



Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Szczecin, dnia 18 listopada 2025r.

Prof. dr hab. n. med. Marcin Lener

Pomorski Uniwersytet Medyczny

w Szczecinie

Katedra Onkologii

Zakład Genetyki i Patomorfologii

**Ocena osiągnięcia naukowego oraz aktywności naukowej
Pani dr n. chem. Katarzyny Klonowskiej
w postępowaniu w sprawie nadania stopnia naukowego doktora habilitowanego
w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych
w dyscyplinie nauk biologicznych.**

1. Wykształcenie i przebieg pracy zawodowej.

Pani dr Katarzyna Klonowska, w 2013 roku uzyskała z wyróżnieniem tytuł magistra biotechnologii na Wydziale Biologii, Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. Pracę magisterską zatytułowaną: „Analiza dużych mutacji w genie *BARD1* u pacjentów z rakiem piersi i/lub jajnika” obroniła pod kierunkiem prof. Piotra Kozłowskiego. Jeszcze w trakcie studiów odbyła 3-miesięczny staż w ramach stypendium „The Lifelong Learning Programme – Erasmus” w Division of Molecular Biology of Breast Cancer, Heidelberg University Women’s Clinic/German Cancer Research Center w Heidelbergu, gdzie zdobyła dodatkowe doświadczenie w dziedzinie genetyki i epidemiologii raka piersi.

Po ukończeniu studiów rozpoczęła badania naukowe, które zaowocowały pracą doktorską zrealizowaną pod kierunkiem prof. Piotra Kozłowskiego w Zakładzie Genetyki Molekularnej Instytutu Chemii Bioorganicznej Polskiej Akademii Nauk (ICHB PAN) w Poznaniu.

Po obronie pracy doktorskiej kontynuowała pracę naukową w Zakładzie Genetyki Molekularnej ICHB PAN w Poznaniu a następnie w latach 2018-2023 odbyła staż podoktorski pod kierunkiem doktora David’a Kwiatkowskiego w Brigham and Women’s Hospital i Harvard Medical School w Bostonie. Była również zatrudniona jako konsultant w dziedzinie genetyki nowotworów w firmie farmaceutycznej AADi Bioscience Inc (California, USA) a także na stanowisku post-doc’a w Cancer Genetics Laboratory Brigham and Women’s Hospital i Harvard Medical School w Bostonie. Po odbyciu stażu, w kwietniu 2023 roku rozpoczęła pracę jako adiunkt w Zakładzie Genetyki Molekularnej, a od stycznia 2024 objęła stanowisko kierownika Zakładu Genetyki Nowotworów w ICHB PAN w Poznaniu. Od roku 2018 pełni

również funkcję post-doc'a/członka afiliowanego w Broad Institute of MIT and Harvard w Cambridge.

2. Ocena spełnienia wymagań określonych w Ustawie 2.0 stawianych kandydatom ubiegającym się o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

Odnosząc się do zapisów *Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r. poz. 1668 ze zm.)*, zwaną „*Ustawą 2.0*” z późniejszymi zmianami, **dotyczącą wymogów i dokonywania oceny formalnej wniosków w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego** stwierdzam:

a) Pani Katarzyna Klonowska posiada stopień doktora;

Uzasadnienie:

Habilitantka w 2017 roku uzyskała z wyróżnieniem stopień doktora nauk chemicznych w dziedzinie biochemii na podstawie dysertacji, pt. „Poszukiwanie genów związanych z predyspozycją do raka piersi ze szczególnym uwzględnieniem zmian liczby kopii odcinków DNA jako czynnika ryzyka”. Promotorem w postępowaniu był pan prof. dr hab. Piotr Kozłowski.

b) Habilitantka posiada w dorobku osiągnięcie naukowe, stanowiące znaczny wkład w rozwój w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauk biologicznych, w postaci cyklu powiązanych tematycznie artykułów naukowych, opublikowanych w czasopismach naukowych, które ujęte są w wykazie sporządzonym zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 ust. 2 pkt 2 lit. b Ustawy 2.0.

