



Poznań, 31-12-2025.

Dr hab. Michał Gdula
Zakład Ekspresji Genów
Instytut Biologii Molekularnej i Biotechnologii
Wydział Biologii/Centrum Zaawansowanych Technologii,
Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu
michal.gdula@amu.edu.pl

Ocena osiągnięcia habilitacyjnego oraz dorobku naukowego dr Katarzyny Klonowskiej

1. Sylwetka Kandydatki

Dr Katarzyna Klonowska ukończyła studia magisterskie w 2013 na Wydziale Biologii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, wykonując pracę w Instytucie Chemii Bioorganicznej Polskiej Akademii Nauk w Poznaniu. Pracę doktorską pt. „Poszukiwanie genów związanych z predyspozycją do raka piersi ze szczególnym uwzględnieniem zmian liczby kopii odcinków DNA jako czynnika ryzyka” wykonywała pod kierunkiem prof. Piotra Kozłowskiego w Instytucie Chemii Bioorganicznej Polskiej Akademii Nauk w Poznaniu. Doktorat obroniła z wyróżnieniem w 2017. W latach 2018-2023 pracowała w ramach stażu podoktoranckiego w laboratorium Dr David’a Kwiatkowskiego, wiodącego eksperta w genetyce raka na Brigham and Women's Hospital i Harvard Medical School w Bostonie, USA. Jest afiliowanym członkiem prestiżowego Broad Institute of MIT and Harvard w Cambridge, USA. Od kwietnia 2023 jest adiunktem w Instytucie Chemii Bioorganicznej Polskiej Akademii Nauk, a od stycznia 2024 kieruje tam Zakładem Genetyki Nowotworów. Dr Klonowska od 2024 kieruje również grantem NCN OPUS. Habilitantka jest współautorem 21 publikacji naukowych z kolekcji Web of Science cytowanych łącznie 523 razy, liczba oraz częstość cytowań poszczególnych prac przekłada się H-index 12.

2. Osiągnięcie naukowe stanowiące podstawę do ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego

Dr Katarzyna Klonowska jako swoje osiągnięcie naukowe pt. „Germinalne i somatyczne mutacje utraty funkcji w genach TSC1 i TSC2 – rola w nowotworzeniu oraz związek z fenotypem człowieka” przedstawiła cykl siedmiu publikacji: 6 artykułów badawczych oraz jedną pracę przeglądową. Prace zostały opublikowane w latach 2019-2023 podczas pięcioletniego stażu podoktorskiego na Brigham and Women's Hospital oraz Harvard Medical School w Bostonie w Laboratorium Dr Davida J. Kwiatkowskiego.

Cztery z siedmiu publikacji ukazały się w prestiżowych czasopismach o wskaźniku Impact Factor > 10 z maksymalną punktacją MNiSW. Dr Klonowska jest pierwszym autorem w 4 publikacjach, w tym



autorem korespondencyjnym w 2 pracach; drugim autorem w dwóch pracach oraz piątym w jednej pracy z ponad 30-toma autorami.

Trzy prace zostały sfinansowane dzięki pozyskanego przez habilitantkę grantu Postdoctoral Fellowship Grant Award 2020 (TSC Alliance). Wiodący charakter dr Klonowskiej we wszystkich pracach włączonych do osiągnięcia został dobrze udokumentowany w oświadczeniach określających wkład, będących częścią dokumentacji habilitacyjnej i nie budzi wątpliwości, łącznie z publikacją Ogórek et al. (H4), w której jest ona co prawda piątym autorem, ale liczba autorów wymienionych to 30 nie wliczając konsorcjum, a wykonane przez nią eksperymenty MLPA miały kluczowe znaczenie dla projektu.

Badania opublikowane w artykułach koncentrowały się na genetycznej patogenezie stwardnienia guzowego (Tuberous Sclerosis Complex, TSC) – autosomalnie dominującego zespołu o częstości ~1/6000, związanego z wariantami utraty funkcji w genach TSC1 i TSC2 oraz roli mutacji w tych genach w rozwoju nowotworów. Stwierdzam, że wybrane prace mogą zostać uznane za cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych w rozumieniu ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce.

