

Prof. dr hab. n. med Jolanta Wierzba
Zakład Pielęgniarstwa Ogólnego
Gdański Uniwersytet Medyczny
Gdańsk Dębinki 7 80-592
58-3492875
Email:kwierz@gumed.edu.pl

Gdańsk 23.11.2025

Ocena

rozprawy doktorskiej mgr Karoliny Wiśniewskiej przygotowana na zlecenie Rady Dyscypliny Nauki biologiczne Uniwersytetu Gdańskiego.

Tytuł rozprawy: **„Identyfikacja czynników genetycznych, biochemicznych i komórkowych wpływających na przebieg mukopolisacharydoz ze szczególnym uwzględnieniem choroby Sanfilippo”.**

W przeciągu ostatnich kilkunastu już lat współpracuję ze znakomitymi zespołami Uniwersytetu Gdańskiego prof. Grzegorza Węgrzyna oraz prof. Arkadiusza Mańskiego w zakresie badań podstawowych oraz aspektów klinicznych dotyczących pacjentów chorujących na mukopolisacharydozy. Przedstawiona mi do oceny zbiór publikacji mgr Karoliny Wiśniewskiej wpisuje się w kolejny etap badań nad tą fascynującą, ale nadal nie do końca jasną patognomicznie grupą schorzeń. Pacjenci, co słusznie zauważa Autorka, demonstrują zróżnicowany obraz kliniczny nawet w obrębie tych samych typów choroby potwierdzonych wariantami genetycznymi, różnice w przebiegu dotyczą nawet wariantów rodzinnych tego samego schorzenia. Dotychczas stosowane terapie, nawet wdrożone stosunkowo wcześnie nie powodują ani całkowitego wyleczenia chorego ani ustąpienia najistotniejszych w tej grupie objawów ze strony układu nerwowego oraz zaburzeń kostno-stawowych. Choroba Sanfilippo i jej różne warianty wymienione przez Doktorantkę wpisuje się w wymieniony powyżej



zestaw trudności terapeutycznych. Dotychczasowe formy terapii, łącznie z próbami leczenia dokanałowego nie przyniosły spodziewanych efektów. Jednak mimo wymienionych przez Doktorantkę statystyk dotyczących długości życia pacjentów obserwujemy jego znaczne wydłużenie, co sprawia że mamy do czynienia coraz częściej także z pacjentami dorosłymi, u których skokowo nasilają się obserwowane od dzieciństwa objawy neurologiczno - psychiatryczne, w tym znakomicie opisane w jednej z poddanych do oceny prac zaburzenia snu. Dlatego poszukiwanie innych czynników modyfikujących przebieg choroby ma kluczowe znaczenie, także w aspekcie poszukiwania nowych terapii, opartych na innych niż dotąd sprawdzane założenia ich punktów działania.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska została przygotowana w oparciu o siedem publikacji zamieszczone w recenzowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym – których łączny współczynnik oddziaływania IF wynosi 23.3 i jak najbardziej spełnia kryteria punktowe przewidziane w rozprawach doktorskich. Wszystkie czasopisma pochodzą z Listy Filadelfijskiej . We wszystkich Doktorantka jest pierwszym autorem. Prace składające się na osiągnięcie naukowe Autorki stanowią spójną tematycznie całość . Współautorzy wszystkich prac wyrazili zgodę na ich wykorzystanie w przedstawionym do recenzji zestawie. Wliczając poddawane do oceny publikacje Doktorantka jest współautorem w sumie 19 publikacji, wszystkich z zakresu Listy Filadelfijskiej, o łącznym niezwykle wysokim IF 82,5. Ponadto kierowała czterema grantami, z których dwa są w trakcie realizacji a dwa zostały ukończone, jest również głównym wykonawcą dwóch grantów - jednego ukończonego oraz jednego w toku jak również wykonawcą trzech kolejnych grantów w tym jednego ukończonego. Zatem przedstawiony



do oceny zbiór publikacji jest efektem uzyskanego finansowania grantowego. Ponieważ część grantów ma jeszcze dalszy termin ukończenia prowadzone badania mają gwarancję że będą kontynuowane. Cały dorobek Doktorantki jest, co jest ponownie warte podkreślenia, spójny i dotyczy aspektów biochemicznych, molekularnych oraz klinicznych mukopolisacharydoz.

