

## Uzasadnienie – dr hab. Katarzyna Pierzynowska

Tytuł: Wykorzystanie danych transkryptomicznych do identyfikacji nowych celów terapeutycznych dla lizosomalnych chorób spichrzeniowych z grupy mukopolisacharydoz

Data nadania stopnia doktora habilitowanego: 15 grudnia 2023 r.

Nazwa podmiotu habilitującego: Uniwersytet Gdański

### Opis osiągnięcia:

Kandydatka bada mechanizmy patogenezы oraz poszukuje nowych strategii terapii chorób genetycznych i neurodegeneracyjnych takich jak mukopolisacharydozy (MPS), choroby Alzheimera i Huntingtona. Choroby te stanowią ogromne wyzwanie medyczne, społeczne i ekonomiczne. Dotąd większość nich pozostaje nieuleczalnych.

MPS to grupa chorób, których przyczyną są mutacje w genach kodujących enzymy degradujące glikozoaminoglikany (GAG). Skutkiem jest akumulacja GAG, prowadząca do zaburzeń funkcjonowania komórek, tkanek i całego organizmu. Wyróżnia się 13 typów MPS w zależności od deficytu danego enzymu oraz rodzaju spichrzanego GAG. Do objawów łączących wszystkie typy/podtypy MPS należą niski wzrost, dysmorfia twarzy, przewlekłe bóle stawowe, organomegalia i zaburzenia narządów zmysłów. Średni czas przeżycia pacjentów z MPS waha się między 10 i 20 lat.

Do niedawna uważano, że magazynowane GAG są główną, jeśli nie jedyną, przyczyną MPS. Jednak terapie polegające na normalizacji poziomu GAG nie prowadzą do całkowitego zniesienia objawów. Co więcej, przebieg choroby może być zróżnicowany nawet pomiędzy typami MPS, w których gromadzi się ten sam GAG. Sugerowałoby to istnienie dodatkowych przyczyn powstawania objawów u pacjentów. Nasuwa się więc pytanie o inne niż magazynowanie GAG aspekty patogenezы MPS na poziomie molekularnym. Kandydatka postawiła hipotezę, że na przebieg choroby mogą wpływać także czynniki genetyczne, szczególnie zmiany w ekspresji genów pozornie nie związanych z metabolizmem GAG, jednak mogących mieć wpływ na mechanizm choroby.

W celu identyfikacji genów mających wpływ na przebieg MPS Kandydatka przeprowadziła badania transkryptomiczne stosując komórki pobrane od pacjentów ze wszystkimi typami MPS. Dzięki przeprowadzonej analizie zidentyfikowała ponad 800 genów, które ulegały zaburzeniom pod względem poziomu ekspresji. Szczególnie dużo takich genów jest związanych z zachowaniem człowieka, aktywacją komórek, aktywnością proteasomu, homeostazą jonową, sygnalizacją zależną od receptorów, fałdowaniem białek oraz aktywnością rybosomów. Dzięki szczegółowym analizom, potwierdzonym badaniami z zakresu biologii komórki, biologii molekularnej i genetyki odkryła, że zaburzona regulacja ekspresji wybranych genów lub procesów komórkowych może być bezpośrednio związana z określonymi objawami chorobowymi występującymi w MPS. Stwierdziła również, że regulacja aktywności proteasomu może być pomocna przy zachowaniu resztkowej aktywności enzymów lizosomalnych, co ma duży wpływ na kliniczną postać choroby, tym samym stawiając aktywność proteasomu jako nowy cel potencjalnych terapii wspomagających dla MPS. Jako pierwsza na świecie wskazała także obniżony poziom białek chaperonowych w MPS, co może być jedną z przyczyn niepowodzeń stosowanych dotąd terapii. Ponadto odkryła, że receptory estrogenowy oraz oksytocyny tworzą agregaty białkowe po wiązaniu się z GAG, co może upośledzać sygnalizację wewnątrzkomórkową. Nigdy wcześniej nie przedstawiono podobnych wyników. Zidentyfikowała także

konkretne geny, które w największym stopniu modulują przebieg choroby, będące tym samym celem dla przyszłych terapii (*OXTR*, *GPER1*, *CLU*, *MFG8*, *MME*). Podsumowując, Kandydatka odkryła, że regulacja ekspresji genów pozornie nie związanych z metabolizmem GAG może mieć duży wpływ na przebieg MPS i stanowić potencjalne cele terapeutyczne. Badania te opisała w cyklu 10 publikacji w międzynarodowych czasopismach naukowych (łączna wartość IF = 57,446).

Dodatkowym osiągnięciem Kandydatki jest wykorzystanie genisteiny, jednego z flawonoidów, w terapii chorób Alzheimera i Huntingtona. Przyczyną tych chorób jest nagromadzenie nieprawidłowo sfałdowanych białek, które upośledzają prawidłową pracę komórek. Jej badania wskazały, że genisteina działając poprzez indukcję autofagii zależną od czynników transkrypcyjnych FOXO3 i TFEB powoduje obniżenie poziomu toksycznych form białek, prowadząc do normalizacji objawów w modelach komórkowych oraz zwierzęcych. Badania te opublikowane zostały w kolejnym cyklu 7 artykułów opublikowanych w międzynarodowych czasopismach oraz zakończone zostały przyznaniem patentu na wykorzystanie genisteiny w leczeniu choroby Alzheimera.

Na całkowity dorobek naukowy Kandydatki składa się 58 publikacji (łączna wartość IF = 241,554; liczba cytowań = 1577; IH = 15).