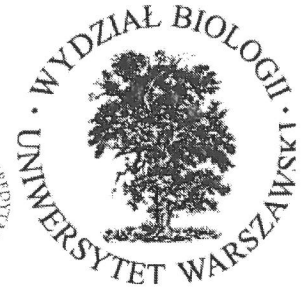




Instytut Genetyki i Biotechnologii
UNIwersytet Warszawski
WYDZIAŁ BIOLOGII
ul. PAWIŃSKIEGO 5A, 02-106 WARSZAWA
TEL: (+22) 592-22-44, FAX: (+22) 658-41-76
<http://www.igib.uw.edu.pl>



Prof. dr hab. Ewa Bartnik
tel.0048 22 592 22 40
e-mail: ebartnik@igib.uw.edu.pl

Recenzja wniosku habilitacyjnego pani doktor Karoliny Pierzynowskiej

Pani doktor Karolina Pierzynowska uzyskała stopień doktora nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki biologiczne w 2020 r. na Wydziale Biologii Uniwersytetu Gdańskiego. Miałam przyjemność być jednym z recenzentów Jej rozprawy doktorskiej. Obecnie na tej samej uczelni pani doktor ubiega się o stopień doktora habilitowanego nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki biologiczne.

Ocena osiągnięcia naukowego, o którym mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 Ustawy z dn 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce

Wśród osiągnięć naukowych Kandydatki został wyodrębniony cykl publikacji o zbiorczym tytule „Wykorzystanie danych transkryptomicznych do identyfikacji nowych celów terapeutycznych dla lizosomalnych chorób spichrzeniowych z grupy mukopolisacharydoz”. Cykl ten składa się z 10 publikacji, które ukazały się w okresie 2020-2023. Dr Pierzynowska jest we wszystkich pracach pierwszym lub ostatnim autorem, a także w 5 pracach jest autorem korespondującym. W takim układzie Jej wiążący wkład do przedstawionych prac nie budzi wątpliwości. Prace ukazały się w renomowanych czasopismach z listy filadelfijskiej o IF od 3,7 – 7,7 i co ciekawe z 2 wyjątkami, mają już od jednego do kilkunastu cytowań, co świadczy o ich zauważeniu na świecie, na ogół nowe prace nie są intensywnie cytowane.

Jednym z celów badań dr Pierzynowskiej było rozwiązanie problemu z czego wynika różnorodność objawów choroby u pacjentów dotkniętych chorobami z grupy mukopolisacharydoz (MPS). Terapie prowadzące do obniżenia przypuszczalnej głównej przyczyny tych chorób, a mianowicie poziomu glikozoaminoglikanów (GAG), nie

doprowadzają do całkowitego powrotu do zdrowia, choć oczywiście jest to związane z nieprzenikaniem np. wprowadzanych brakujących enzymów przez barierę krew-mózg. Powstało więc pytanie jakie czynniki inne niż nagromadzenie GAG powodują objawy u pacjentów, choć oczywiście znaczenie ma też typ gromadzonego GAG. Habilitantka przypuszczała, że może być to związane z efektami działania innych genów (niż te zmutowane, i stanowiące podstawową przyczynę chorób z tej grupy). Do tego można podejść na dwa sposoby – jednym by było szukanie wariantów w innych niż zmutowane w chorobie genach, tego typu badania doprowadziły m. in. do stwierdzenia (w grupie prof. Żekanowskiego z Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej), że dystrofia mięśni obręczy kończynowej jest tak naprawdę chorobą oligo- a nie monogenową. Jednak takie badania wymagają sporej populacji pacjentów, co przy chorobach rzadkich, i to w tym przypadku kilkunastu różnych, jest trudne. Drugie podejście – zastosowane przez Habilitantkę – to szukanie zmian ekspresji genów za pomocą badań transkryptomicznych i ewentualnie proteomicznych.

