



INSTYTUT „POMNIK-CENTRUM ZDROWIA DZIECKA”

Prof. dr hab. med. Anna Tylki-Szymańska

Instytut „Pomnik” Centrum Zdrowia Dziecka

Al. Dzieci Polskich 20

04-730 Warszawa

atylki@op.pl

Warszawa , 26 listopada 2025

Recenzja rozprawy doktorskiej

Pani mgr Karoliny Wiśniewskiej

**Identyfikacja czynników genetycznych, biochemicznych i komórkowych
wpływających na przebieg mukopolisacharydoz ze szczególnym
uwzględnieniem choroby Sanfilippo**

Przedmiotem badań Pani mgr Karoliny Wiśniewskiej było badanie i próba oceny wpływu czynników genetycznych, biochemicznych i komórkowych na patomechanizm mukopolisacharydoz a zwłaszcza na postaci neuronopatyczne, które mają swoją szczególną ekspresję w typie trzecim mukopolisacharydozy czyli w chorobie Sanfilippo.

Objawy choroby Sanfilippo wiążą się z postępującym zajęciem ośrodkowego układu nerwowego (OUN) prowadzącym w przeciągu dwóch dekad do głębokiej degradacji neurologicznej i śmierci. W obrazie klinicznym i dynamice postępu choroby dominuje właśnie uszkodzenie układu nerwowego tak ośrodkowego jak i obwodowego a znacznie słabiej wyrażone jest zajęcie innych narządów i układów. Klinicznie wszystkie cztery podtypy mukopolisacharydozy typu III chociaż wynikają z dysfunkcji różnych enzymów klinicznie są podobne, stąd pochodzi ich wspólna nazwa eponimowa.

Oceniana praca doktorska została wykonana w Katedrze Biologii Molekularnej Wydziału Biologii Uniwersytetu Gdańskiego, pod kierunkiem Pani dr hab. Karoliny Pierzynowskiej profesora Uniwersytetu Gdańskiego.

Gdańska katedra biologii molekularnej kierowana przez Pana profesora Grzegorza Węgrzyna jest jednym z nielicznych centrów badawczych nad mukopolisacharydozami mogącym poszczycić się ponad siedemdziesięcioma publikacjami naukowymi na ten temat.

Pani dr hab. Karolina Pierzynowska pracująca w tym Zespole jest promotorem recenzowanej pracy doktorskiej.

Rozprawa doktorska Pani mgr Karoliny Wiśniewskiej została przedstawiona w postaci zbioru opublikowanych i powiązanych tematycznie artykułów naukowych co spełnia wymagania określone w art. 187 ust 3 z dnia 20 lipca 2018. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz Ustaw z dnia 30 sierpnia 2018r., poz 1668, z późniejszymi zmianami).

Zbiór ten składa się z siedmiu artykułów opublikowanych w czasopismach o zasięgu międzynarodowym:

Journal of applied genetics, International journal of molecular sciences, Current issues in molecular biology, Gene, Frontiers in bioscience (Landmark edition), Biochemical and biophysical research communications, European child & adolescent psychiatry.

W sześciu publikacjach przedstawione są wyniki badań oryginalnych, a jeden artykuł ma charakter przeglądowy.

We wszystkich tych pracach Doktorantka jest pierwszą autorką. Jej wiodący wkład tak koncepcyjny jak i realizatorski potwierdzają oświadczenia współautorów artykułów.

We wstępie pracy, przy klasyfikacji mukopolisacharydoz zwróciły moją uwagę pewne nieścisłości dotyczące ośrodkowego układu nerwowego (oun)w mukopolisacharydozach. Otóż nie we wszystkich fenotypach MPS I i II występuje zajęcie oun. Pewna część pacjentów wykazuje normę intelektualną, bez cech progresji. Natomiast występuje u nich uszkodzenie obwodowego układu nerwowego z powodu mechanicznego uszkodzenia nerwów np. stenozy kanału kręgowego czy zespół cieśni nadgarstka. Jest to związane przede wszystkim z zaburzeniem struktury tkanki łącznej.

Przy wymienianiu objawów neurologicznych w neuronopatycznych postaciach mukopolisacharydoz sugerowałabym nie używać określeń agresja czy zmiany osobowości.

W pracy *Misdiagnosis in mucopolysaccharidoses* Autorka podaje, że proces diagnostyczny w przypadku mukopolisacharydoz jest niezwykle trudny i czasochłonny. Obecnie szeroka dostępność metod diagnostycznych i to bardzo prostych jakim jest badanie wydalania mukopolisacharydów w moczu pozwala już na podstawie tych wyników na potwierdzenie lub wykluczenie mukopolisacharydozy. Jako kolejne pozostają badania aktywności enzymu i badanie molekularne. Z całą pewnością droga diagnostyczna nie trwa latami. Choroby mają charakter postępujący a nasilające się objawy i obraz kliniczny w niedługim czasie wskażą prawidłowe rozpoznanie.