Pierwsza publikacja (H1) cyklu składającego się na osiągnięcie habilitacyjne to praca przeglądowa pt.: **"Genetic Etiologies, Diagnosis, and Treatment of Tuberous Sclerosis Complex."** opublikowana w czasopiśmie "the Annual Review of Genomics and Human Genetics", należącym do grupy cenionych magazynów "Annual Reviews". Artykuł przedstawia obecne rozumienie zarówno genetycznych, jak i molekularnych podstaw różnorodnych przejawów stwardnienia guzowego (TSC), ze szczególnym naciskiem na aspekty neurologiczne i neuro-rozwojowe tej choroby. Poza przeglądem literatury zawiera on analizę spektrum i częstości wariantów patogennych w genach TSC1 i TSC2 pacjentów z TSC na podstawie publicznie dostępnych danych podsumowaną za pomocą map rozmieszczenia pokazujących częstość i rozmieszczenie tych zmian w poszczególnych egzonach ww. genów. Praca ukazała się w 2019 najwcześniej i była, jak sama habilitantka przyznaje punktem odniesienia w Jej późniejszych badaniach.

Praca H2 pt.: "Comprehensive genetic and phenotype analysis of 95 individuals with mosaic Tuberous Sclerosis Complex" została opublikowana w starym prestiżowym czasopiśmie "American Journal of Human Genetics" i przedstawia kompleksową charakterystykę mozaikowości TSC. 330 próbek z różnych tkanek od 95 pacjentów zostało przeanalizowanych przy pomocy masywnie równoległego sekwencjonowania (MPS). Bioinformatyczna analiza sekwencji pokrywających > 500-krotnie badane geny wykazała, że warianty TSC1 w mozaikowości TSC występują znacznie rzadziej (9%) niż w TSC germinálním (26%), a częstość alleli wariantów mozaikowych jest istotnie wyższa w TSC1 niż TSC2 zarówno we krwi i ślinie, jak i w guzach skóry, mimo podobnej liczby cech klinicznych TSC w obu grupach. Analiza 330 próbek z 95 pacjentów wykazała, że wariant systemowy, obejmujący wiele tkanek chorej osoby, nie jest zawsze wykrywany we krwi, rozkład wariantów mozaikowych w obydwu genach jest podobny do rozkładu wariantów germinalnych, a objawy kliniczne TSC są mniej częste w mozaikowości niż w TSC germinálním; zidentyfikowano również 11 nowych wariantów, w tym delecje i re-aranżacje. Jest to bardzo wartościowa praca zarówno z punktu widzenia klinicznego, jak i



patogenezy chorób związanych z genami TSC. Warto zauważyć, że praca została wykonana w ramach realizacji grantu kierowanego przez habilitantkę "TSC Alliance".

Praca H3 pt.: "Sporadic facial angiofibroma and sporadic angiomyolipoma mimicking tuberous sclerosis complex" opublikowana w Journal of Medical Genetics zawiera opis przypadku pacjentki z łagodnymi objawami TSC, u której analiza MPS wykazała, że guz skóry twarzy i guz nerki posiadały całkowicie niezależne warianty w TSC2, co sugeruje pochodzenie sporadyczne obu guzów. Przypadek podkreśla znaczenie dokładnego badania klinicznego, wysokoczułej analizy MPS i właściwego poradnictwa genetycznego dla osób z minimalnymi cechami TSC. To ciekawa praca, cenna z klinicznego punktu widzenia powstała w ramach realizacji grantu kierowanego przez habilitantkę "TSC Alliance".

Czwarta praca cyklu habilitacyjnego (H4) opublikowana w czasopiśmie Genetics in Medicine pt.: "TSC2 pathogenic variants are predictive of severe clinical manifestations in TSC infants: results of the EPISTOP study" podsumowuje projekt "EPISTOP" w ramach, którego przeanalizowano genotypy 94 niemowląt z TSC. Kompleksowe genotypowanie TSC1 i TSC2 u 94 niemowląt ze stwardnieniem guzowatym (TSC) przeprowadzono za pomocą MPS, sekwencjonowania genomu, a także multiplexowej zależnej od ligacji amplifikacji sond (ang. Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification, MLPA). Warianty patogenne zidentyfikowano u 99% pacjentów (23 w TSC1, 70 w TSC2), z czym 10% miało mozaikowość. Warianty TSC2 wiązały się z bardziej dotkliwym fenotypem niż warianty TSC1. Wyniki wskazują, że ocena statusu genowego i mozaikowości we wczesnym okresie może mieć znaczenie dla zarządzania klinicznego u niemowląt z TSC. Jest to cenna praca mogąca wpłynąć na polepszenie praktyki lekarskiej. Dr Klonowska w tej pracy wykonała jedynie część analiz - eksperymenty MLPA oraz interpretacje ich wyników, ale miały one kluczowe znaczenie dla pracy.

