na stres onkogeny.** Poziomy SF3A3 determinują alternatywny splicing transkryptów związanych z metabolizmem komórkowym wpływając na fenotypy kliniczne potrójnie negatywnych raków piersi.

zgodnie z teorią tzw. nowotworowych komórek macierzystych.

Podsumowując, w tej pracy wykazałem, że kontrola odpowiedzi na nowotworzenie zachodzi na poziomie regulowanej ekspresji czynników splicingowych, w szczególności białka SF3A3. Wykazałem również, że kontrola tego czynnika splicingowego jest regulowana translacyjnie przez strukturalny element regulatorowy, a utrata tej kontroli prowadzi do zmiany metabolizmu raków piersi, korelując z

nowotworu. Może to mieć bardzo istotny wpływ na odpowiedzi kliniczne w czasie terapii pacjentów z tym podtypem raka piersi. Z moich analiz wynika, że rzeczywiście nowotwory o niskim poziomie SF3A3 charakteryzują się podwyższonym ryzykiem wznowy. Co więcej, wykonane przeze mnie badania w układzie mysiego modelu przeszczepienia ksenogenicznego wykazały, że niski poziom SF3A3 prowadzi do zwiększenia ilości komórek inicjujących nowotwór,

odpowiedzią kliniczną i ryzykiem wznowy nowotworu. Schematyczne przedstawienie głównych spostrzeżeń zostało zawarte na **Rycinie 1**.

Ze względu na istotność moich spostrzeżeń dla badaczy z kręgu biologii molekularnej oraz nowotworów, artykuł ten został omówiony w publikacji “*Empowering MYC carcinogenesis via RNA stem loops*” Mays oraz Valcárcel, *Mol Cell* 2021 Apr 1;81(7):1365-1367<sup>8</sup>.

**Publikacja #2** *m<sup>6</sup>A-driven SF3B1 translation control steers splicing to direct genome integrity and leukemogenesis*, **Cieśla i wsp.** *Mol Cell* 2023

Praca ta stanowi kontynuację jednego z wątków nierozwiązanych w **publikacji #1** tego cyklu stanowiącego moje osiągnięcie habilitacyjne. Zaobserwowałem mianowicie, że jednym z czynników splicingowych kontrolowanych na poziomie translacji mRNA w czasie odpowiedzi na stres onkogenny jest czynnik SF3B1. Białko to jest najczęściej zmutowanym czynnikiem związanym ze splicingiem i powodującym nowotworzenie m. in. w rakach piersi, czerniaku, a w szczególności w ostrych białaczkach szpikowych i poprzedzającym je stanie przednowotworowym jakim jest zespół mielodysplastyczny<sup>9-11</sup>. Mutacje te znajdują się w obrębie domen HEAT białka SF3B1, prowadząc do jego zmiany funkcji i nieprawidłowego rozpoznania sekwencji splicingowej na końcu 3' intronu<sup>12</sup>. Co więcej, mutacje te dotyczą wyłącznie jednej z kopii genu, przy drugim allelu pozostającym niezmienną formą białka. Taki wzór sugeruje zależność komórki od przynajmniej jednej kopii niezmiennego białka SF3B1. Brak natomiast doniesień w jaki sposób zmiana poziomów SF3B1, zwłaszcza kontrolowanych na poziomie translacji mRNA, wpływa na odpowiedź komórkową na nowotworzenie. W tej pracy podjąłem się zrozumienia tego wcześniej nieopisanego mechanizmu kontroli przeciwnowotworowej.

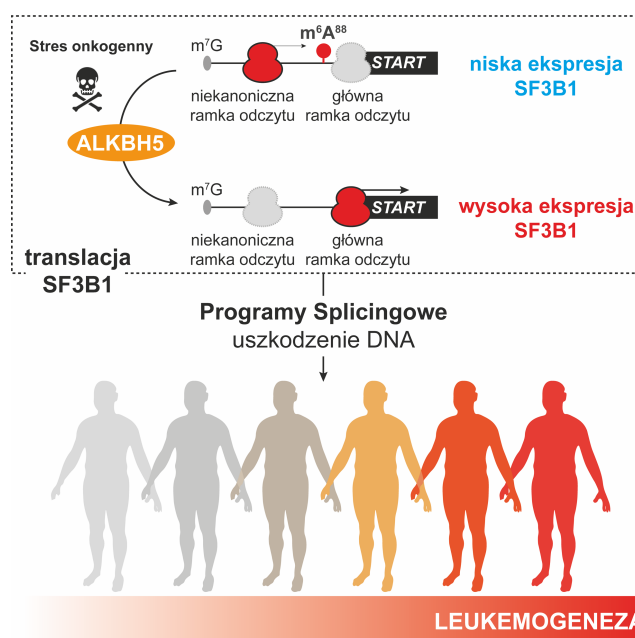
Aby zrozumieć wpływ SF3B1 na przejście pomiędzy stanem przednowotworowym a w pełni rozwiniętą zmianą złośliwą, użyłem w pierwszym etapie pierwotnych komórek układu krwiotwórczego pochodzących od pacjentów z zespołem mielodysplastycznym (stan przednowotworowy), z ostrą białaczką szpikową (nowotwór) oraz zdrowych dawców szpiku. W porównaniu do niechorobowych komórek szpiku kostnego, SF3B1 wykazywało podwyższoną ekspresję w komórkach przed transformacją z następczym spadkiem do niskich poziomów w białaczce. To doprowadziło do sformułowania hipotezy, że SF3B1 działa jako czynnik

przeciwnowotworowy na etapie przed pełną transformacją, i że utrata tej kontroli prowadzi do rozwinięcia nowotworu. W szczególności dotyczy to ostrych białaczek szpikowych. Rzeczywiście, genetyczne obniżenie SF3B1 za pomocą interferencji RNA w komórkach pochodzących z mysiego modelu zespołu mielodysplastycznego prowadziło do znacznego przyspieszenia przejścia do w pełni rozwiniętej białaczki i do zwiększonej agresywności choroby.

Moje wyniki pokazują, że zmiana w poziomach SF3B1 wpływa na zmianę we wzorcach alternatywnego splicingu transkryptów związanych z odpowiedzią na uszkodzenie genomu. Obniżone poziomy SF3B1 prowadzą do zmian w alternatywnym splicingu istotnych regulatorów naprawy DNA takich jak BRCA1, kinazy ATR i ATM czy też transkryptu kodującego białko TP53BP1. Doprowadza to do utraty możliwości rozpoznania uszkodzeń DNA, braku aktywacji supresora nowotworzenia jakim jest p53, i do zwiększenia niestabilności genetycznej, która charakteryzuje szereg nowotworów. Co więcej, analiza białaczek, w których komórki charakteryzowały się niską ekspresją SF3B1 potwierdziła zwiększoną ilość mutacji i krótszy czas do progresji niż u pacjentów z wyższym poziomem SF3B1.

W ostatnim etapie badań podjąłem się próby zrozumienia mechanizmów zawiadujących zmienionym tempem translacji mRNA kodującego SF3B1 w odpowiedzi na stres onkogenny. W ten sposób opisałem intrygującą oś

molekularną związaną z modyfikacją jednego z nukleozydów w obrębie 5'UTR SF3B1 (poruczam opis **publikacji #1**) z adenozyliny do N<sup>6</sup>-metyloadenzyliny. Modyfikacja ta stanowi element hamujący translację SF3B1 dzięki zmianie rozpoznawania miejsca inicjacji translacji pomiędzy główną ramką odczytu rybosomu a niekodującymi ramkami odczytu powyżej prawidłowo rozpoznanego kodonu START. Zgodnie z



**Rycina 2. SF3B1 jest czynnikiem splicingowym dynamicznie regulowanym w czasie przejścia pomiędzy stanem przednowotworowym a białaczką.** Poziomy SF3B1, kontrolowane przez dynamiczne pozycjonowanie N<sup>6</sup>-metyloadenozyny (m<sup>6</sup>A) na reszcie A88 determinują alternatywny splicing transkryptów związanych ze stabilnością genetyczną, korelując z tempem powstawania białaczek na tle zespołu mielodysplastycznego.

moimi obserwacjami, dynamika pozycjonowania zmiany N<sup>6</sup>-metyloadeniny jest zależna od demetylasy ALKBH5<sup>13</sup>, która wiąże się do 5'UTR SF3B1 w sposób zależny od stanu komórki.

