

Prof. dr hab. n. med. Emilian Snarski

Kliniczny Oddział Hematologii

Szpital Uniwersytecki w Zielonej Górze

Ocena dorobku naukowego oraz osiągnięcia naukowego – cyklu publikacji pt „Poszukiwanie podłoża molekularnego zespołu Sezary’ego należącego do grupy chłoniaków skórnych z komórek T.” w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne wszczętym na wniosek z dnia 2023-04-26 dr Katarzyny Iżykowskiej.

Wykształcenie i przebieg pracy naukowej

Dr Katarzyna Iżykowska studiowała na Uniwersytecie im. Adama Mickiewicza w Poznaniu i na University of Sydney w Australii. Studia zakończyła odpowiednio obroną pracy magisterskiej pt. „Wpływ wybranych cukrów na hemolityczną aktywność amfoterycyny B wobec erytrocytów świńskich” (2005) i uzyskaniem tytułu Master of Applied Science(2007). W 2013 obroniła pracę doktorską pt „Charakterystyka molekularna delecji w regionie 6q23-27 w zespole Sezary’ego i białaczce z dużych ziarnistych limfocytów T”

Ocena osiągnięcia naukowego

Przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe to cykl 5 publikacji – 4 prac oryginalnych i jednej pracy przeglądowej zatytułowany **„Poszukiwanie podłoża molekularnego zespołu Sézary’ego należącego do grupy chłoniaków skórnych z komórek T” . Sumaryczny IF pracy wynosi 41,664** (wg Web of Science) oraz **560** punktów ministerialnych (Ministerstwa Edukacji i Nauki, MEiN). W skład cyklu prac wchodzi następujące publikacje:

1. Katarzyna Iżykowska, Grzegorz K Przybylski*, Claudia Gand, Floriane C Braun, Piotr Grabarczyk, Andreas W Kuss, Karolina Olek-Hrab, Armando N Bastidas Torres, Maarten H Vermeer, Willem H Zoutman, Cornelis P Tensen, Christian A Schmidt *Genetic rearrangements result in altered gene expression and novel fusion transcripts in Sézary syndrome.*

Oncotarget. 2017 Jun 13;8(24):39627-39639. doi: 10.18632/oncotarget.17383.

IF2017- 0 (czasopismo utraciło IF po opublikowaniu pracy) (IF2016-5,168) MEiN2017-40

2. Katarzyna Iżykowska, Karolina Rassek, Magdalena Żurawek, Karina Nowicka, Julia Paczkowska, Iwona Ziółkowska-Suchanek, Marta Podralska, Agnieszka Dzikiewicz-Krawczyk, Monika Joks, Karolina Olek-Hrab, Maciej Giefing, Grzegorz K Przybylski* *Hypomethylation of the promoter region drives ectopic expression of TMEM244 in Sézary cells*. J Cell Mol Med. 2020 Sep;24(18):10970-10977. doi: 10.1111/jcmm.15729. Epub 2020 Aug 14. **IF2020-5,310**

MEiN2020-100

3. Katarzyna Iżykowska, Karolina Rassek, Dorota Korsak, Grzegorz K Przybylski* *Novel targeted therapies of T cell lymphomas*. (praca przeglądowa) J Hematol Oncol. 2020 Dec 31;13(1):176. doi: 10.1186/s13045-020-01006-w. **IF2020-17,388 MEiN2020-140**

4. Karolina Rassek, Katarzyna Iżykowska*, Magdalena Żurawek, Karina Nowicka, Monika Joks, Karolina Olek-Hrab, Berenika Olszewska, Małgorzata Sokółowska-Wojdyło, Wojciech Biernat, Roman J Nowicki, Grzegorz K Przybylski *TMEM244 gene expression as a potential blood diagnostic marker distinguishing Sézary syndrome from mycosis fungoides and benign erythroderma*. J Invest Dermatol. Volume 143, Issue 2, February 2023, Pages 344-347. e3. doi: 10.1016/j.jid.2022.08.046. **IF2021-7,59 MEiN2021-140**