Omawiając metody i wyniki terapii autorka powinna zwrócić uwagę na to, że w przypadku mukopolisacharydoz gdzie substrat dla deficytowych enzymów jest endogenne, pewne procesy zaistniałe w życiu wewnątrzmacicznym mogą być nieodwracalne lub nawet zakończone. Przykładem może być proces formowania struktury kości w życiu płodowym, Tak więc w opisie takich sytuacji zawsze czas jako kluczowa zmienna we wszystkich procesach powinien być uwzględniany.

Szczególnie interesujące i wartościowe są wyniki prac Doktorantki przedstawione w pracy *Differences in gene expression patterns, revealed by RNA-seq analysis, between various Sanfilippo and Morquio disease subtypes* wykazujące różnice między poszczególnymi podtypami MPS III, głównie w zakresie postępu procesów degeneracyjnych układu nerwowego a tym samym narastaniem i ekspresją objawów neurologicznych. Układają się one niemal dokładnie według klinicznej ciężkości i postępu choroby. Trzeba też tu uściślić że napady padaczkowe występują częściej w postaciach MPS III o intensywnym postępie choroby i pojawiają się w znacznie bardziej zaawansowanym stadium choroby i zajęcia OUN oraz są lekooporne.

W pracy *The Role of Gene Expression Dysregulation in the Pathogenesis of Mucopolysaccharidosis: A Comparative Analysis of Shared and Specific Molecular Markers in Neuronopathic and Non-Neuronopathic*

Interesujące są wyniki wskazujące na pewną zależność powstawania i kumulacji agregatów APP, β -amyloidu, tau, p-tau, TDP43 od poziomu glikozaminoglikanów odnotowywane są też w innych chorobach degeneracyjnych oraz niekoniecznie lizosomalnych.

W artykule *Comprehensive evaluation of pathogenic protein accumulation in fibroblasts from all subtypes of Sanfilippo disease patients*, w której Autorka wykazała zależność między stopniem nagromadzenia glikozaminoglikanów a intensywnością tworzenia się w wyżej wspomnianych agregatów w poprzednio omawianej pracy,

W artykule *Behavioural disorders and sleep problems in Sanfilippo syndrome: overlaps with some other conditions and importance indications* Doktorantka podkreślając, że ta praca jest dla niej szczególnie istotna, wskazuje na podstawie przeglądu literatury, własnych badań oraz przemyśleń związek i podobieństwo takich objawów obserwowanych w MPS III jak nadpobudliwość psychoruchowa, impulsywność, napady agresji, stereotypie ruchowe czy lęk, które są zaburzeniami funkcji poznawczych.

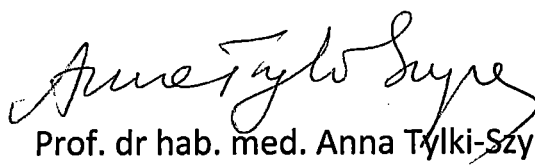
Natomiast wymienione problemy ze snem, takie jak trudności w zasypianiu, częste wybudzenia, skrócenie całkowitego czasu snu czy odwrócenie rytmu dobowego w tym zaburzenia związane z czynnikami zewnętrznymi jak zmiany ciśnienia, pełnia księżyca występują też w innych chorobach neurodegeneracyjnych. Ich przyczyny i mechanizmy pozostają dotychczas niewyjaśnione.

Publikacje opisujące wyniki badań Pani Karoliny Wiśniewskiej zostały opublikowane w czasopiśmie o znaczącym indeksie Filadelfijskim świadczą o wysokim poziomie merytorycznym i wskazują na sprawność wykonawczą badań doświadczalnych Autorki. Wnoszą wiele ciekawych spostrzeżeń, mogących stanowić inspirację do dalszych pogłębionych badań w tej tematyce, tak dla samej Doktorantki jak i kolegów z Zespołu.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że Pani Karolina Wiśniewska spełnia wymagania określone w art. 187 ust 1 i 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz Ustaw z dn 30 sierpnia 2018r. poz 1668, z

późniejszymi zmianami). W związku z powyższym wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Biologiczne Uniwersytetu Gdańskiego o dopuszczenie Pani mgr Karoliny Wiśniewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Biorąc pod uwagę bardzo dobry poziom merytoryczny i metodyczny opublikowanych prac składających się na ocenianą rozprawę zwracam się z wnioskiem o stosowne wyróżnienie tej pracy doktorskiej.



Prof. dr hab. med. Anna Tyłki-Szymańska