Przedstawione w osobnym wymaganym zestawieniu tezy pracy doktorskiej wraz z wstępem uzasadniającym podjęcie badań, streszczeniem zagadnień zawartych w publikacjach wraz z wnioskami w nich wynikającymi jest logiczne i nie budzi zastrzeżeń merytorycznych. Przedstawiony wykaz publikacji w oparciu o który prowadzone były badania jest wiarygodny i zawiera najnowsze publikacje z interesującego Doktorantkę zakresu. W przypadku prac poglądowych wykaz przedstawionych publikacji jest imponujący.

Analiza przedstawionych do oceny publikacji wskazuje na to że dwie z nich Wiśniewska K. et al. *"Misdiagnosis in mucopolysaccharidoses."* *Journal of applied genetics* (2022) oraz Wiśniewska K et al. *"Behavioural disorders and sleep problems in Sanfilippo syndrome: overlaps with some other conditions and importance indications."* *European child & adolescent psychiatry* (2025) ma charakter poglądowy. Pierwsza porusza problem wieloletniego stawiania z nieprawidłowych bądź znacząco opóźnionych diagnoz u pacjentów z mukopolisacharydozami, co niewątpliwie wynika z wielonarządowego charakteru zmian i ich zmienności klinicznej w czasie. Opóźnienie diagnozy to opóźnienie leczenia. Dlatego aktualna staje się w Polsce sprawa wdrożenia badań przesiewowych noworodków celem stawiania wczesnej diagnozy u tej grupy pacjentów. Pierwsze pilotażowe badania w tym zakresie są już wdrażane. Napisana wspólnie z grupą



doświadczonych psychologów dotycząca jednego z istotniejszych patologicznych zachowań w zespole Sanfilippo – zaburzeń snu dotyczy nie tylko próby ustalenia ich patofizjologii ale także dostępnych metod leczenia stanowiąc cenny materiał dla klinicystów.

Jednym z elementów pozwalających na obserwację regulacji procesów zachodzących w komórce w przebiegu poszczególnych typów MPS jest analiza poziomu GAG. Jak dotąd nie kwestionowane jest bowiem zjawisko wpływu stężenia GAG na przebieg i etapy rozwoju poszczególnych wariantów MPS. Rzeczywiście bowiem redukcja powyższych stężeń ma istotny wpływ w monitorowaniu znanych dotąd terapii. Jednak prowadzona w ostatnich zwłaszcza latach dogłębna analiza wskazuje na to, że zmienność kliniczna choroby nie wynika jedynie z proporcji zachowania szczątkowych aktywności enzymów. Akumulacja GAG będzie zatem zgodnie z tą teorią istotnym ale nie jedynym wyznacznikiem przebiegu choroby. Z jednej zatem strony poszukuje się innych czynników stymulujących przebieg MPS, co pozwoli być może na znalezienie istotnych biomarkerów ich przebiegu. Z drugiej jednak strony istotne jest obserwowanie wzajemnego oddziaływania biomarkerów na stężenia GAG. I taka jest teza przedstawionego zestawu prac.

Praca dotycząca analizy transkryptów i ich poziomu ekspresji w poszczególnych neuro oraz nie neuropatycznych postaciach mukopolisacharydoz pozwala na udowodnienie różnic w zakresie ekspresji dotyczących m.in *PDIA3* jak i *ARL6IP6*. Te dwa czynniki wydają się najbardziej obiecujące, na co wskazuje załączona w pracach analiza ich prawdopodobnego wpływu. Biorąc pod uwagę ich udowodniony udział w procesach stymulacji neuronów, szczególnie *PDIA3* sugeruje zastosowanie ich jako biomarkera rozwoju procesów neuropatycznych (Wiśniewska K. et al.: *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 Types of the Disease. International Journal of Molecular Sciences; 2024).

Dalszy kierunek badań przedstawiony w pracy Wiśniewska K. et al.: *Cellular Organelle-Related Transcriptomic Profile Abnormalities in Neuronopathic Types of Mucopolysaccharidosis: A Comparison with Other Neurodegenerative Diseases. Current Issues in Molecular Biology, 2024.* sugeruje że zaburzenia w postaci neuropatycznej MPS wiążą się głównie z zaangażowaniem struktur aparatu Golgiego.