W celu ustalenia jakie geny mogą brać udział w patogenezie chorób z grupy mukopolisacharydoz dr Pierzynowska przeprowadziła badania transkryptomiczne na fibroblastach pochodzących od pacjentów cierpiących na wszystkie obecnie znane rodzaje mukopolisacharydoz, w sumie 11 typów i podtypów. Znalazła – co zresztą nie dziwi – zmiany w ekspresji różnych grup genów – wpływających na kluczowe procesy zachodzące w komórkach i organizmach. Habilitantka skorelowała zmiany w poziomach niektórych transkryptów ze zmianami obserwowanymi w zachowaniu u pacjentów chorych na poszczególne choroby z badanej grupy. W swoich badaniach dr Pierzynowska szukała genów, których zmiany ekspresji można w logiczny sposób powiązać z objawami chorób, bardzo ciekawe jest znalezienie znacznych zmian w ekspresji genu receptora oksytocyny. Nie będę tu streszczała ani prac ani autoreferatu, ale analiza przeprowadzona przez dr Pierzynowską jest wnikliwa i można mieć nadzieję, że część wyników przełoży się na lepsze zrozumienie patogenezy tych chorób i może także na ich przyszłe terapie. Szczególnie dotyczy to genisteiny: w publikacji nr 3 wchodzącej w skład osiągnięcia habilitacyjnego wykazała, że genisteina może wpływać na poziom defektywnych enzymów lizosomalnych przez obniżenie aktywności proteasomu i procesu ubikwitynylacji; jest to ważna obserwacja pod kątem możliwych terapii, bo może wiązać się z większą stabilnością zmutowanych białek.

Siedem z przedstawionych prac to prace eksperymentalne, oparte głównie, acz nie wyłącznie, na danych transkryptomicznych. Trzy prace – praca nr 6 o roli receptora oksytocyny w chorobach ludzkich, praca 9 o ferroptozie i jej modulacji przez autofagię w chorobach lizosomalnych oraz praca 10 o implikacjach farmakologicznych stresu

oksydacyjnego w mukopolisacharydozach to prace przeglądowe, silnie powiązane z tematem mukopolisacharydoz.

Część rozpoczętych badań będzie kontynuowana – w momencie składania wniosku habilitacyjnego nie było jeszcze decyzji, ale obecnie wiadomo, że Habilitantka uzyskała finansowanie NCN dla grantu w konkursie Sonata 18, a tytuł projektu to „Molekularny mechanizm zaburzeń ferroptozy w mukopolisacharydozie typu I oraz ich wpływ na przebieg choroby”. Planowane są też dalsze badania stresu oksydacyjnego.

Reasumując, przedstawiony cykl prac jest oryginalny, dotyczy istotnego tematu, i wiodący udział habilitantki nie budzi żadnej wątpliwości. Budzi natomiast podziw szeroko zakrojone podejście do zrozumienia mechanizmów patogenezы chorób z badanej grupy oraz podejście oparte zarówno na nowych technikach jak i na głębokiej wiedzy o badanym problemie. Wiadomo, że choroby genetyczne, nawet te określane jako monogenowe, nie są zależne wyłącznie od mutacji w genach podawanych jako winowajcy w danej chorobie, ale że jest wiele innych efektów genetycznych i środowiskowych komplikujących obraz kliniczny.

Ocena pozostałych osiągnięć naukowych

Ponieważ według ustawy (art. 219 ust. 1 pkt 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce) kandydat do stopnia doktora habilitowanego powinien wykazać się więcej niż jednym osiągnięciem naukowym pani dr Pierzynowska przedstawiła jeszcze dwa osiągnięcia oprócz w/w cyklu publikacji.

Jedno z nich częściowo wchodziło w zakres jej rozprawy doktorskiej i dotyczy potencjalnego zastosowania genisteiny jako leku dla 2 chorób – choroby Alzheimera i choroby Huntingtona. Osiągnięcie to dotyczy badań zarówno na liniach komórkowych jak i na szczurzym modelu choroby Alzheimera i obejmuje 7 prac, 4 z nich weszły w skład rozprawy doktorskiej kandydatki. O tych czterech pracach napisałam w recenzji pracy doktorskiej obecnej Habilitantki, że spokojnie by starczyły na habilitację. Prace ukazały się w okresie 2018-2021, we wszystkich Kandydatka jest 1. autorem i wszystkie (z wyjątkiem pracy przeglądowej w Postępkach Biochemii) ukazały się w czasopiśmie z listy filadelfijskiej o IF 2,4-4,4. Pierwsze 4 prace, choć są stosunkowo nowe, są bardzo dobrze cytowane – 10-47 cytowań (bez autocytowań). Dodatkowo Urząd Patentowy w 2021 r. udzielił patentu na zgłoszenie „Genisteina do zastosowania do leczenia choroby Alzheimera”.