Tak więc, w omówionej publikacji pokazałem mechanizm regulujący translację poprzednio znanego regulatora nowotworzenia, ale w zupełnie nowym kontekście niedotyczącym mutacji tego czynnika splicingowego. Schematyczne przedstawienie najważniejszych spostrzeżeń tej pracy zostało zawarte na **Rycinie 2**. Ze względu na istotność tych spostrzeżeń dla biologów molekularnych i badaczy zajmujących się nowotworami, publikacja ta została omówiona przez artykuł "*Splice epitranscriptomics and DNA damage repair together: ALKBH5-m6A-SF3B1 regulation in leukemic transformation*" przez Zou oraz He, Mol Cell 2023 Apr 6;83(7):1022-1023<sup>14</sup> a także uwzględniona na okładce magazynu Molecular Cell.

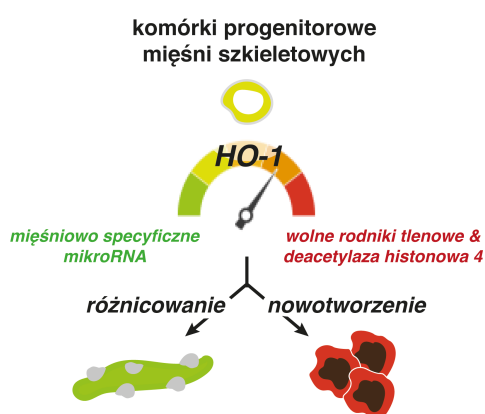
**Publikacja #3** *Heme Oxygenase-1 Controls an HDAC4-miR-206 Pathway of Oxidative Stress in Rhabdomyosarcoma, Cieśla i wsp. Cancer Res 2016*

Mięsak prążkowanokomórkowy jest najczęstszym mięsakiem tkanek miękkich u dzieci i młodych dorosłych<sup>15</sup>. Uważa się, że nowotwór ten wywodzi się z komórek prekursorowych poprzecznie prążkowanych mięśni szkieletowych. W komórkach mięsaka reaktywacji ulegają programy komórkowe związane z dojrzewaniem zarodkowym kosztem normalnego różnicowania mięśniowego. W chwili rozpoczęcia przeze mnie tego projektu, podłoża molekularne tej blokady nie były dobrze zrozumiane. Równocześnie, w czasie studiów magisterskich wraz z dr Magdą Kozakowską odkryliśmy, że niefizjologiczne podwyższenie poziomu białka szlaku katabolizmu hemu, oksygenazy hemowej-1 (HO-1)<sup>16,17</sup>, skutkuje przyspieszeniem podziałów komórkowych komórek prekursorowych mięśni, zahamowaniem ich różnicowania, oraz tworzeniem podobnych do nowotworów struktur *in vivo*<sup>17</sup>. Innymi słowy, podwyższona ekspresja HO-1 prowadzi do fenotypów komórkowych zgodnych z obrazem mięsaka prążkowanokomórkowego.

Rzeczywiście, moje pierwsze doświadczenia w przedstawionej publikacji wykazały, że poziom HO-1 koreluje z kliniczną agresywnością linii komórkowych mięsaka. Co więcej, zahamowanie oksygenazy hemowej-1, zarówno farmakologiczne jak i genetyczne, za pomocą interferencji RNA, skutkowało przywróceniem potencjału do różnicowania mięśniowego oraz spowalniało tempo podziałów komórkowych. Na

poziomie molekularnym efekt ten był zależny od tworzenia specjalnej klasy mikroRNA (mikroRNA-1, -133a/b oraz -206), oraz związanej ze stopniem utlenienia zmiany lokalizacji deacetylasy histonowej-4 (HDAC4) pomiędzy jądrem komórkowym a cytoplazmą. Co istotne, zahamowanie oksygenazy hemowej-1 spowalniało również wzrost guzów nowotworowych w modelu ksenoprzeszczepienia ludzkich komórek do myszy biorców, zmniejszając stan unaczynienia guza, zwiększając jego zróżnicowanie, jak i stopień zwłóknienia. Wszystkie te cechy korelują z lepszym rokowaniem klinicznym guzów nowotworowych, co jest zgodne z obserwacjami odnośnie wolniejszej progresji choroby nowotworowej w warunkach obniżonej funkcji oksygenazy hemowej 1 w mięsaku.

W kolejnym etapie dokonałem analizy poziomów oksygenazy hemowej 1 w pierwotnych nowotworach pochodzących od pacjentów. W tym celu dokonałem



**Rycina 3. Regulacja potencjału oksydacyjnego reguluje różnicowanie mięśniowe w mięsaku prążkowanokomórkowym.** Oksygenaza hemowa-1 (HO-1) determinuje równowagę pomiędzy poziomem wolnych rodników tlenowych a mechanizmami epigenetycznymi, wpływając na różnicowanie poprzecznie prążkowanych mięśni szkieletowych.

porównania pomiędzy mięsakami typu pęcherzykowego (typowo rozwijającymi się w późniejszym wieku, mniej zróżnicowanymi w kierunku mięśni szkieletowych i z gorszym rokowaniem klinicznym) oraz zarodkowego (zazwyczaj rozpoznawanego u młodszych pacjentów, bardziej zróżnicowanego i z lepszym rokowaniem). Zgodnie z wcześniejszymi obserwacjami, oksygenaza hemowa 1 ulegała zwiększonej ekspresji w podtypie pęcherzykowym, korelując z gorszym rokowaniem klinicznym. Ponieważ patognomicznym czynnikiem w podtypie pęcherzykowym jest białko fuzyjne Pax3-FoxO1,

przedstawiłem hipotezę, że jego aktywność może być powodem zwiększonego poziomu oksygenazy w mięsaku prążkowanokomórkowym. Rzeczywiście, sztuczne wprowadzenie Pax3-FoxO1 prowadziło do zwiększenia poziomów oksygenazy hemowej 1 oraz zmniejszonego różnicowania mięśniowego w mięsakach, najprawdopodobniej wskutek zmniejszenia przekazu sygnału zależnego od mikroRNA-206.

Co istotne, na badania zawarte w tej pracy uzyskałem samodzielne finansowanie (jako kierownik projektu) w ramach 4 grantów, dwukrotnie grantu

Ventures Fundacji na rzecz Nauki Polskiej (jako jedyny badacz w historii tego schematu finansowego) i dwukrotnie ze środków Wydziału Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego na łączną kwotę około 300.000 złotych. W znacznej mierze nie tylko wykonałem większość z badań wchodzących w skład tej publikacji, ale również byłem odpowiedzialny za jej planowanie koncepcyjne.

Podsumowując, w pracy tej opisałem wcześniej nieznaną mechanizm wpływający na nieprawidłową funkcję komórek nowotworu związanego z zaburzoną funkcją komórek macierzystych mięśni szkieletowych. W szczególności wykazałem, że zahamowanie oksygenazy hemowej-1 może przywracać potencjał do różnicowania mięśniowego w sposób analogiczny do istotnych klinicznie terapii, takich jak np. kwas retinowy stosowany w ostrej białaczce promielocytarnej. Najważniejsze spostrzeżenia tej pracy zostały przedstawione na **Rycinie 3**.