Uzasadnienie:

Osiągnięcie naukowe Pani dr Katarzyny Klonowskiej, zatytułowane: **„*Germinalne i somatyczne mutacje utraty funkcji w genach TSC1 i TSC2 – rola w nowotworzeniu oraz związek z fenotypem człowieka*”**, obejmuje cykl 7 publikacji, w tym 6 publikacji podsumowujących wyniki badań oryginalnych, oraz 1 publikację przeglądową. Wszystkie prace Habilitantki, wchodzące w niniejszy cykl, powstały w latach 2019-2023, podczas 5-letniego stażu podoktorskiego habilitantki w Brigham and Women's Hospital i Harvard Medical School w Bostonie. W 4 z 7 przedstawionych habilitantka jest pierwszym autorem, w tym w 2 dodatkowo autorem korespondencyjnym a sumaryczny 5-letni współczynnik oddziaływania cyklu prac wynosi 75,1.

Należy podkreślić, że 3 prace z niniejszego cyklu powstały w ramach kierowanego przez Panią dr Katarzynę Klonowską grantu *Postdoctoral Fellowship Grant Award 2020* finansowanego przez *TSC Alliance* (Maryland, USA), który uzyskała i zrealizowała podczas stażu podoktorskiego w Bostonie.

Szerokim celem badań wchodzących w skład osiągnięcia naukowego Habilitantki było scharakteryzowanie germinalnych i somatycznych wariantów/mutacji utraty funkcji w genach *TSC1* i *TSC2* u pacjentów z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC) i pacjentów z różnymi typami nowotworów oraz określenie ich związku z fenotypem.

Pani dr Katarzyna Klonowska **wykonała kompleksową analizę wariantów germinalnych i wariantów o charakterze mozaikowym w genach *TSC1/TSC2* u pacjentów z TSC oraz określiła ich związek z fenotypem** (prace H1, H2, H3, H4). W mojej ocenie ważnym aspektem tej analizy Habilitantki jest obserwacja (opublikowana w *American Journal of Human Genetics*, 2023), że systemowy wariant mozaikowy nie był obecny we krwi u 18% osób z TSC, co podkreśla wartość analizy wielu próbek od każdej osoby. Ponadto mediana częstości allelicznej systemicznych wariantów o charakterze mozaikowym we krwi wyniosła zaledwie ~3%; jest to wartość znacznie niższa niż minimalna częstość alleliczna wariantów raportowana przez większość laboratoriów diagnostycznych (~10-15%) co może prowadzić, jak słusznie zauważa Habilitantka, do pominięcia większości wariantów *TSC1/TSC2* o charakterze mozaikowym w TSC, przy zastosowaniu standardowych testów genetycznych.

Nie do końca natomiast podzielam opinię Habilitantki, uznającą za ciekawą obserwację pozytywnej korelacji pomiędzy liczbą objawów klinicznych związanych z TSC oraz częstością alleliczną wariantów mozaikowych w krwi i/lub ślinie, w genach *TSC1* oraz *TSC2*. Wydaje się być udowodnione, że spektrum objawów fenotypowych określonych chorób jest nasilone wraz z częstością, czy też charakterem wykrytej zmiany w genie/-ach. Uwaga ta nie jest zarzutem a obiektywnym stwierdzeniem faktu, że sama mozaikowość może znacząco wpływać na różnorodność objawów klinicznych w zależności od choćby np., rodzaju mutacji, lokalizacji komórek z mutacją, proporcji komórek z mutacją do zdrowych, czy też tkanki, której dotyczy mutacja.

Za wartościowe uważam natomiast, podniesienie przez Habilitantkę samego problemu diagnostycznego związanego z wykryciem mutacji o charakterze mozaikowym. Wykrycie mutacji „drugiego uderzenia” (wg. teorii Knudsona) w niektórych guzach związanych z TSC, w tym w guzach skóry, stanowi duże wyzwanie diagnostyczne, ze względu na niewielką zawartość komórek guza w biopsjach. **Habilitantka opracowała i zoptymalizowała ultraczułą metodę MHPA - Multiplex High-sensitivity PCR Amplification, wraz z zastosowaniem jej do charakterystyki spektrum somatycznych mutacji w genie *TSC2* o niskiej częstości allelicznej w guzach związanych z TSC (prace H5, H6).** Dzięki temu podejściu i zastosowaniu, **opracowanych przez Habilitantkę skryptów do analizy bioinformatycznej** danych uzyskanych z sekwencjonowania, zidentyfikowała 11 nowych wariantów, nieraportowanych wcześniej w bazie LOVD, w tym ciekawy przypadek dużej

inwersji (221kb) obejmującej część genu *TSC2*, wykrytej w próbce pochodzącej z płynu owodniowego.