5. Karolina Rassek, Katarzyna Iżykowska*, Magdalena Żurawek, Monika Pieniawska, Karina Nowicka, Xing Zhao, Grzegorz K. Przybylski* *TMEM244 is a long non-coding RNA necessary for CTCL cell growth* Int. J. Mol. Sci. 2023, 24(4), 3531; <https://doi.org/10.3390/ijms24043531>
IF2021-6,208 MEiN2022-140

Habilitantka jest pierwszym autorem w trzech pracach i autorem korespondującym w pozostałych dwóch wchodzących w skład osiągnięcia habilitacyjnego. Autorzy wszystkich publikacji potwierdzili wiodący udział dr Iżykowskiej w ich powstaniu i wyrazili zgodę na wykorzystanie wymienionych prac jako osiągnięcia naukowego w postępowaniu habilitacyjnym.

Chłoniaki skóry to trudny obszar leczniczy. Pomimo dużego postępu naukowego nadal posiadamy niewystarczającą wiedzę w zakresie dobrych markerów diagnostycznych umożliwiających szybką diagnostykę różnicową zespołu Sezary'ego i ziarniniaka grzybiastego i innych chorób o podobnym obrazie klinicznym. Różnicowanie genetyczne, wpływ mikrośrodowiska i ewolucja klonalna mogą prowadzić do występowania u pacjentów kilku różnych fenotypów komórek nowotworowych – zależnych lub wpływających na miejsce ich występowania w organizmie.

W pierwszej z cyklu prac habilitantka skupiła się na analizie genetycznej materiału pochodzącego od pacjentów (NGS) w celu identyfikacji zmian genetycznych mogących mieć

znaczenie dla rozwoju choroby. Dzięki współpracy w ramach projektu NCN HARMONIA4 do projektu włączono ośrodki polskie i zagraniczne. Dzięki projektowi zidentyfikowano 15 nowych genów fuzyjnych z czego 9 ulegało ekspresji w komórkach nowotworowych. To co wydaje się istotne to duża zmienność genetyczna tej choroby. O istotności pracy świadczy relatywnie duża liczba cytowań.

W drugiej pracy z cyklu habilitantka poddaje analizie ekspresję genu TMEM244 którego ekspresja została przez nią i zespół wykryta u chorych z zespołem Sezary'ego ale nie u zdrowych osób. Dodatkowo analizie zostaje poddana metylacja obszarów regulujących ekspresję tego genu. Nieprawidłowa ekspresja genu TMEM244 zostaje potwierdzona u chorych z zespołem Sezary'ego, w liniach komórkowych tego nowotworu, zdarza się w niektórych przypadkach chłoniaków T komórkowych, natomiast jest nieobecna w nowotworach B komórkowych jak i u osób zdrowych. Habilitantka demonstruje jak ekspresja tego genu zależy od zmian metylacji jego promotora. Wynikiem tej pracy jest określenie TMEM244 jako dobrego potencjalnego markera zespołu Sezary'ego z racji dużej specyficzności dla tej choroby. Tego typu nowe geny – szczególnie gdy są specyficzne dla danego nowotworu i nie ulegają ekspresji w zdrowych komórkach – mają dużą potencjalną wartość jako narzędzie diagnostyczne i możliwe cele przyszłych terapii.

Trzecia publikacja cyklu jest artykułem poglądowym dotyczącym nowych celów terapii w leczeniu chłoniaków T komórkowych (do których należy zespół Sezary'ego). Te relatywnie rzadkie nowotwory mają dostępną bardzo dużą liczbę opcji terapeutycznych i nawigacja wśród nich staje się coraz trudniejsza. Artykuł bardzo ładnie podsumowuje dostępne opcje terapeutyczne – także te które są na etapie badań klinicznych.

Czwarta publikacja dotyczy analizy możliwości wykorzystania TMEM244 u chorych do identyfikacji Zespołu Sezary'ego. W pracy pokazuje bardzo dobrą wartość diagnostyczną ekspresji TMEM244 w różnicowaniu między zespołem Sezary'ego a innymi nowotworami z zajęciem skóry. Tak dobre dane pokazują, że TMEM244 jest świetnym markerem klinicznym i mógłby zostać włączony do standardów diagnostyki tej choroby.