**Publikacja #4** *Pseudouridine-modified tRNA fragments repress aberrant protein synthesis and predict leukemic progression in myelodysplastic syndrome*, **Guzzi, Muthukumar, Cieśla i wsp.** *Nature Cell Biology* 2022.

**W pracy tej dzielę pierwsze autorstwo. Mój procentowy wkład w wykonanie pracy oceniam na 25-30%. Eksperymentalnie dokonałem analizy wpływu egzogenego podania fragmentów tRNA (mTOG – poruczam opis poniżej) na zachowanie fenotypowe komórek pierwotnych oraz linii komórkowych in vivo oraz in vitro, a także szeregu analiz molekularnych, m. in. wpływu mTOG na regulację translacji określonych klas transkryptów.**

Zespoły mielodysplastyczne są heterogenną grupą chorób układu krwiotwórczego o zmiennym przebiegu i rokowaniu klinicznym<sup>18,19</sup>. Charakteryzują się zaburzeniem różnicowania do w pełni funkcjonalnych, efektorowych komórek takich jak erytrocyty, megakariocyty czy też limfocyty i inne typy białych krwinek. Jak zostało opisane w części tego autoreferatu poświęconej **publikacji #2**, znana jest zależność zespołów mielodysplastycznych od zaburzeń w splicingu. Co istotne, również inne mechanizmy post-transkrypcyjnej regulacji ekspresji genów, takie jak translacja i synteza białka zostały opisane jako istotne czynniki związane z zespołami mielodysplastycznymi i z ich transformacją do w pełni rozwiniętych białaczek szpikowych. W szczególności poprzednie badania eksperymentalne jak i populacyjne badania kliniczne wykazały, że podwyższone tempo syntezy białka (takie jak przy

utracie białka supresorowego nowotworów PTEN bądź przy zwiększonym przekazie sygnału związanego z funkcją onkogenu RAS) prowadzi do rozwoju nowotworów krwi<sup>20</sup>. Jednocześnie, przywrócenie poziomu syntezy białka do normalnego dla komórek krwi poziomu, prowadzi do zahamowania transformacji nowotworowej, przywracając w dużym stopniu homeostazę komórkową<sup>20</sup>. Ciągłe jednak wiele z przyczyn oraz mechanizmów regulujących zaburzone tempo syntezy białka w czasie rozwoju białaczek pozostaje słabo poznane.

W czasie mojego stażu w grupie dr Cristiana Bellodiego brałem udział w badaniach dotyczących kontroli programów translacyjnych w macierzystych komórkach zarodkowych. W pracy opublikowanej wraz z dr Nicolą Guzzim (Guzzi, Cieśla i wsp., Cell 2018)<sup>21</sup>, wykazaliśmy, że w tym typie pluripotentnych komórek macierzystych synteza białka podlega regulacji przez klasę krótkich niekodujących RNA wywodzących się z transferowego RNA. Fragmenty te ulegają modyfikacji epitranskryptomicznej polegającej na izomeryzacji reszty urydyny do pseudourydyny (Y), co zmienia właściwości, aktywność biologiczną i poziom tego rodzaju tRNA. Ze względu na obecność ciągu oligoguaninowego na końcu tych cząsteczek oraz ich krótkość, nazwaliśmy tę klasę RNA mTOG (ang. *Mini terminal oligoguanine-containing tRNA-derived fragments*)<sup>21</sup>. Kataliza pseudourydylacji w obrębie mTOG zachodzi dzięki enzymowi niezależnemu od matrycy RNA o nazwie syntaza pseudourydyny 7 (PUS7)<sup>21</sup>. Nasze badania wykazały, że utrata PUS7 w komórkach zarodkowych prowadzi do zmniejszonej modyfikacji mTOGów, ich niższej ekspresji, i podwyższenia poziomów syntezy białka. Ma to istotne znaczenie dla różnicowania zarodkowych komórek macierzystych z utratą potencjału do różnicowania w kierunku linii mezodermalnej, w szczególności do komórek krwi.

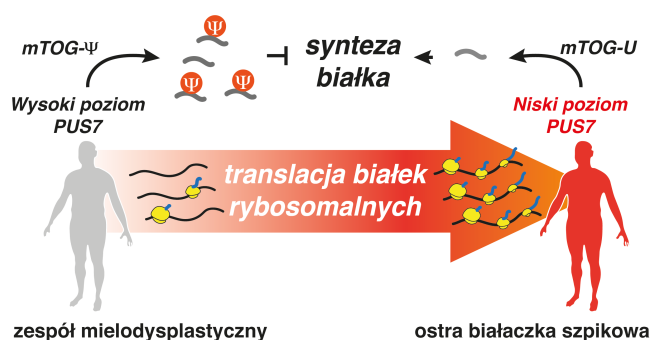
Biorąc pod uwagę, że zespoły mielodysplastyczne charakteryzują się zmniejszonym potencjałem do różnicowania<sup>18</sup>, przy równoczesnej wrażliwości na poziom syntezy białka, w opisywanym projekcie postawiliśmy tezę, że PUS7 i zależna od niego biogeneza mTOGów, mogą odgrywać istotną rolę w rozwoju mielodysplazji oraz, w dalszej perspektywie, nowotworów krwi. Rzeczywiście, nasze wyniki wskazują, że poziom mTOGów silnie koreluje z perspektywami klinicznymi osób z zespołem mielodysplastycznym. W szczególności, niski poziom mTOG (i w mniejszym stopniu także odpowiedzialnego za ich stabilność PUS7) charakteryzuje pacjentów z krótszym czasem do progresji nowotworu. Co więcej, sztuczne przywrócenie zarówno PUS7 jak i mTOGów, prowadzi do złagodzenia agresywności komórek prekursorowych zespołu

mielodysplastycznego oraz przywrócenia ich potencjału do różnicowania przy jednoczesnym zmniejszonym tempie podziałów komórkowych.

Na poziomie molekularnym efekty te związane są z przywróceniem fizjologicznego (relatywnie niskiego) poziomu translacji mRNA. Szczególnie wrażliwe na tę kaskadę przekazu sygnału są transkrypty kodujące białka rybosomalne (np. RPL3) oraz związane z inicjacją translacji (np. często zmutowany w zespołach mielodysplastycznych czynnik eIF6), których tempo translacji jest wyższe w nowotworach o niskiej aktywności osi PUS7-mTOG. W ten sposób molekularna kaskada przekazu sygnału PUS7-mTOG-kontrola translacyjna wpływa na prędkość syntezy białka i katabolizm, parametry szczególnie istotne dla szybko dzielących się komórek białaczkowych.

Zgodnie z tymi obserwacjami, komórki zespołów mielodysplastycznych o wysokiej agresywności, a także komórki białaczkowe mogą zostać przywrócone na właściwe tory homeostazy komórkowej poprzez egzogenną aktywację kaskady pseudourydylacji mTOGów. Komórki takie charakteryzują się niższym tempem syntezy białka, obniżoną translacją wymienionych poprzednio mRNA związanych z maszyną rybosomu oraz inicjacji translacji, a także wolniejszą progresją nowotworową po podaniu dożylnym w mysim modelu białaczki.

