

Recenzja rozprawy doktorskiej

mgr Karoliny Rassek

pt: „Identification of mechanisms related to the expression of TMEM244 gene and its role in cutaneous T-cell lymphomas”

Recenzja wykonana na podstawie pisma zgodnego z uchwałą Rady Naukowej Instytutu Genetyki Człowieka PAN nr 10/53/2023 z dnia 16 marca 2023 (Poznań, ul. Strzeszyńska 32) oraz nadesłanego przy nim egzemplarza rozprawy doktorskiej.

Rozrosty (nowotwory) hematologiczne jako grupa nie należą do najczęstszych nowotworów u ludzi. W tej grupie znajdują się bardzo liczne jednostki. Podstawą budowy obowiązujących w praktyce klinicznej klasyfikacji jest po pierwsze podstawowa linia komórkowa, w której doszło do zaburzeń. Dodatkowo, w klasyfikacjach bierze się pod uwagę możliwość zdefiniowania danej jednostki chorobowej (z wykorzystaniem danych klinicznych, obrazu morfologicznego, ekspresji białek oraz podłoża zaburzeń genetycznych), a także opisanie dynamiki procesu, co może mieć znaczenie dla prowadzenia odpowiedniej terapii. Wśród rozrostów hematologicznych znajduje się niezwykle heterogenna grupa, określona w tzw. grupie dojrzałych komórek T oraz komórek NK wg zmodyfikowanej wersji wydania 4 Klasyfikacji WHO, a także w podobnym układzie – ale ze zwiększeniem liczby wydzielonych jednostek morfologiczno-klinicznych – w obecnie ogłoszonej 5 wersji klasyfikacji (opublikowanej w roku 2022 pod nazwą WHO-HAEM5). Interesującym pod względem poznawczym jest grupa tzw. chłoniaków z komórek T skóry, w których wyodrębniono zbliżone do siebie pod niektórymi względami jednostki takie jak ziarniniak grzybiasty (*mycosis fungoides*) oraz zespół Sezaryego (*Sezary syndrome*), które z punktu widzenia przebiegu biologii oraz klinicznego obrazu tworzą odrębne jednostki chorobowe.

W przedstawionej do recenzji rozprawie mgr Karolina Rassek przedstawiła badania wykonane w zespole prof. Grzegorza Przyłskiego (promotor rozprawy) oraz przy udziale promotora pomocniczego dr Katarzyny Iżykowskiej. Rozprawę doktorską stanowią publikacje opublikowane w recenzowanych czasopismach, z których 2 stanowią prace oryginalne (Iżykowska K., Rassek K., i wsp. *J. Cell Mol Med* 2020;18:10970-10977 oraz Rassek K., Iżykowska K., i wsp. *Int J Mol Sci* 2023;24:3531), jedna została opublikowana jako list do redakcji, ale w swojej istocie ma charakter pracy oryginalnej (Rassek K., Iżykowska K., i wsp. *J Invest Dermatol* 2023;143:344-347) oraz jednej pracy poglądowej (Rassek K., Iżykowska K., *Cancer [Basel]* 2020;12:2129). Łączny Impact factor wymienionych prac wynosi 24,582 - co odpowiada 520 pkt wg listy rankingowej MEiN.

Otrzymały do recenzji egzemplarz zawiera 112 ponumerowanych stron, na których zawarto m.in. założenia oraz streszczenie rozprawy, kopie przedmiotowych publikacji opatrzone każdorazowo wprowadzeniem oraz stanowisko większości współautorów publikacji wykorzystanych w dysertacji.

W zakresie badań będących przedmiotem rozprawy, Doktorantka skupiła się przede wszystkim na poszukiwaniu, opisanu oraz wskazaniu możliwości wykorzystania w praktyce klinicznej genu *TMEM244*. W badaniach skupiono się głównie na grupie pacjentów z zespołem Sezaryego. Natomiast badania wykonano wykorzystując materiał pochodzący od pacjentów z klinicznie potwierdzonym rozpoznaniem zespołu Sezaryego, a w grupie porównawczej byli pacjenci z innymi rozrostami hematologicznymi (ziarniniak grzybiasty, inne rozrosty z komórek T, białaczki z komórek B) oraz zdrowi osobnicy. Część badań wykonana była z wykorzystaniem komercyjnie dostępnych linii komórkowych.

Wykonane badania pozwoliły na identyfikację mechanizmów aktywacji genu *TMEM244*. Na podstawie wykonanych w dalszej części badań z wykorzystaniem modyfikacji linii komórkowych, wskazano na potencjalną użyteczność praktyczną oznaczeń ekspresji genu *TMEM244* jako jednego z markerów wykorzystywanych w diagnostyce zespołu Sezaryego.

Podsumowując ocenę przedstawionej rozprawy stwierdzam, że wskazane w założeniach cele zostały jasno sprecyzowane, a toku pracy zrealizowane. Wykorzystano nowoczesne techniki badawcze, w tym pionierskie zastosowanie układu CRISP-dCas9-TET1 w celu oceny metylacji regionu promotora genu *TMEM244* w badaniach skórnych chłoniaków z komórek T. wartym podkreślenia jest fakt, wskazania w pracach opublikowanych na podstawie badań własnych, możliwości wykorzystania oceny ekspresji genu *TMEM244* w rutynowej diagnostyce klinicznej. Wskazane elementy uprawniają do stwierdzenia, że rozprawa doktorskiej mgr Karoliny Rassek, że spełnia ustawowe wymogi ubiegania się o stopień doktora. Przeto przedkładam Radzie Naukowej Instytutu Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu wnioski o dopuszczenie mgr Karoliny Rassek do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie pracy, zgodnie z zasadami obowiązującymi w Instytucie.

Poznań, dnia 26 maja 2023r.


Prof. dr hab. Andrzej Marszałek
Specjalista patomorfolog
1408023