Na podstawie obserwacji porównawczych poszczególnych typów MPS III i MPS IV ze szczególnym uwzględnieniem zmiennych genetycznie podtypów MPS III Doktorantka zauważa znaczące zmiany w zakresie ekspresji poszczególnych genów zaangażowanych także w funkcję rybosomów, w tym m.in. *RPL10*, co klinicznie daje zmieniony obraz uzależniony od ekspresji wymienionego produktu genu. Być może byłby to kolejny biomarker przebiegu klinicznego MPS III, zwłaszcza że zaburzenia ekspresji widuje się także w przebiegu innych schorzeń uszkadzających centralny układ nerwowy. Doktorantka zwróciła także uwagę na zmianę ekspresji genu *RARRES2* sugerując jego rolę jako czynnika prognostycznego rozwoju padaczki. *Wiśniewska, K. et al: Differences in gene expression patterns, revealed by RNA-seq analysis, between various Sanfilippo and Morquio disease subtypes. Gene, 2022*

Kolejna praca zwraca uwagę na zmienność ekspresji kolejnych genów. Są to wzrost ekspresji *PFN1* oraz *MFAP5*, i obniżenie ekspresji *MMP12*. Przy modulowanym genisteiną obniżeniem poziomu GAG spada też poziom *PFN1*, zaś wyciszenie ekspresji tego genu powodowało także spadek poziomu GAG. Powyższa obserwacja jest bardzo obiecująca terapeutycznie, zwłaszcza że słusznie zwraca się



uwagę na rolę ekspresji *PFN1* w odniesieniu do innych schorzeń neurodegeneracyjnych Wiśniewska, K., et al.: Shared Gene Expression Dysregulation Across Subtypes of Sanfilippo and Morquio Diseases: The Role of PFN1 in Regulating Glycosaminoglycan Levels Frontiers in Bioscience 2024.

Kolejna, bardzo ciekawa praca sugeruje związek pomiędzy tworzeniem agregatów niektórych białek zaangażowanych w procesy neurodegeneracyjne oraz poziomem GAG, *Wiśniewska K. et al.: Comprehensive evaluation of pathogenic protein accumulation in fibroblasts from all subtypes of Sanfilippo disease patients. Biochemical and Biophysical Research Communications; 2024*

podsumowująca przedstawione powyżej osiągnięcie naukowe Doktorantki: Jak dotąd nie kwestionowane zjawisko wpływu stężenia GAG na przebieg i etapy rozwoju poszczególnych wariantów MPS nie tłumaczy zmienności przebiegu poszczególnych wariantów chorób, w szczególności wariantów neuropatycznych. A zatem poszukiwanie modulatorów przebiegu schorzenia może mieć podstawowe znaczenie dla rozwoju nowych skutecznych terapii. I to jest istota zaproponowanych przez Autorkę i świetnie realizowanych badań.

Praca w zespole który jest nie odtwórczy, a twórczy, jest zawsze wyzwaniem, ale i wielką satysfakcją. Wielokrotnie stawiane tezy nie znajdują potwierdzenia w trakcie prowadzonych badań ale otwierają perspektywy wykorzystania przemyśleń przychodzących na myśl w trakcie ich realizacji. Dla tej właśnie przygody naukowej mimo licznych trudności nadal pracujemy. Liczę że pani (jeszcze magister) Karolina Wiśniewska pozostanie z nami na tej fascynującej drodze.

Poniżej składam wniosek o wyróżnienie pracy – dodatkowo uzasadniam go następująco, poza zawartym powyżej podsumowaniem.



1. Prace których Doktorantka jest pierwszym autorem ukazały się w recenzowanych czasopismach a ich IF uzasadnia nadanie wyróżnienia
2. Prace oryginalne zawarte w ocenianym postępowaniu mają charakter pionierski, wyznaczają nowe kierunki badań w zakresie poszukiwania patofizjologii na poziomie molekularnym neuropatycznych postaci mukopolisacharydoz ze szczególnym uwzględnieniem typów choroby Sanfilippo.

Po zapoznaniu się z rozprawą stwierdzam, że przedstawiona przez mgr Karolinę Wiśniewską rozprawa doktorska **„Identyfikacja czynników genetycznych, biochemicznych i komórkowych wpływających na przebieg mukopolisacharydoz ze szczególnym uwzględnieniem choroby Sanfilippo”** spełnia kryteria i wymogi ustawowe stawiane rozprawom na stopień doktora [rozprawa odpowiada warunkom określonym w art. 187 ust. 1 i 2 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2018 poz. 1668 z późn. zm.)] i dlatego wnoszę do Rady Dyscypliny Nauki biologiczne Uniwersytetu Gdańskiego o dopuszczenie pani mgr Karoliny Wiśniewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Wnioskuje także o przyznanie wyróżnienia.

Prof. dr hab.n.med Jolanta Wierzba

Zakład Pielęgniarstwa Internistyczno- Pediatricznego

Gdański Uniwersytet Medyczny

Prof. dr hab. n. med. Jolanta Wierzba
pediatra, genetyk kliniczny
8778840