Podsumowując, w omówionej publikacji przedstawiliśmy kompleksową analizę zależności nowotworzenia układu krwiotwórczego od tempa i jakości kontroli translacyjnej. Wykazaliśmy, że agresywność i szybkość progresji zespołu mielodysplastycznego zależy od aktywności epitranskryptomocnej kaskady przekazu sygnału pomiędzy białkiem PUS7 a niekodującymi RNA klasy mTOG. Mechanistycznie kaskada ta moduluje poziom syntezy *de novo* białek rybosomalnych oraz czynników inicjacji translacji wpływając na programy molekularne związane z funkcją dysplastycznych komórek krwi. Graficzne podsumowanie najważniejszych



**Rycina 4. Pseudourydylowane fragmenty tRNA prowadzą do zahamowania translacji obniżając potencjał do nowotworzenia w ostrych białaczkach szpikowych.** Syntaza pseudourydylacji 7 (PUS7) zmienia poziom pseudourydylacji fragmentów tRNA (mTOG) obniżając translację białek rybosomalnych. To prowadzi do zmniejszenia tempa syntezy białka i obniżenia potencjału do transformacji nowotworowej.

spostrzeżeń tej publikacji opisującej post-transkrypcyjną kontrolę przejścia



komórkowego pomiędzy stanem przednowotworowym a białaczką zostało przedstawione na **Rycinie 4**.

**Publikacja #5** *The X-Linked DDX3X RNA Helicase Dictates Translation Reprogramming and Metastasis in Melanoma*, Phung, **Cieśla** i wsp. *Cell Reports* 2019.

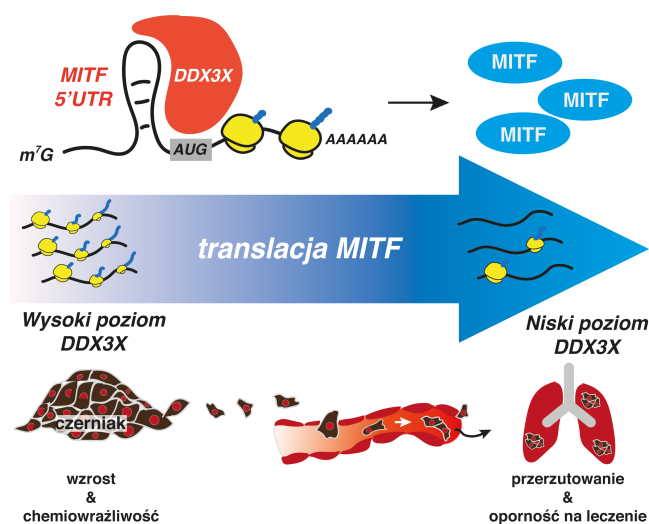
**W pracy tej dzieję pierwsze autorstwo. Mój procentowy wkład w wykonanie pracy oceniam na 35-40%. Eksperymentalnie dokonałem analizy wpływu zróżnicowanej ekspresji helikazy RNA – DDX3X, na zachowanie molekularne czerniaka, w szczególności mechanizmów regulacji czynnika MITF przez DDX3X (Ryciny 2A, D, E, 3A-D, 4A-E oraz 5C-E publikacji)**

Czerniak jest częstym nowotworem skóry wywodzącym się z upigmentowanych komórek – melanocytów<sup>22</sup>. Istnieje szereg czynników ryzyka dla rozwoju tego nowotworu, głównie związanych z ekspozycją na bodźce uszkodzające komórki, w szczególności światło słoneczne z pasma UV-C i UV-B<sup>22</sup>. Z nie do końca poznanych powodów czerniaki skóry częściej rozwijają się u mężczyzn. Z tego powodu ciekawym spostrzeżeniem grupy dr Görana Jönssona, które dało asumpt do rozwinięcia projektu opisanego w omawianej publikacji, był fakt, że analiza mutacji wśród pacjentów z czerniakiem wykazała obecność mutacji typu utraty funkcji w obrębie genu kodującego helikazę RNA DDX3X. Gen *DDX3X* znajduje się na chromosomie X, stąd mutacje hemizygotyczne łatwo ulegałyby manifestacji wśród mężczyzn, gdzie wystarczająca byłaby mutacja jednej z kopii genu. Białko DDX3X reguluje ekspresję genów na poziomie post-transkrypcyjnym poprzez zmianę poziomów translacji specyficznych klas transkryptów<sup>23</sup>. Według obserwacji dr Görana Jönssona i współpracowników, mutacje w obrębie *DDX3X* prowadziły do skrócenia długości białka i do obniżenia jego poziomów, współistniejąc jednocześnie z szybszą progresją nowotworu.

Według moich badań, obniżenie *DDX3X* za pomocą interferencji RNA w komórkach linii czerniaka (co naśladuje sytuację związaną z jego mutacją) prowadziło do zahamowania tempa proliferacji. Jednocześnie, komórki te charakteryzowały się niższym upigmentowaniem oraz większą zdolnością do migracji, cechami, które klasycznie wiązane są z gorszym rokowaniem w czerniaku. Dlatego też w następnym

etapie badań podjąłem się wyjaśnienia w jaki sposób dochodzi do powstania tego typu zmian komórkowych.

DDX3X jest związany z regulacją translacji poprzez swoją aktywność helikazową, mogąc regulować określone programy translacyjne w czasie powstawania czerniaka<sup>23</sup>. Rzeczywiście, komórki czerniaka o obniżonym poziomie DDX3X syntetyzowały mniejsze ilości białka *de novo*. Dodatkowo, w omawianej publikacji opisałem, że w szczególności jeden z czynników związanych zarówno z normalną melanogenezą jak i z powstawaniem czerniaka, białko MITF, jest regulowane na poziomie translacji mRNA. Moje badania wykazały, że transkrypt kodujący białko MITF zawiera w swoim rejonie 5'UTR stabilną strukturę typu *stem-loop*, analogicznie do sytuacji opisanej w przypadku białka SF3A3 w **publikacji #1**. Ten element regulatorowy determinuje wrażliwość translacji MITF na poziom DDX3X. Analiza mutacyjna, którą wykonałem, wykazała, że zależna od DDX3X translacja



**Rycina 5. DDX3X kontroluje translację czynnika transkrypcyjnego MITF odpowiadając za fenotypy kliniczne w czerniaku.** Poziom translacji MITF jest regulowany w odpowiedzi na różny poziom helikazy RNA – DDX3X. Obniżony poziom DDX3X łączącego się do 5'UTR MITF powoduje obniżenie poziomu MITF, promując w ten sposób potencjał do przerzutowania komórek nowotworowych.

zmniejszoną ekspresją MITF. Co więcej, ponowne wprowadzenie MITF do komórek z wyciszeniem ekspresji DDX3X przywraca wiele z cech komórek kontrolnych, w szczególności obniżając tempo ich migracji.

Aby ocenić czy odkryty element regulatorowy rzeczywiście prowadzi do zmian w ekspresji MITF i determinuje funkcjonowanie czerniaka, w następnym etapie dokonałem analizy funkcji komórek poddanych edycji genomu metodą CRISPR/Cas9,

MITF nie zależy od kontroli na poziomie kompleksu eIF4F, który rozpoznaje metyl-7-guanozynę na końcu 5' mRNA, a raczej jest determinowana przez bezpośrednie wiązanie się rybosomu. Jest to sytuacja analogiczna do regulacji translacji przez tzw. elementy IRES (ang. *Internal Ribosome Entry Site*). IRES są obecne w transkryptach wirusowych i umożliwiają bezpośrednie wiązanie podjednostek rybosomu, niezależnie od obecności eIF4F. Tak więc, obniżony poziom DDX3X skutkuje

która doprowadziła do wycięcia opisanego elementu regulującego translację MITF. Komórki te charakteryzowały się obniżonym poziomem ekspresji białka MITF i posiadały cechy identyczne jak komórki o obniżonym poziomie DDX3X (niższe tempo podziałów komórkowych, wyższe migracji), dodatkowo podkreślając funkcjonalną zależność pomiędzy regulacją translacji MITF przez DDX3X i biologią czerniaka. Dodatkowo, analiza grupy dr Görana Jönssona wykazała, że komórki pozbawione elementu regulującego translację MITF szybciej migrowały do płuc tworząc przerzuty oraz były odporne na terapię stosowaną w czerniaku, a polegającą na zahamowaniu kinazy BRAF i szlaku kinaz MAP.