Niewątpliwie opracowana przez Panią doktor Katarzynę Klonowską metoda MHPA może znaleźć dalsze zastosowanie w profilowaniu mutacji o niskiej częstości allelicznej nie tylko u pacjentów z TSC ale również u osób z innymi chorobami genetycznymi.

Habilitationka udowodniła również potrzebę dokładnego badania klinicznego, popartego pogłębioną analizą MPS/MHPA o wysokim pokryciu a także, co niezwykle istotne odpowiedniego poradnictwa genetycznego w przypadku osób z marginalnymi cechami TSC i możliwym mozaicyzmem *TSC1* lub *TSC2* (praca H3).

Chcę zwrócić uwagę na dojrzałość naukową Pani dr Katarzyny Klonowskiej, która obiektywnie zaznacza w dyskusji pracy H5, na potencjalne ograniczenie opracowanej metody związane z nierówną głębokością pokrycia wśród amplikonów MHPA. W mojej ocenie, to ograniczenie nie wpływa znacząco na wysoką czułość wykrywania opisywanych zmian/mutacji a dowodzi umiejętności krytycznego i obiektywnego spojrzenia Habilitationki na metodologię i wyniki prowadzonych prac badawczych.

Habilitationka wzięła również udział w wieloośrodkowym badaniu, którego celem było przeprowadzenie kompleksowego genotypowania *TSC1* i *TSC2* w kohorcie 94 niemowląt ze stwardnieniem guzowatym (TSC) i porównanie wyników z objawami klinicznymi. W tym badaniu, była odpowiedzialna za wykonanie analiz opartych o technikę multipleksowej amplifikacji sond zależnych od ligacji (MLPA) (praca H4).

Przeprowadzona przez Panią dr Katarzynę Klonowską prace naukowe i analizy znacząco **wzbogaciły obecną wiedzę na temat spektrum i częstości wariantów o charakterze mozaikowym w genach *TSC1/TSC2* w różnych tkankach oraz cech klinicznych u pacjentów TSC z mozaikowością.**

Dodatkowo, opracowana metoda MHPA została wykorzystana w badaniach dotyczących analizy mutacji somatycznych w genie *TSC2*, w próbkach pochodzących z naczyńiakomięśniakotłuszczaków wątroby, w których habilitationka pełniła kluczową rolę (H6).

Habilitationka brała również udział w wieloośrodkowym badaniu klinicznym fazy II terapii ewerolimusem w kohorcie pacjentów z różnymi nowotworami i zmianami w szlaku mTOR. W badaniu tym pracowała nad charakterystyką mutacji utraty funkcji w genach *TSC1/TSC2* oraz współwystępujących mutacji somatycznych w eksomie guzów nowotworowych, oraz określeniu ich związku z odpowiedzią na terapię ewerolimusem u pacjentów z różnymi typami nowotworów (praca H7). Pomimo, że badania te wykazały, że mutacje utraty funkcji w genach *TSC1/TSC2* nie są uniwersalnym biomarkerem prognostycznym odpowiedzi na terapię ewerolimusem w przypadku zaawansowanych nowotworów dowolnego typu, to

zarówno wykonane przez Habilitantkę analizy, jak i otrzymany wynik mają wartość poznawczą.

c) Pani dr Katarzyna Klonowska wykazuje się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni lub instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej.