W piątej pracy cyklu pt.: "Ultrasensitive profiling of UV-induced mutations identifies thousands of subclinical facial tumors in tuberous sclerosis complex" opublikowanej w prestiżowym czasopiśmie Journal of Clinical Investigation habilitantka prezentuje analizę częstości mutacji "drugiego uderzenia" indukowanych UV za pomocą opracowanej przez siebie wysoko czułej metody. Analiza 81 próbek, w tym 66 biopsji skóry, wykazała, że mutacje drugiego uderzenia inaktywujące TSC2 są rozpowszechnione w skórze twarzy pacjentów z TSC, średnio 4,8 mutacji na biopsję 2 mm. Odkryto nową konfigurację mutacji zależną od UV, co poszerza wiedzę na temat patogenezy TSC zależnej od UV. Wykonanie anali było możliwe dzięki opracowaniu przez habilitantkę nowej ultraczułej metody MHPA (Multiplex High-sensitivity PCR Amplification) do analizy mutacji somatycznych w TSC. Standardowe metody genetyczne, takie jak sekwencjonowanie Sangera czy standardowe MPS, mają ograniczoną czułość (odpowiednio <10% i <1% częstości allelicznej). MHPA wykorzystuje unikalne identyfikatory molekularne (UMI) do eliminacji błędów sekwencjonowania i wykrywania mutacji na poziomie 0.01-0.05% częstości allelicznej, zapewniając 10-krotnie wyższą czułość niż standardowe MPS. Ponadto, warto zauważyć, że praca ta powstała w ramach realizacji grantu "TSC Alliance", a dr Klonowska jest w niej zarówno pierwszym wiodącym autorem, jak i autorem współkorespondencyjnym. Świadczy to o naukowej samodzielności habilitantki.



Metoda MHPA została również zastosowana do pierwszej analizy egzomu TSC1/2 z biopsji guzów wątroby pobranych od pacjentów z TSC opublikowanej w specjalistycznym czasopiśmie "Histopathology" w pracy pt.: **"TSC2 inactivation, low mutation burden and high macrophage infiltration characterise hepatic angiomyolipomas"** (H6). U 83% przypadków zidentyfikowano inaktywujące warianty somatyczne w TSC2. Zidentyfikowano 5-18 dodatkowych wariantów somatycznych o nieokreślonej istotności klinicznej, choć ogólnie guzy wykazywały niski poziom mutacji somatycznych.

Ostatnia publikacja cyklu (H7), w której dr Klonowska jest współ-pierwszym autorem pt.: **"Phase II Clinical Trial of Everolimus in a Pan-Cancer Cohort of Patients with mTOR Pathway Alterations"** opublikowana w czasopiśmie "Clinical Cancer Research" prezentuje wyniki badania II fazy klinicznej efektywności leczenia inhibitorem mTORC1 (everolimus). Przebadano 30 pacjentów z zaawansowanymi nowotworami z mutacjami TSC1/TSC2 lub MTOR. Pacjenci otrzymywali everolimus 10 mg dziennie do progresji choroby. Badanie wykazało rozczarowujący procent odpowiedzi (7%) na terapię everolimusem w badanej grupie. W tej wartościowej z punktu widzenia klinicznego publikacji habilitantka opracowała koncepcje badań i wykonała większość analiz genetycznych.

Podsumowanie – ocena osiągnięcia naukowego

Podsumowując uważam, badania opisane w cyklu 6 artykułów badawczych oraz dołączona praca przeglądowa, składające się na osiągnięcie naukowe dr Katarzyny Klonowskiej, stanowią znaczny wkład w pogłębienie zrozumienia mechanizmów patogenezy chorób związanych z mutacjami w genach TSC1 i TSC2: stwardnienia guzowego i licznych nowotworów. Wykonanie tych prac wymagało opanowania różnorodnej metodyki badawczej oraz opracowania nowych metod umożliwiających bardziej czułą diagnostykę. Każda z 7 prac została opublikowana w dobrych lub bardzo dobrych, prestiżowych czasopismach, co dodatkowo potwierdza ich wartość. Przedstawiony dorobek dowodzi również międzynarodową rozpoznawalność habilitantki.