Podsumowując, w tej publikacji we współpracy z jednym z wiodących zespołów badających biologię czerniaka w Szwecji, opisałem oś regulacyjną związaną ze zmianą w poziomach translacji onkogenu MITF i wyjaśniłem mechanizm molekularny tej kontroli. Podsumowanie najważniejszych wyników zostało przedstawione na **Rycinie 5**.

### ***5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej***

a. 09/2015 – 02/2022     **Lund Stem Cell Center, Lund University, Lund, Szwecja**

Jako stypendysta Fundacji badań nad Nowotworami (Cancerfonden) odbyłem 7-letni staż podoktorski w grupie Dr Cristiana Bellodiego (Lund University Stem Cell Center, Sweden). W tym czasie wykazałem kluczową rolę zależnych od splicingu ścieżek sygnałowych wpływających na stres onkogenny (publikacje **#1** oraz **#2** przedstawionego osiągnięcia naukowego). We współpracy z doktorami Nicolą Guzzim oraz Sowndaryą Muthukumar wyjaśniłem zależną od pseudourydylacji ścieżkę kontroli efektywności syntezy białka niezbędną dla różnicowania zarodkowych komórek macierzystych oraz transformacji białaczkowej w przypadku zespołów mielodysplastycznych (publikacja **#4** przedstawionego osiągnięcia naukowego).

- b. 07 - 10/2010 oraz 02/2011 **Laboratory of Molecular Biology, Cambridge, Wielka Brytania**

Jako stypendysta programu Medical Research Council UK odbyłem staż w laboratorium Dr Ingo Gregera. Przy użyciu pierwotnych hodowli neuronów pochodzących z rejonu hipokampa, badałem przekaz sygnału związany z aktywacją receptorów glutaminergicznych typu AMPA.

- c. 02 – 08/2009 **Neuronal Survival Unit, Lund University, Lund, Szwecja**

Jako student-stypendysta programu Erasmus-Mundus w laboratorium profesora Patrika Brundina (Uniwersytet w Lund, Szwecja) badałem wpływ mutacji w białku patogennym dla choroby Huntingtona (huntingtyna) na różnicowanie neuronalne zarodkowych komórek macierzystych. Wraz z doktorem Philipem Gaughwinem opisaliśmy szlak przekazu sygnału zależny od mikroRNA w czasie powstawania neuronów kory mózgowej w rozwijającym się zarodku.

## **6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.**

W czasie mojego stażu podoktorskiego na uniwersytecie w Lund byłem **organizatorem i prowadzącym serii spotkań *What's next?***, których celem było stworzenie platformy do wymiany pomysłów i spostrzeżeń odnośnie pracy naukowca po doktoracie. Byłem jednym z dwóch pomysłodawców tego projektu, który następnie został przeniesiony pod egidę Lund Stem Cell Center i jest dalej kontynuowany przez kolejne generacje naukowców ze stopniem doktora. W latach 2018-2020 byłem również jednym z trójki **organizatorów i prowadzących spotkania *Hematopoiesis Seminars***, zrzeszających społeczność naukowców badających różne aspekty funkcjonowania komórek macierzystych krwi. W czasie mojego stażu w Lund pełniłem obowiązki **recenzenta trzech prac magisterskich**. Na różnych etapach mojej drogi zawodowej byłem **współopiekunem 3 prac doktorskich (pp. Giulia Beneventi, Nicola Guzzi, Magdalena Madej), 5 prac magisterskich (pp. Paulina Marona, Marta Seczyńska, Mateusz Jeż, Magdalena Kusior, Alvaro Sejas Martinez) oraz 5 prac licencjackich (pp. Oleksandr Yagensky, Mateusz Jeż, Bartłomiej Nalepa, Magdalena Madej, Magdalena Kusior)**. Obecnie jestem promotorem pomocniczym

w trzech postępowaniach doktorskich (pp. Kevork Wakimian, Ashwini Khaladkar oraz Ankita Kumari). W latach 2012-2015 prowadziłem kursy Molekularne mechanizmy angiogenezy oraz Biotechnologia Medyczna na Uniwersytecie Jagiellońskim. Pełniłem również funkcję mentora w programie Stem Cells na Uniwersytecie w Lund w 2021 roku oraz opiekuna staży studenckich Erasmus-Mundus i praktyk licealnych w roku 2023. Jestem wieloletnim (od 2010 roku) **członkiem Polskiego Towarzystwa Biochemii, Polskiego Towarzystwa Biologii Komórki** (od roku 2011), **towarzystw RNA Society** (od roku 2019) oraz **Swedish RNA Society** (od roku 2018). Od tego roku jestem **członkiem Komisji Dyscyplinarnej IMol**, wszedłem również w skład komitetu organizacyjnego przenosin siedziby IMol w październiku 2022. Od zeszłego roku (2022) jestem **edytorem tematycznym** (*Guest Topic Editor*) w czasopiśmie *Frontiers in Oncology* 2022. W ramach popularyzacji nauki uczestniczyłem w wizycie w przedszkolu Akademia Skrzatów w Krakowie oraz Społecznym Liceum Ogólnokształcącym z Międzynarodową Maturą (IB) przy ulicy Raszyńskiej 22 w Warszawie.

**7. Oprócz kwestii wymienionych w pkt. 1-6, wnioskodawca może podać inne informacje, ważne z jego punktu widzenia, dotyczące jego kariery zawodowej.**

**7.1 Publikacje naukowe nie wchodzące w skład osiągnięcia naukowego**

Mój dorobek naukowy składa się z **32 prac** (włączając omówione osiągnięcie naukowe), w skład których wchodzi 29 prac oryginalnych, 2 przeglądowne, oraz 1 rozdział książkowy. Łączny współczynnik oddziaływania (*impact factor*), to około **325**, prace te były cytowane przeszło **1304** razy (baza *Scopus*, 30 sierpnia 2023), generując indeks H na poziomie **18**. W **12 jestem pierwszym lub współpierwszym autorem**, w **2 autorem korespondencyjnym**. 24 prace ukazały się po uzyskaniu przeze mnie doktoratu. Suma punktów MEiN to **4130**. Szczegółowe dane bibliometryczne zawarte są w załączniku nr. 5.

**7.2 Wykaz publikacji spoza osiągnięcia naukowego**

**Publikacje pochodzące ze stażu podoktorskiego na Uniwersytecie w Lund, Szwecja.**

1. Åkerstrand H, Boldrin E, Montano G, Vanhee S, Olsson K, Krausse N, Vergani S, **Cieśla M**, Bellodi C, Yuan J, Enhanced protein synthesis is a defining requirement for neonatal B cell development, Front Immunol. 2023 Apr 17;14:1130930.

Impact Factor: 8.786

Punktacja MEiN: 140

2. Pimkova K, Jassinskaja M, Munita R, **Cieśla M**, Guzzi N, Cao Thi Ngoc P, Vajrychova M, Johansson E, Bellodi C, Hansson J, Quantitative analysis of redox proteome reveals oxidation-sensitive protein thiols acting in fundamental processes of developmental hematopoiesis, Redox Biol. 2022 Jul;53:102343.

