

dorobku naukowego **dr n. med. Katarzyny Iżykowskiej**,
adiunkta Instytutu Genetyki Człowieka Polskiej Akademii Nauk w Poznaniu
i osiągnięcia naukowego zgłoszonego do postępowania habilitacyjnego
*„Poszukiwanie podłoża molekularnego zespołu Sézary’ego należącego do grupy
chłoniaków skórnych z komórek T”*

Analizując dorobek naukowy, osiągnięcia naukowe zgłoszone do postępowania habilitacyjnego, osiągnięcia dydaktyczne i organizacyjne w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego, dokonam oceny:

1. przebiegu pracy zawodowej;
2. działalności naukowej i charakterystyki dorobku naukowego;
3. osiągnięcia naukowego zgłoszonego do postępowania habilitacyjnego.

1. Informacje podstawowe o kandydacie - dr n. med. Katarzyna Iżykowska

1.1. Przebieg pracy zawodowej

Dr med. Katarzyna Iżykowska w 2005 r. ukończyła studia na Wydziale Biologii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu (kierunek studiów i specjalność: biologia eksperymentalna) uzyskując tytuł magistra na podstawie pracy *„Wpływ wybranych cukrowców na hemolityczną aktywność amfoterycyny B wobec erytrocytów świńskich”*. W latach 2006-2007 r. Kandydatka odbyła studia magisterskie na wydziale biotechnologii molekularnej Uniwersytetu w Sydney uzyskując tytuł Master of Applied Science. W 2007 roku odbyła również czteromiesięczny staż w Woolcock Institute of Medical Research w Sydney, Australia. W latach 2008-2012 odbyła studia doktoranckie w Instytucie Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu, gdzie kontynuowała pracę jako biolog (2012-2013), a od 2013 r. jest zatrudniona na stanowisku adiunkta.

1.2. Rozwój naukowy

Dr med. Katarzyna Iżykowska pod opieką promotorską dr hab. Grzegorza Przybylskiego, prof. nadzw. PAN, przygotowała i obroniła z wyróżnieniem rozprawę doktorską pt.: *„Charakterystyka molekularna delecji w regionie 6q23-27*

w zespole Sézary'ego i białaczce z dużych ziarnistych limfocytów T", a uchwałą Rady Naukowej Instytutu Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu z 25 marca 2013 r. uzyskała stopień doktora nauk medycznych w dyscyplinie biologia medyczna. Obecnie Habilitantka pełni funkcję promotora pomocniczego w dwóch przewodach doktorskich oraz opiekuna pracy magisterskiej. Przebieg kariery naukowej dr med. Katarzyny Iżykowskiej charakteryzuje duża konsekwencja zogniskowana na rozwiązywanie problemów badawczych głównie z zakresu genetyki i biologii molekularnej nowotworów.

2. Charakterystyka dorobku naukowego

2.1. Główne kierunki badawcze z podkreśleniem osiągnięć i wkładu do nauki

Działalność naukowa dr n. med. Katarzyny Iżykowskiej obejmuje przede wszystkim zagadnienia dotyczące genetyki i biologii molekularnej nowotworów.

Dorobek naukowy Habilitantki można uszeregować w następujące grupy tematyczne:

- genetyka i biologia molekularna zespołu Sézary'ego należącego do grupy chłoniaków skórnych z komórek T;
- genetyka i biologia molekularna białaczek z dużych ziarnistych limfocytów T;
- stworzenie indukowalnego nokautu genu BCL11B w transgenicznym mysim modelu TAL1/LMO1 białaczki/chłoniaka z komórek T;
- charakterystyka starzenia się układu immunologicznego u długowiecznych myszy Ames dwarf;
- znaczenie indukowanego hipoksją genu FAM13A w niedrobnokomórkowym raku płuc;
- poszukiwanie czynników epigenetycznych związanych z nieswoistą odpowiedzią immunologiczną w cukrzycy typu 1;
- identyfikacja i funkcjonalna charakterystyka długich niekodujących RNA zaangażowanych w zależną od ATM odpowiedź na uszkodzenia DNA.