Uzasadnienie:

Aktywność naukowa Habilitantki koncentruje się wokół szeroko pojętych badań nad identyfikacją aspektów patogenezы chorób człowieka o podłożu genetycznym. Badania te prowadziła we współpracy zarówno z jednostkami krajowymi, posiadającymi wieloletnie doświadczenie naukowe w badaniach nad identyfikacją zmian w genach związanych z dziedziczną predyspozycją do raków, jak np. Katedra i Zakład Biologii i Genetyki Medycznej, Gdański Uniwersytet Medyczny (publikacje N4, N6), czy Zakład Genetyki i Patomorfologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie (publikacje N9, N11). Prace badawcze w tej tematyce prowadziła również we współpracy z Centrum Rodzinnego Raka Piersi i Jajnika w Szpitalu Uniwersyteckim w Kolonii w Niemczech, gdzie brała aktywny udział w szeroko zakrojonej analizie zmian liczby kopii (ang. *copy number variants*, CNVs) w genach związanych z predyspozycją do raka piersi i jajnika (publikacja N13).

Co jednak najważniejsze, samo osiągnięcie naukowe Pani doktor Katarzyny Klonowskiej będące podstawą ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego powstało jako efekt długoterminowego 5-letniego stażu podoktorskiego Habilitantki, który odbyła w Brigham and Women's Hospital i Harvard Medical School w Bostonie, w grupie badawczej Dr David'a Kwiatkowskiego. Osiągnięcie omówiłem w punkcie b niniejszej recenzji.

Chciałbym zaznaczyć, że badania nad opracowaniem nowej, ultraczułej metody MPS w celu kompleksowej analizy mutacji somatycznych „drugiego uderzenia” w powstaniu naczyńiakowłókniaków skóry twarzy (FAF), Habilitantka przeprowadziła w trakcie wspomnianego stażu podoktorskiego, w ramach realizacji uzyskanego i kierowanego przez Panią dr Katarzynę Klonowską grantu *TSC Alliance Postdoctoral Fellowship Award*.

Z kolei, badanie opisane w publikacji H7 zostało przeprowadzone we współpracy Habilitantki z lekarzami i naukowcami z Dana-Farber Cancer Institute (Boston, MA) i Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC, New York, NY), oraz Novartis.

Pani doktor Katarzyna Klonowska w ramach aktywnej i imponującej współpracy z zagranicznymi instytucjami naukowymi zarówno w trakcie stażu podoktorskiego, jak i obecnie była/jest zaangażowana w ponad 10 projektów naukowych, których celem jest scharakteryzowanie nowych aspektów genomiki TSC i nowotworów, z użyciem nowatorskich metod MPS.

3. Charakterystyka i ocena dorobku naukowego

Zainteresowania i tematyka prac naukowych Pani dr Katarzyny Klonowskiej dotyczą szeroko pojętej genetyce nowotworów. Liczba artykułów Habilitantki opublikowanych w czasopismach naukowych obejmuje 22 pozycje. Sumaryczny Impact Factor na podstawie listy *Journal Citation Reports*, dla 21 publikacji z listy *Web of Science core collection* Habilitantki wynosi **154.9** (za rok poprzedzający publikację) a indeks Hirscha – 12 (16.04.2025r.). Praca naukowa Pani dr Katarzyny Klonowskiej przed uzyskaniem stopnia doktora obejmuje współautorstwo w 9 publikacjach (**N1-N9**), w tym w 5 nich pełniła rolę pierwszego autora a łączny 5-letni IF wynosi 36.4. Sześć publikacji (N1, N2, N4, N6, N8, N9) stanowiło powiązane tematycznie prace naukowe Pani dr Katarzyny Klonowskiej, stanowiące osiągnięcie naukowe będące podstawą rozprawy doktorskiej, obronionej z wyróżnieniem w Instytucie Chemii Bioorganicznej PAN w Poznaniu, w 2017 roku. Z kolei osiągnięcia naukowe Habilitantki po uzyskaniu stopnia doktora zostały docenione 6 nagrodami/stypendiami.

Stwierdzam, że dorobek naukowy Pani dr Katarzyny Klonowskiej wskazuje, że Habilitantka jest ważnym i wartościowym współpracownikiem zespołów badawczych, z którymi prowadzi badania naukowe a osiągnięcia naukowo – badawcze Habilitantki są wystarczające do awansu naukowego.