Impact Factor: 10.787

Punktacja MEiN: 140

3. Beneventi G, Munita R, Cao Thi Ngoc P, Madej M, **Cieśla M**, Muthukumar S, Krogh N, Nielsen H, Swaminathan V, Bellodi C, The small Cajal body-specific RNA 15 (SCARNA15) directs p53 and redox homeostasis via selective splicing in cancer cells, NAR Cancer. 2021 Jul 9;3(3):zcab026. doi: 10.1093/narcan/zcab026. eCollection 2021 Sep.

Impact Factor: 4.9

4. Guzzi N, **Cieśla M**, Ngoc PCT, Lang S, Arora S, Dimitriou M, Pimková K, Sommarin MNE, Munita R, Lubas M, Lim Y, Okuyama K, Soneji S, Karlsson G, Hansson J, Jönsson G, Lund AH, Sigvardsson M, Hellström-Lindberg E, Hsieh AC, Bellodi C, Pseudouridylation of tRNA-Derived Fragments Steers Translational Control in Stem Cells, Cell;173(5):1204–1216.

Impact Factor: 66.850

Punktacja MEiN: 200

**Publikacje pochodzące z Zakładu Biotechnologii Medycznej, Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie.**

5. Kusienicka A, **Cieśla M**, Bukowska-Strakova K, Nowak WN, Bronisz-Budzyńska I, Seretny A, Żukowska M, Jeż M, Wolnik J, Józkwicz A, Slow-cycling murine melanoma cells display plasticity and enhanced tumorigenicity in syngeneic transplantation assay, Neoplasia. 2023 Feb;36:100865.

Impact Factor: 6.218

Punktacja MEiN: 140

6. Kusienicka A, Bukowska-Strakova K, **Cieśla M**, Nowak WN, Bronisz-Budzyńska I, Seretny A, Żukowska M, Jeż M, Krutyhołowa R, Taha H, Kachamakova-Trojanowska N, Waś H, Kieda C, Józkwicz A, Heme Oxygenase-1 Has a Greater

Effect on Melanoma Stem Cell Properties Than the Expression of Melanoma-Initiating Cell Markers, Int J Mol Sci. 2022 Mar 25;23(7):3596.

Impact Factor: 6.208

Punktacja MEiN: 140

7. Bukowska-Strakova K, Włodek J, Pitera E, Kozakowska M, Konturek-Cieśla A, **Cieśla M**, Gońka M, Nowak W, Wieczorek A, Pawińska-Wąsikowska K, Józkwicz A, Siedlar M, Role of HMOX1 Promoter Genetic Variants in Chemoresistance and Chemotherapy Induced Neutropenia in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia, Int J Mol Sci. 2021 Jan 20;22(3):988.

Impact Factor: 6.208

Punktacja MEiN: 140

8. Podkalicka P, Mucha O, Bronisz-Budzyńska I, Kozakowska M, Pietraszek-Gremplewicz K, Cetnarowska A, Głowniak-Kwitek U, Bukowska-Strakova K, **Cieśla M**, Kulecka M, Ostrowski J, Mięła M, Potulska-Chromik A, Kostera-Pruszczyk A, Józkwicz A, Łoboda A, Dulak J, Lack of miR-378 attenuates muscular dystrophy in mdx mice, JCI Insight. 2020 Jun 4;5(11):e135576.

Impact Factor: 9.484

9. Szade K, Zukowska M, Szade A, Nowak W, Skulimowska I, **Cieśla M**, Bukowska-Strakova K, Gulati GS, Kachamakova-Trojanowska N, Kusienicka A, Einwallner E, Kijowski J, Czauderna S, Esterbauer H, Benes V, L Weissman I, Dulak J, Jozkwicz A, Heme oxygenase-1 deficiency triggers exhaustion of hematopoietic stem cells, EMBO Rep. 2020 Feb 5;21(2):e47895.

Impact Factor: 9,421

Punktacja MEiN: 140

10. Szade A, Szade K, Nowak WN, Bukowska-Strakova K, Muchova L, Gońka M, Żukowska M, **Cieśla M**, Kachamakova-Trojanowska N, Rams-Baron M, Ratuszna A, Dulak J, Józkwicz A, Cobalt protoporphyrin IX increases endogenous G-CSF and mobilizes HSC and granulocytes to the blood, EMBO Mol Med. 2019 Dec;11(12):e09571.

Impact Factor: 14.005

Punktacja MEiN: 200

11. Pietraszek-Gremplewicz K, Kozakowska M, Bronisz-Budzyńska I, **Cieśla M**, Mucha O, Podkalicka P, Madej M, Głowniak U, Szade K, Stepniński J, Jez M,

Andrysiak K, Bukowska-Strakova K, Kaminska A, Kostera-Pruszczyk A, Jozkowicz A, Loboda A, Dulak J, Heme Oxygenase-1 Influences Satellite Cells and Progression of Duchenne Muscular Dystrophy in Mice, *Antioxid Redox Signal*. 2018 Jul 10;29(2):128-148.

Impact Factor: 7.468

Punktacja MEiN: 140

12. Stepniewski J, Pacholczak T, Skrzypczyk A, **Cieśla M**, Szade A, Szade K, Bidanel R, Langrzyk A, Grochowski R, Vandermeeren F, Kachamakova-Trojanowska N, Jez M, Drabik G, Nakanishi M, Jozkowicz A, Dulak J, Heme oxygenase-1 affects generation and spontaneous cardiac differentiation of induced pluripotent stem cells, *IUBMB Life*. 2018 Jan 9.

Impact Factor: 4.709

Punktacja MEiN: 100

13. Kozakowska M, Pietraszek-Gremplewicz K, **Cieśla M**, Seczynska M, Bronisz-Budzynska I, Podkalicka P, Bukowska-Strakova K, Loboda A, Jozkowicz A, Dulak J, Lack of Heme Oxygenase-1 Induces Inflammatory Reaction and Proliferation of Muscle Satellite Cells after Cardiotoxin-Induced Skeletal Muscle Injury, *Am J Pathol*. 2017 Nov 21. pii: S0002-9440(17)30471-6.

Impact Factor: 5.770

Punktacja MEiN: 140

14. Jez M, **Cieśla M**, Stepniewski J, Langrzyk A, Muchova L, Vitek L, Jozkowicz A, Dulak J, Valproic acid downregulates heme oxygenase-1 independently of Nrf2 by increasing ubiquitination and proteasomal degradation, *Biochem Biophys Res Commun*, 2017 Mar 25;485(1):160-166.

Impact Factor: 3.332

Punktacja MEiN: 100

15. Bukowska-Strakova K, **Cieśla M**, Szade K, Nowak W, Straka R, Szade A, Tyszka-Czochara M, Najder K, Konturek A, Siedlar M, Dulak J, Jozkowicz A, Heme oxygenase 1 affects granulopoiesis in mice through control of myelocyte proliferation, *Immunobiology* 2016.

Impact Factor: 3.152

Punktacja MEiN: 100

16. Kozakowska M, Kotlinowski J, Grochot-Przeczek A, **Cieśla M**, Pilecki B, Derlacz R, Dulak J, Jozkowicz A, Myoblast-conditioned media improve regeneration



and revascularization of ischemic muscles in diabetic mice, Stem Cell Res Ther. 2015 Apr 12; 6:61.

Impact Factor: 8.088

Punktacja MEiN: 100

17. Skrzypek K, Tertil M, Golda S, **Cieśla M**, Weglarczyk K, Collet G, Guichard A, Kozakowska M, Boczkowski J, Was H, Gil T, Kuzdzal J, Muchova L, Vitek L, Loboda A, Jozkowicz A, Kieda C, Dulak J, Interplay between heme oxygenase-1 and miR-378 affects non-small cell lung carcinoma growth, vascularization, and metastasis, Antioxid Redox Signal. 2013 Sep 1;19(7):644-60.