Najważniejsza część dorobku Habilitantki, w tym znaczna część rozprawy doktorskiej i całe dzieło habilitacyjne dotyczy genetyki i biologii molekularnej zespołu Sézary'ego należącego do grupy chłoniaków skórnych z komórek T. Dr. med. Katarzyna Iżykowska już w swojej pracy doktorskiej przeanalizowała szczegółowo region 6q23-27 u pacjentów z zespołem Sézary'ego pod kątem

rearanżacji genomowych mogących mieć znaczenie w rozwoju choroby, co zostało opublikowane w prestiżowym czasopiśmie *Journal of Investigative Dermatology*. Tematyka poszukiwania podłoża molekularnego zespołu Sézary'ego jest kontynuowana przez Habilitantkę w ramach kierowanego przez nią projektu „*Znaczenie deacetylaz histonowych klasy II: HDAC9 i HDAC10 w zespole Sézary'ego*”, finansowanego w ramach konkursu Narodowego Centrum Nauki. Podsumowując, dr n. med. Katarzyna Iżykowska ma znaczący dorobek naukowy w obszarze genetyki i biologii molekularnej nowotworów.

Należy podkreślić aktywność Habilitantki w realizacji badań naukowych jako Kierownik dwóch projektów finansowanych przez Narodowe Centrum Nauki (PRELUDIUM 1 i SONATA 15) i wykonawca w 6 projektach finansowanych przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego, Narodowe Centrum Nauki i Narodowe Centrum Badań i Rozwoju.

Habilitantka jest członkiem Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego i organizacji Women for Science.

2.2. Ocena liczebności dorobku i czasopism, w których publikowane były prace naukowe.

Dorobek naukowy dr n. med. Katarzyny Iżykowskiej na dzień 26.04.2023 r. stanowiło 17 prac naukowych, w tym 12 prac oryginalnych w recenzowanych czasopismach z impact factor, 1 praca oryginalna w recenzowanym czasopiśmie bez impact factor i 4 prace pogładowe w czasopismach z impact factor. Dr med. Katarzyna Iżykowska jest pierwszym autorem 7 prac, a w 4 publikacjach jest drugim autorem. **Łączny Impact Factor prac wynosi: 92,651; punktacja MNiSW – 1485. Liczba cytacji wynosi wg Web of Science Core Collection – 150. Obliczony na podstawie cytowań indeks H (Hirscha) dla Habilitantki wynosi 6.**

Habilitantka recenzowała do tej pory 9 artykułów w czasopismach z impact factor: *Life*, *International Journal of Molecular Sciences*, *Cancers*, *Journal of Personalized Medicine*, *Pharmaceuticals*, *Biomedicines*.

Dr n. med. Katarzyna Iżykowska przedstawiła jako autor lub współautor ogółem 26 doniesień naukowych na zjazdach i sympozjach w kraju i za granicą. Liczba doniesień na konferencjach międzynarodowych wynosi 17, a krajowych 9.

Podsumowując, dorobek naukowy dr n. med. Katarzyny Iżykowskiej jest nie tylko znaczący, ale także konsekwentnie zogniskowany na zagadnienia badawcze z obszaru

genetyki i biologii molekularnej nowotworów. Sumarycznie spełnia on kryteria stawiane kandydatom do uzyskania stopnia doktora habilitowanego.

3. Ocena osiągnięcia naukowego zgłoszonego do postępowania habilitacyjnego

Osiągnięcie naukowe zgłoszone do postępowania habilitacyjnego zatytułowane „*Poszukiwanie podłoża molekularnego zespołu Sézary’ego należącego do grupy chłoniaków skórnych z komórek T*” stanowi cykl pięciu pełnotekstowych prac opublikowanych w latach 2017-2023 w czasopismach naukowych o łącznym współczynniku oddziaływania IF=41,664 (MNiSW– 560).

Habilitantka jest pierwszym autorem 3 prac, drugim i zarazem autorem korespondującym w dwu pracach. Współautorzy wyrazili zgodę na wykorzystanie publikacji jako podstawę osiągnięcia naukowego w postępowaniu habilitacyjnym dr Katarzyny Iżykowskiej.