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

Odnosząc się do innych aspektów działalności Habilitantki w ramach aktywności dydaktyczno-organizacyjnej oraz popularyzacji nauki chcę przykładowo wymienić, że dr Katarzyna Klonowska:

- była opiekunem naukowym 11 osób zarówno w kraju, jak i za granicą, w tym uczniów liceum, college'u oraz studiów magisterskich, doktoranta oraz 3 osób ze stopniem doktora,
- odznacza się dużą aktywnością w ramach popularyzacji nauki, np. wygłosiła wykład na sympozjum „Women in Medicine & Science 2021”, **popularyzującym osiągnięcia kobiet** naukowców i lekarzy w Brigham and Women's Hospital,
- wygłosiła wykład dla studentów Kitasato University z Japonii w ramach realizacji Exchange Program 2022,
- pełni funkcję kierownika Zakładu Genetyki Nowotworów w Instytucie Chemii Bioorganicznej PAN w Poznaniu,
- nabyła umiejętności organizacyjne i zarządzania projektami w Polsce i Stanach Zjednoczonych, jako **Główny Badacz** grantów PRELUDIUM NCN, OPUS NCN oraz prestiżowego TSC Alliance Postdoctoral Fellowship,

- jest członkiem zespołu doradczego Dyrektora Instytutu Chemii Bioorganicznej PAN ds. Rozwoju Młodych Pracowników Naukowych oraz członkiem prestiżowej Akademii Młodych Uczonych PAN (kadencja 2024-2029),
- brała aktywny udział w licznych krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych, również jako członek komitetu organizacyjnego i licznych wydarzeniach propagujących naukę tak w kraju, jak i za granicą,
- wykonała recenzje artykułów naukowych dla czasopism z listy *Web of Science core collection*, w tym dla: *American Journal of Medical Genetics Part A*, *Clinical Genetics*, *Molecular Genetics and Genomic Medicine*, *Plos One*, *Scientific Reports*, *The Journal of Molecular Diagnostics*, *Heliyon*, *Nucleic Acids Research*.

Ponadto, osiągnięcia naukowe Pani dr Katarzyny Klonowskiej zostały docenione 15 nagrodami/stypendiami w Polsce, Stanach Zjednoczonych i Wielkiej Brytanii, z których dość wymienić: „Research Excellence Award 2020 i 2021” za wyróżniające się osiągnięcia naukowe, przyznane przez The Brigham Research Institute’s Research Oversight Committee (Brigham and Women’s Hospital, Boston, USA) oraz stypendium w kategorii habilitacyjnej w programie „L’Oreal-UNESCO dla Kobiet i Nauki 2024”.

Podsumowując ten obszar działalności Pani dr Katarzyny Klonowskiej stwierdzam, że osiągnięcia dydaktyczne, organizacyjne oraz popularyzujące naukę są wystarczające do awansu naukowego.

5. Podsumowanie oceny.

Na podstawie oceny przesłanej dokumentacji dotyczącej osiągnięcia naukowego, aktywności naukowej realizowanej w więcej niż jednej uczelni/institucji naukowej, w szczególności zagranicznej, a także przebiegu pracy zawodowej, wykazu pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych, organizacyjnych, dydaktycznych, popularyzujących naukę, stanowiących podstawę postępowania o nadanie Pani dr Katarzynie Klonowskiej stopnia naukowego doktora habilitowanego stwierdzam, że zgodnie z art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2021r. poz. 478 z późn.zm.), **Pani dr Katarzyna Klonowska spełnia wymagania** stawiane kandydatom na stopień doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauk biologicznych.

Jednocześnie wnioskuję do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu Chemii Bioorganicznej Polskiej Akademii Nauk o dalsze postępowanie w sprawie nadania Pani dr Katarzynie Klonowskiej stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauk biologicznych.



PODPIS ZAUFANY

MARCIN RADOSŁAW
LENER

18.11.2025 12:21:17 GMT+1

Dokument podpisany elektronicznie
podpisem zaufanym