Piąta publikacja dotyczy roli TMEM244 w funkcjonowaniu komórek nowotworowych. Ta publikacja jest pierwszą próbą określenia roli TMEM244 w funkcjonowaniu komórek nowotworowych. TMEM244 nie koduje białka nowotworowego ale brak jego ekspresji wpływa na ograniczenie wzrostu komórek linii nowotworowych CTCL. TMEM244 należy do długich niekodujących RNA. Najbardziej prawdopodobne jest cytoplazmatyczne działanie produktu tego genu w procesach regulacji translacji, stabilności białek i modulacji szlaków sygnałowych. To ciekawe dane otwierające możliwości dalszych analiz tego funkcji tego genu.

Prace składają się w logiczną całość. Od odnalezienia potencjalnych genów zaangażowanych w rozwój nowotworu, poprzez określenie częstości ich występowania, potencjału do wykorzystania w diagnostyce do badań funkcji w komórkach.

Opierając się na analizie publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe stwierdzam że przedstawiony przez Panią doktor Katarzynę Łżykowską cykl publikacji stanowi oryginalny wkład Habilitantki w rozwój nauki – dobre publikacje z wysokim IF potwierdzają istotność i oryginalność jej prac w zakresie poszukiwania i określania znaczenia nowych markerów w zespole Sezary’ego. Podsumowując, osiągnięcie naukowe dr Katarzyny Łżykowskiej w pełni spełnia kryterium wymagane dla uzyskania stopnia doktora habilitowanego.

Aktywność naukowa realizowana na więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej w szczególności zagranicznej.

Pani dr Katarzyna Łżykowska w trakcie swojej pracy naukowej współpracowała z polskimi i zagranicznymi ośrodkami naukowo-badawczymi – co znajduje potwierdzenie w publikacjach wchodzących w skład cyklu prac jak również w pozostałych publikacjach.

Współprace z krajowymi zespołami badawczymi:

Katedra i Klinika Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Szamarzewskiego 84, 60-569, Poznań, Polska

Monika Joks -współpraca w ramach projektu NCN OPUS14

Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, Polska 31

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii; Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Mariana Smoluchowskiego 17, 80-214, Gdańsk, Polska

Berenika Olszewska, Małgorzata Sokołowska-Wojdyło, Roman J. Nowicki

Katedra i Zakład Patomorfologii; Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Mariana Smoluchowskiego 17, 80-214, Gdańsk, Polska

Wojciech Biernat

Współprace z zagranicznymi zespołami badawczymi:

Clinic for Internal Medicine C, University Greifswald, 17489 Greifswald, Niemcy *Christian A. Schmidt, Piotr Grabarczyk* – współpraca w ramach projektu z konkursu 39 NCN, HARMONIA4, OPUS14

Key Laboratory for Regenerative Medicine of Ministry of Education, Institute of Hematology, School of Medicine, Jinan University, Guangzhou 510632, Chiny
Yangqiu Li – współpraca w ramach pierwszego polsko-chiński konkursu bilateralnego NCBiR

Department of Dermatology, Leiden University Medical Center, Leiden, Holandia
Cornelis P Tensen – współpraca w ramach projektu NCN HARMONIA4 32

Human Molecular Genetics, Institute for Human Genetics, University Medicine Greifswald, Greifswald, Niemcy

Department of Dermatology and Allergy, Skin Cancer Center, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Niemcy *Markus Möbs* – współpraca w ramach realizacji projektu NCN (konkurs 39)

Department of Hematology, Oncology and Tumor Immunology, HELIOS Klinikum Berlin Buch, Berlin, Niemcy *Wolf-Dieter Ludwig* - współpraca w ramach projektu PRELUDIUM1

Podsumowując, Pani doktor Katarzyna Iżykowska wykazywała aktywność naukową realizowaną na więcej niż jednej uczelni/instytucji naukowej zarówno krajowej jak i zagranicznej, a obiektywnym efektem tej współpracy są publikacje naukowe o zasięgu naukowym w których habilitantka jest pierwszą Autorką lub Współautorką

Charakterystyka pozostałego dorobku naukowego

Dorobek naukowy habilitantki stanowi łącznie 17 publikacji. Łączny IF to 92,651 a łączne punktacja MNiSW 1485. Jej prace były cytowane 150 razy.