Dzieło habilitacyjne porusza różnorakie aspekty podłoża molekularnego zespołu Sézary’ego, co stanowi logiczną kontynuację wcześniejszych zainteresowań i dokonań naukowych dr n. med. Katarzyny Iżykowskiej.

W pierwszej z prac oryginalnych opublikowanej w czasopiśmie *Oncotarget*, Habilitantka przeanalizowała genomy i transkryptomy 9 pacjentów z zespołem Sézary’go metodą sekwencjonowania następnej generacji celem identyfikacji rearanżacji i zmian w ekspresji genów mogących mieć znaczenie dla rozwoju choroby. Analiza genomowego DNA wykazała liczne zmiany liczby kopii w rejonach znanych już genów supresorowych, onkogenów i nowych genów kandydatów, takich jak *MYC*, *TOX*, *TP53*, *NCOR1*, *PTEN*, *FAS*, *DNMT3A*, *USP28*, *CAAP1*. Ponadto, zidentyfikowano nowe rearanżacje genów, które wpłynęły znacząco na poziom ekspresji genów, takich jak *TMEM244*, *EHD1*, *MTMR2*, *RNF123* i *TOX*. W wyniku rearanżacji zidentyfikowano 15 nowych genów fuzyjnych, z czego 9 uległo ekspresji w postaci transkryptów fuzyjnych zgodnych z ramką odczytu: *EHD1-CAPN12*, *TMEM66-BAIAP2*, *MBD4-PTPRC*, *PTPRC-CPN2*, *MYB-MBNL1*, *TFG-GPR128*, *MAP4K3-FIGLA*, *DCPIA-CCL27*, *MBNL1-KIAA2018*, natomiast 5 doprowadziło do ekspresji fragmentów genów nieulegających ekspresji w limfocytach T, takich jak *BAIAP2*, *CPN2*, *GPR128*, *CAPN12*, *FIGLA*. Wyniki badań potwierdziły olbrzymią różnorodność zmian występujących u pacjentów z Zespołem Sézary’go oraz rolę znanych genów supresorowych (*TP53*, *FAS*), modulatorów epigenetycznych (*NCOR1*, *DNMT3A*) i zmian regulacji szlaków sygnałowych (*PTPRC* w sygnalizacji TCR) w patogenezie zespołu Sézary’ego.

W drugiej z prac oryginalnych opublikowanej w *Journal of Cellular and Molecular Medicine* dr n. med. Katarzyna Iżykowska dokonała u chorych na nowotwory hematologiczne analizy ekspresji genu *TMEM244*, którego ektopowa ekspresja została wykazana w poprzednich badaniach u pacjentów z zespołem Sézary'ego. Analiza RT-qPCR wykazała, iż gen *TMEM244* ulega ekspresji ektopowej u wszystkich pacjentów z zespołem Sézary'ego i liniach komórkowych pochodzących z zespołu Sézary'ego, w mniejszym stopniu w ziarniniaku grzybiastym i we frakcji chłoniaków T-komórkowych, ale nie ulega ekspresji w nowotworach złośliwych z komórek B i komórkach jednojądrzastych zdrowych osób. Ponadto wykazano negatywną korelację pomiędzy poziomem ekspresji genu *TMEM244* a stopniem metylacji w jego rejonie promotorowym.

W trzeciej z prac oryginalnych opublikowanej w czasopiśmie *Journal of Investigative Dermatology*, Habilitantka oceniła potencjał diagnostyczny ekspresji genu *TMEM244* do identyfikacji zespołu Sézary'ego. Badania wykazały, że ekspresja *TMEM244* u pacjentów z zespołem Sézary'ego jest znacznie wyższa nie tylko w porównaniu ze zdrowymi dawcami, ale przede wszystkim wyższa niż u pacjentów z chorobami o podobnym obrazie klinicznym, takimi jak ziarniniak grzybiasty i erytrodemie nienowotworowe, co może być szczególnie pomocne w diagnostyce różnicowej. Ponadto, wykazano wyższą ekspresję *TMEM244* w komórkach pamięci (CD45RO+) CD4+ i CD8+, co jest zgodne z immunofenotypem komórek Sézary'ego.