3. Pozostałe osiągnięcia naukowo-badawcze

Aktualna Ustawa Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce nie wymaga od recenzenta oceny pozostałego dorobku, dlatego odniosę się do niego bardzo skrótowo. Dr Katarzyna Klonowska jest autorką lub współautorką 15 publikacji naukowych (N1-N15) opublikowanych w latach 2014-2023 w recenzowanych czasopismach z kolekcji Web of Science. W okresie przed uzyskaniem stopnia doktora (2014-2017) opublikowała 9 prac (N1-N9), z których w 5 była pierwszym autorem (N1, N2, N4, N7, N8, N9). Wszystkie te publikacje koncentrowały się na genetycznych podstawach predyspozycji do raka piersi i/lub jajnika, ze szczególnym uwzględnieniem genu BARD1 i delecji w genie APOBEC3B. W ramach badań doktorskich opracowała także innowacyjne metody analityczne, w tym strategię MLPA do genotypowania wieloallelicznych zmian liczby kopii (N2) oraz test MTTE do oceny efektywności wzbogacania eksomu (N8). Najważniejsze projekty obejmowały analizę dużych mutacji w genie BARD1 u ponad 800 pacjentek z rakiem piersi/jajnika (N4) oraz charakterystykę delecji APOBEC3B w populacji



europejskiej z wykorzystaniem ponad 6000 próbek DNA (N9). Po uzyskaniu stopnia doktora (2018-2023) opublikowała 6 prac (N10-N15), w których występowała jako współautor, nie pełniąc roli pierwszego ani korespondencyjnego autora. Tematyka badań w tym okresie częściowo kontynuowała wcześniejsze zainteresowania genetyką raka piersi i jajnika, obejmując meta-analizę mutacji w 37 genach kandydatach u około 240 tysięcy osób (N10), analizę wariantu założycielskiego BARD1 p.Gln564* w populacji środkowoeuropejskiej obejmującą prawie 20 tysięcy osób (N11) oraz analizę zmian liczby kopii w genach predyspozycji do raka u ponad 4200 pacjentek (N13).

Habilitantka brała udział w organizacji dwóch konferencji oraz prezentowała swoje badania na licznych konferencjach – dała 17 prezentacji ustnych. Dr Klonowska zdobyła 15 nagród i stypendiów w tym Nagrodę za wyróżniającą się pracę doktorską Miasta Poznań oraz Stypendium w kategorii habilitacyjnej w programie 'L'Oreal-UNESCO dla Kobiet i Nauki 2024'.

4. Osiągnięcia organizacyjne i dydaktyczne

Habilitantka opiekowała się nad 6 studentami z Massachusetts Institute of Technology (MIT) i Boston University), 1 doktorantem oraz 3 post-doc'ami. Od stycznia 2024 roku Dr Klonowska kieruje Zakładem Genetyki Nowotworów w Instytucie Chemii Bioorganicznej PAN w Poznaniu. Współuczestniczyła w organizacji dwóch konferencji.

5. Wniosek końcowy

Biorąc pod uwagę pozytywną ocenę osiągnięcia naukowego oraz pozostałego dorobku naukowego, **stwierdzam, że pani dr Katarzyna Klonowska w pełni spełnia ustawowe wymogi dla kandydatów do otrzymania stopnia naukowego doktora habilitowanego** (art. 221 ust. 4 i 5 ustawy z dn. 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, Dz.U. z 2020 r. poz 85 z późn. Zm.). Wniosuję zatem o dopuszczenie habilitantki do dalszych etapów zmierzających do nadania tego stopnia. Ponadto, z uwagi na wysoką jakość badań potwierdzoną opublikowaniem wyników w prestiżowych czasopismach **wniosuję o wyróżnienie wniosku habilitacyjnego**.

Podpisano przez/ Signed by:
Michał Ryszard
Gdula
Data/ Date: 02.01.2026 19:34
mSzofir

Michał Gdula