Dorobek naukowy Pani doktor Katarzyny Iżykowskiej w zakresie nie wchodzącym w skład osiągnięcia naukowego jest wystarczający do awansu naukowego.

Ocena osiągnięć dydaktycznych, organizacyjnych, popularyzujących naukę oraz informacja o otrzymanych nagrodach i wyróżnieniach

Pani doktor Katarzyna Łżykowska pełni obecnie funkcję promotora pomocniczego dwóch doktoratów oraz opiekuna pracy magisterskiej. Była opiekunem studentów podczas ich stażów.

Była zapraszana do wykładów w kraju i za granicą poświęconym tematom poruszonym w jej habilitacyjnym cyklu publikacji.

Czynnie brała udział w działalności organizacji Women for Science – w ramach tej działalności zorganizowała i prowadziła serię spotkań pod tytułem „Inspiring Female Scientists” ze światowej sławy naukowczyniami, które otrzymały nagrodę FEBS EMBO Women in Science: Elly Tanaką, Fioną Watt oraz Dame Caroline Dean.

Angażuje się w działalność stowarzyszenia Gen-i-już działającego przy Instytucie Genetyki Człowieka PAN gdzie prowadzi warsztaty i wykłady o charakterze popularnonaukowym dla dzieci ze szkół podstawowych i ponadpodstawowych, które przyjeżdżają do instytutu w ramach cotygodniowych zajęć. Prowadziła szereg wykładów popularnonaukowych dla różnych szkół, w ramach festiwali nauki.

Jest laureatką licznych stypendiów: Socrates-Erasmus na Uniwersytecie Luton w Wielkiej Brytanii, stypendium START Fundacji na rzecz Nauki Polskiej, programu PROM, ISCL Travel Scholarship Award.

Jest członkinią szeregu towarzystw naukowych takich jak Polskie Towarzystwo Dermatologiczne czy Women in Science.

Recenzowała liczne publikacje w międzynarodowych czasopismach naukowych.

Podsumowując ten obszar działalności Pani doktor Katarzyny Łżykowskiej stwierdzam, że osiągnięcia dydaktyczne i organizacyjne są wystarczające do awansu naukowego

Podsumowanie oceny

Oceniam pozytywnie cykl publikacji pt. „Poszukiwanie podłoża molekularnego zespołu Sezary’ego należącego do grupy chłoniaków skórnych z komórek T.” stanowiący podstawę habilitacji oraz pozostałe osiągnięcia, dorobek naukowy i aktywność doktor Katarzyny Łżykowskiej. Publikacje pokazują posiadanie odpowiedniego doświadczenia i warsztatu badawczego habilitantki niezbędnego do uzyskania kolejnych tytułów naukowych. Publikacje prezentują znaczący wkład w rozwój dyscypliny nauki medycze.

Na podstawie przedstawionej dokumentacji stwierdzam, że osiągnięcia naukowe Pani doktor Katarzyny Łżykowskiej, ubiegającej się o stopień doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medycze, odpowiadają

wymaganiom określonym w art. 219 Ustawy z dn. 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2023 poz . 742 z późn. zm.).

W związku z tym wnioskuję do Komisji habilitacyjnej o nadanie Pani doktor Katarzynie Łżykowskiej stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne, i dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego przed Radą Naukową Instytutu Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu.

Prof. dr hab. n. med. Emilian Snarski
LEKARZ SPECJALISTA HEMATOLOG
SPECJALISTA CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH
SPECJALISTA TRANSPLANTOLOG
7458070

Prof. dr hab. n. med Emilian Snarski