W czwartej pracy oryginalnej opublikowanej w *International Journal of Molecular Sciences*, dr n. med. Katarzyna Iżykowska dokonała analizy funkcji genu *TMEM244* w chłoniakach skórnych T-komórkowych. W pracy wykazano, że ekspresja *TMEM244* jest niezbędna do wzrostu komórek chłoniakach skórnych T-komórkowych, dlatego można go potencjalnie uznać za nowy cel terapeutyczny w leczeniu tych chłoniaków. Chociaż transkrypt *TMEM244* jest zlokalizowany w cytoplazmie, nie koduje on białka, lecz jest długim niekodującym RNA (lncRNA). Zidentyfikowano różne warianty transkryptu *TMEM244*, jednak żaden z nich nie miał znaczącego potencjału kodującego białko i wszystkie ulegały ekspresji na niższym poziomie w porównaniu z głównym wariantem.

Piątą pracę cyklu habilitacyjnego stanowi artykuł przeglądowy opublikowany w *Journal of Hematology & Oncology*, w którym przedstawiono nowe terapie oraz aktualne badania kliniczne i przedkliniczne nad celowanymi terapiami chłoniaków T-komórkowych, w tym zespołu Sézary'ego i innych chłoniaków skórnych T-komórkowych, przy użyciu

inhibitorów deacetylazy histonowej, przeciwciał, limfocytów T z chimerycznymi receptorami antygenowymi, inhibitorów kinazy 3-fosfatydyloinozytolu i inhibitorów kinazy chłoniaka anaplastycznego, stosowanych pojedynczo lub w kombinacjach.

Podsumowując, cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych dr n. med. Katarzyny Iżykowskiej opublikowanych w czasopismach naukowych stanowi znaczący wkład w rozwój dyscypliny nauki medycze. Cykl prac habilitacyjnych nie tylko stanowi przegląd bieżącej wiedzy dotyczącej podłoża molekularnego zespołu Sézary'ego, ale również przynosi szereg informacji w sposób twórczy wzbogacających wiedzę na temat genetyki i biologii molekularnej tego rzadkiego nowotworu. Dojrzałe analizy przedstawione w pracach z cyklu habilitacyjnego są odzwierciedleniem dużej fachowości Habilitantki. Z przeprowadzonych badań wynika, iż podłoże molekularne zespołu Sézary'ego jest bardzo złożone i wiele zmian może mieć znaczenie dla procesu nowotworzenia, w tym zmian na poziomie genomu czy transkryptomu, ale także epigenomu, w tym związanych z poziomem metylacji DNA.

Podsumowanie

Dr n. med. Katarzyna Iżykowska posiada doświadczenie w prowadzeniu badań naukowych. Skoncentrowała się głównie na rozwiązywaniu problemów badawczych i diagnostycznych z zakresu genetyki i biologii molekularnej nowotworów.

Przedstawione mi do oceny osiągnięcie habilitacyjne dr n. med. Katarzyny Iżykowskiej pt. *„Poszukiwanie podłoża molekularnego zespołu Sézary'ego należące do grupy chłoniaków skórnych z komórek T”* oceniam wysoko. Stanowi ono twórczy wkład w rozwój wiedzy medycze. Również pozostałe osiągnięcia Habilitantki stanowią znaczący wkład w rozwój dyscypliny nauki medycze, co stanowi podstawę do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego zgodnie z kryteriami wymienionymi w art. 219 ust. 1 pkt 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce.

Dlatego z pełnym przekonaniem zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu Genetyki Człowieka Polskiej Akademii Nauk w Poznaniu o umożliwienie przystąpienia dr n. med. Katarzynie Iżykowskiej do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Zabrze, 15 marca 2024 r.

KIEROWNIK
Katedry i Kliniki Pediatrii, Hematologii
i Onkologii Dziecięcej
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
Prof. dr hab. n. med. Tomasz Szczepański
prof. dr hab. n. med. Tomasz Szczepański