Impact Factor: 7.468

Punktacja MEiN: 140

18. Bartelik A#, **Cieśla M#**, Kotlinowski J, Bartelik S, Czaplicki D, Grochot-Przeczek A, Kurowski K, Koteja P, Dulak J, Józkowicz A, Development of hyperglycemia and diabetes in captive Polish bank voles, Gen Comp Endocrinol. 2013 Mar 1. #Współdzielone pierwsze autorstwo.

Impact Factor: 3.255

Punktacja MEiN: 100

19. Stachurska A, **Cieśla M**, Kozakowska M, Wolfram S, Boesch-Saadatmandi C, Rimbach G, Jozkowicz A, Dulak J, Loboda A, Cross-talk between microRNAs, nuclear factor E2-related factor 2, and heme oxygenase-1 in ochratoxin A-induced toxic effects in renal proximal tubular epithelial cells, Mol Nutr Food Res. 2013 Mar.

Impact Factor: 4.653

Punktacja MEiN: 100

20. Kozakowska M#, **Cieśla M#**, Stefanska A, Skrzypek K, Was H, Jazwa A, Grochot-Przeczek A, Kotlinowski J, Szymula A, Bartelik A, Mazan M, Yagensky O, Florczyk U, Lemke K, Zebzda A, Dyduch G, Nowak W, Szade K, Stepniewski J, Majka M, Derlacz R, Loboda A, Dulak J, Jozkowicz A, Heme oxygenase-1 inhibits myoblast differentiation by targeting myomirs, Antioxid Redox Signal. 2012 January 15. #Współdzielone pierwsze autorstwo.

Impact Factor: 7.468

Punktacja MEiN: 100

**Publikacje pochodzące ze współpracy i staży krótkoterminowych (Uniwersytet w Lund, Szwecja oraz Uniwersytet w Cambridge, Wielka Brytania)**

21. Jakubowska MA, Pyka J, Michalczyk-Wetula D, Baczyński K, **Cieśla M**, Susz A, Ferdek PE, Płonka BK, Fiedor L, Płonka PM, Electron paramagnetic resonance spectroscopy reveals alterations in the redox state of endogenous copper and iron complexes in photodynamic stress-induced ischemic mouse liver, Redox Biol. 2020 Jul;34:101566.

Impact Factor: 10.787

Punktacja MEiN: 140

22. Goździalska A, Jaśkiewicz J, Knapik-Czajka M, Drąg J, Gawlik M, **Cieśla M**, Kulis A, Zarzycki D, Lipik E, Association of Calcium and Phosphate Balance, Vitamin D, PTH, and Calcitonin in Patients with Adolescent Idiopathic Scoliosis, Spine (Phila Pa 1976). 2016 Apr;41(8):693-7.

Impact Factor: 4.297

Punktacja MEiN: 140

23. Gaughwin PM#, **Ciesla M#**, Lahiri N, Tabrizi SJ, Brundin P, Björkqvist M, Hsa-miR-34b is a plasma-stable microRNA that is elevated in pre-manifest Huntington's disease, Hum Mol Genet. 2011 April 1. #Współdzielone pierwsze autorstwo.

Impact Factor: 7.636

Punktacja MEiN: 140

24. Gaughwin P, **Ciesla M**, Yang H, Lim B, Brundin P, Stage-Specific Modulation of Cortical Neuronal Development by Mmu-miR-134, Cereb Cortex. 2011 January 12.

Impact Factor: 6.544

Punktacja MEiN: 140

### **Publikacje przeglądowe oraz rozdziały w książkach**

25. **Ciesla M**, RNA in Cancer, Book Chapter 11 in: Rna-Based Regulation in Human Health and Disease (Elsevier), Volume 19 in Translational Epigenetics.

26. **Cieśla M**, Dulak J, Józkwicz A, MicroRNAs and epigenetic mechanisms of rhabdomyosarcoma development, Int J Biochem Cell Biol. 2014 Aug;53:482-92.

Impact Factor: 5.652

Punktacja MEiN: 140

27. **Ciesla M**, Skrzypek K, Kozakowska M, Łoboda A, Józkwicz A, Dulak J, microRNAs as biomarkers of disease onset, Anal Bioanal Chem., 2011 May 6.

Impact Factor: 4.478

Punktacja MEiN: 70

### 7.3 Udział w konferencjach, nagrody oraz kierownictwo w grantach naukowych

Dodatkowo, w poprzednich latach uczestniczyłem w wielu aktywnościach naukowych, takich jak kierowanie własnymi projektami badawczymi, prezentacja wyników w czasie zaproszonych bądź wybranych z puli streszczeń wystąpień ustnych, jak również recenzje projektów dla polskich i europejskich agencji finansujących naukę, prac magisterskich i artykułów naukowych w międzynarodowych czasopismach z Listy Filadelfijskiej. Wiele z prezentacji zostało nagrodzonych, m. in. przez Polskie Towarzystwo Biologii Komórki, szwedzkie Towarzystwo Biologii RNA, fundacje FASEB, Gordon czy też Europejską Organizację Biologii Molekularnej (EMBO). W szczególności:

**2022 – 2023** zaproszenie do prowadzenia 9 seminariów w Polsce i za granicą, w tym w ramach *Diamond Seminar series* w Małopolskim Centrum Biotechnologii w Krakowie, *RNA Club Warsaw*, w Instytucie im. Marcelego Nenckiego, Stem Cell Center w Lund czy też w IOCB w Brnie (Czechy).

**2023 – 2028** kierownik projektu Sonata Bis numer 2022/46/E/NZ3/00141 Narodowego Centrum Nauki pod tytułem **Koordinacja funkcji splajseosomu podczas rozwoju zarodkowego**. Całkowita kwota projektu 4,887.800 złotych.

**2022 – 2026** kierownik projektu Opus numer 2021/43/B/NZ3/01177 Narodowego Centrum Nauki pod tytułem **Analiza funkcji kompleksu SF3 w krwiotwórczych komórkach macierzystych**. Całkowita kwota projektu 2,997.100 złotych.

**2019 – 2022** stypendium na staż podoktorski w ramach Szwedzkiej Fundacji badań nad Nowotworami (Cancerfonden). Łączna kwota finansowania ~1MLN złotych.

**2019 – 2022** stypendium na staż podoktorski w ramach Szwedzkiej Fundacji Badań Medycznych (SSMF). Łączna kwota finansowania ~700.000 złotych. Zrezygnowałem z akceptacji tego stypendium.

**2013 – 2015** kierownik grantu badawczego *Ventures*, numer grantu 2013-11/2 Fundacji na rzecz Nauki Polskiej. Tytuł projektu: **Nowy model w badaniach nad rozwojem mięsaka prążkowanokomórkowego: rola oksygenazy hemowej-1 w patologii *rhabdomyosarcoma***. Byłem jedynym grantobiorcą., który dwukrotnie uzyskał finansowanie programu *Ventures*. Całkowita kwota 144.000 złotych.

**2013** stypendium Ministerstwa Edukacji i Szkolnictwa Wyższego dla najlepszych doktorantów.

**2013 – 2014** kierownik grantu badawczego ze środków strukturalnych Wydziału Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego. Tytuł projektu: **Długotrwały efekt drobnocząsteczkowych inhibitorów oksygenazy hemowej-1 na rozwój mięsaka prążkowanokomórkowego**. Całkowita kwota 25.000 złotych.

**2012 – 2013** kierownik grantu badawczego ze środków strukturalnych Wydziału Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego. Tytuł projektu: **Wpływ drobnocząsteczkowych inhibitorów oksygenazy hemowej-1 na rozwój mięsaka prążkowanokomórkowego *in vivo***. Całkowita kwota 30.000 złotych.

**2011 – 2013** kierownik grantu badawczego *Ventures*, numer grantu 2011-7/2 Fundacji na rzecz Nauki Polskiej. Tytuł projektu: **Nowa strategia leczenia mięsaka prążkowanokomórkowego: indukcja różnicowanie nowotworu**. Całkowita kwota 105.500 złotych.

**2016 – obecnie** recenzent *ad hoc* w czasopismach Nature Communications, International Journal of Molecular Sciences, JCM, Biomolecules, Cancers, Cells, Hereditas, Scientific Reports, Acta Biochemica Polonica. Recenzent grantów *Preludium* Narodowego Centrum Nauki w Polsce oraz *Consolidator* Europejskiej Rady Nauki (European Research Council – ERC). Recenzent trzech prac magisterskich na Uniwersytecie w Lund. Członek 6 komisji doradczych w projektach doktoranckich w IMol PAN.



(podpis wnioskodawcy)

## Bibliografia

1. Lee, S.C., and Abdel-Wahab, O. (2016). Therapeutic targeting of splicing in cancer. *Nat Med* 22, 976-986. 10.1038/nm.4165.
2. Kahles, A., Lehmann, K.V., Toussaint, N.C., Hüser, M., Stark, S.G., Sachsenberg, T., Stegle, O., Kohlbacher, O., Sander, C., and Rätsch, G. (2018). Comprehensive Analysis of Alternative Splicing Across Tumors from 8,705 Patients. *Cancer Cell* 34, 211-224.e216. 10.1016/j.ccell.2018.07.001.
3. Dvinge, H., and Bradley, R.K. (2015). Widespread intron retention diversifies most cancer transcriptomes. *Genome Med* 7, 45. 10.1186/s13073-015-0168-9.
4. Hsu, T.Y., Simon, L.M., Neill, N.J., Marcotte, R., Sayad, A., Bland, C.S., Echeverria, G.V., Sun, T., Kurley, S.J., Tyagi, S., et al. (2015). The spliceosome is a therapeutic vulnerability in MYC-driven cancer. *Nature* 525, 384-388. 10.1038/nature14985.
5. Cieśla, M., Ngoc, P.C.T., Cordero, E., Martinez Á, S., Morsing, M., Muthukumar, S., Beneventi, G., Madej, M., Munita, R., Jönsson, T., et al. (2021). Oncogenic translation directs spliceosome dynamics revealing an integral role for SF3A3 in breast cancer. *Mol Cell* 81, 1453-1468.e1412. 10.1016/j.molcel.2021.01.034.
6. Yapa, N.M.B., Lisnyak, V., Reljic, B., and Ryan, M.T. (2021). Mitochondrial dynamics in health and disease. *FEBS Lett* 595, 1184-1204. 10.1002/1873-3468.14077.
7. Leppek, K., Das, R., and Barna, M. (2018). Functional 5' UTR mRNA structures in eukaryotic translation regulation and how to find them. *Nat Rev Mol Cell Biol* 19, 158-174. 10.1038/nrm.2017.103.
8. Mays, S.G., and Valcárcel, J. (2021). Empowering MYC carcinogenesis via RNA loops. *Mol Cell* 81, 1365-1367. 10.1016/j.molcel.2021.03.011.
9. Sciarrillo, R., Wojtuszkiewicz, A., Assaraf, Y.G., Jansen, G., Kaspers, G.J.L., Giovannetti, E., and Cloos, J. (2020). The role of alternative splicing in cancer: From oncogenesis to drug resistance. *Drug Resist Updat* 53, 100728. 10.1016/j.drug.2020.100728.
10. Lappin, K.M., Barros, E.M., Jhujh, S.S., Irwin, G.W., McMillan, H., Liberante, F.G., Latimer, C., La Bonte, M.J., Mills, K.I., Harkin, D.P., et al. (2022). Cancer-Associated SF3B1 Mutations Confer a BRCA-Like Cellular Phenotype and Synthetic Lethality to PARP Inhibitors. *Cancer Res* 82, 819-830. 10.1158/0008-5472.Can-21-1843.
11. Cieśla, M., Ngoc, P.C.T., Muthukumar, S., Todisco, G., Madej, M., Fritz, H., Dimitriou, M., Incarnato, D., Hellström-Lindberg, E., and Bellodi, C. (2023). m(6)A-driven SF3B1 translation control steers splicing to direct genome integrity and leukemogenesis. *Mol Cell* 83, 1165-1179.e11111. 10.1016/j.molcel.2023.02.024.
12. Zhou, Z., Gong, Q., Wang, Y., Li, M., Wang, L., Ding, H., and Li, P. (2020). The biological function and clinical significance of SF3B1 mutations in cancer. *Biomark Res* 8, 38. 10.1186/s40364-020-00220-5.
13. Meyer, K.D., and Jaffrey, S.R. (2014). The dynamic epitranscriptome: N6-methyladenosine and gene expression control. *Nat Rev Mol Cell Biol* 15, 313-326. 10.1038/nrm3785.
14. Zou, Z., and He, C. (2023). Splice epitranscriptomics and DNA damage repair together: ALKBH5-m(6)A-SF3B1 regulation in leukemic transformation. *Mol Cell* 83, 1022-1023. 10.1016/j.molcel.2023.02.019.
15. Chen, C., Dorado Garcia, H., Scheer, M., and Henssen, A.G. (2019). Current and Future Treatment Strategies for Rhabdomyosarcoma. *Front Oncol* 9, 1458. 10.3389/fonc.2019.01458.
16. Jozkowicz, A., Was, H., and Dulak, J. (2007). Heme oxygenase-1 in tumors: is it a false friend? *Antioxid Redox Signal* 9, 2099-2117. 10.1089/ars.2007.1659.
17. Kozakowska, M., Cieśla, M., Stefanska, A., Skrzypek, K., Was, H., Jazwa, A., Grochot-Przeczek, A., Kotlinowski, J., Szymula, A., Bartelik, A., et al. (2012). Heme oxygenase-1 inhibits myoblast differentiation by targeting myomirs. *Antioxid Redox Signal* 16, 113-127. 10.1089/ars.2011.3964.

18. Li, H., Hu, F., Gale, R.P., Sekeres, M.A., and Liang, Y. (2022). Myelodysplastic syndromes. *Nat Rev Dis Primers* 8, 74. 10.1038/s41572-022-00402-5.
19. Cazzola, M. (2020). Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med* 383, 1358-1374. 10.1056/NEJMra1904794.
20. Signer, R.A., Magee, J.A., Salic, A., and Morrison, S.J. (2014). Haematopoietic stem cells require a highly regulated protein synthesis rate. *Nature* 509, 49-54. 10.1038/nature13035.
21. Guzzi, N., Cieśla, M., Ngoc, P.C.T., Lang, S., Arora, S., Dimitriou, M., Pimková, K., Sommarin, M.N.E., Munita, R., Lubas, M., et al. (2018). Pseudouridylation of tRNA-Derived Fragments Steers Translational Control in Stem Cells. *Cell* 173, 1204-1216.e1226. 10.1016/j.cell.2018.03.008.
22. Long, G.V., Swetter, S.M., Menzies, A.M., Gershenwald, J.E., and Scolyer, R.A. (2023). Cutaneous melanoma. *Lancet* 402, 485-502. 10.1016/s0140-6736(23)00821-8.
23. Ryan, C.S., and Schröder, M. (2022). The human DEAD-box helicase DDX3X as a regulator of mRNA translation. *Front Cell Dev Biol* 10, 1033684. 10.3389/fcell.2022.1033684.