Kolejnym osiągnięciem podanym przez Kandydatkę są efekty Jej prac nad poszukiwaniem markerów choroby Huntingtona. Efektem badań są 3 prace dotyczące

metabolizmu nukleotydów adeninowych, dysmorfologii włosów i innych markerów badanych w modelu tej choroby u myszy.

W sumie dorobek dr Pierzynowskiej jest znaczny, jest współautorką 57 publikacji, z czego 44 ukazały się po osiągnięciu stopnia doktora (10 wchodzących w skład osiągnięcie plus 34).

Na koniec może chciałabym dodać, że choroby neurodegeneracyjne są plagą ludzkości, a w zasadzie w tym momencie mimo pewnych dopuszczonych leków na chorobę Alzheimera nie ma na nie skutecznych lekarstw. Podobnie, choć tu sytuacja terapeutyczna jest lepsza, jest z chorobami spichrzeniowymi. Droga obrona przez Dr Pierzynowską – ustalanie co jest zmienione w chorobach i jak można wpłynąć na to jest interesująca naukowo, oryginalna i oby doprowadziła do skutecznych/skuteczniejszych terapii.

Opinia o wykazywaniu się przez Habilitantkę istotną aktywnością naukową (albo artystyczną) realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej (lub instytucji kultury)

Od początku (studia, doktorat, obecnie habilitacja) głównym miejscem działalności naukowej dr Pierzynowskiej jest Wydział Biologii Uniwersytetu Gdańskiego. Współpracuje (kilka krótkich wizyt począwszy od roku 2016) z prof. Sibirnym z Instytutu Biologii Komórki Ukraińskiej Akademii Nauk we Lwowie; uzyskali wspólny grant NAWA na badania związane z autofagią u drożdży. Wyniki wspólnych prac ukazały się w 2023 r. w czasopiśmie Yeast, dr Pierzynowska ma w tej pracy podwójną afiliację (obu współpracujących instytucji).

Podobnie Kandydatka ma podwójną afiliację w pracy opublikowanej z grupą prof. Smoleńskiego z Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego; na tej uczelni odbyła dwumiesięczny staż naukowy na przełomie lat 2017/2018. Opublikowana praca ukazała się w Cells w 2022 r. i dotyczy wpływu leku normalnie stosowanego w leczeniu cukrzycy, rozyglitazonu, na mięśnie sercowe i szkieletowe w mysim modelu choroby Huntingtona.

Ponieważ ustawa podaje „więcej niż w jednym” – a mamy tu 3 ośrodki – ten wymóg formalny jest spełniony, i wspólny grant oraz wspólne publikacje stanowią tego udokumentowanie. Dr Pierzynowska odbyła też miesięczny staż w Laboratorium Neuropatologii Molekularnej w West Virginia University w USA w 2019 r.

Inne uwagi

Kandydatka brała udział w kilkunastu grantach; była kierownikiem grantu Preludium, i (co nie mogło jeszcze być zawarte we wniosku) uzyskała finansowanie w NCN grantu

Sonata 18 „Molekularny mechanizm zaburzeń ferroptozy w mukopolisacharydozie typu I oraz ich wpływ na przebieg choroby”. Była też kierownikiem 7 projektów finansowanych przez Uniwersytet Gdański i wykonawcą w 5 kolejnych.

Dr Pierzynowska uzyskała też wiele prestiżowych nagród – m. in. stypendium dla doktorantek l’Oreal oraz stypendium START Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej i znalazła się na liście 100 kobiet roku według rankingu Forbes Woman.

Recenzowała także ponad 100 publikacji.


Posiada także osiągnięcia i dydaktyczne oraz organizacyjne, tych drugich nie będę wymieniać, ale wspomnę o istotnym dla mnie – choć nie podlegającym ocenie w procesie uzyskiwania stopnia doktora habilitowanego - znacznym udziale w popularyzacji nauki – imponująca liczba ponad 200 wykładów itp. na różnych imprezach popularyzujących naukę.

Jako pracownik uczelni prowadzi różne zajęcia dydaktyczne, Może warto też wspomnieć, że Habilitantka jest promotorem pomocniczym dwu prac doktorskich i wypromowała 5 magistrów i 5 licencjatów. Studenci współpracujący z dr Pierzynowską otrzymywali liczne nagrody i stypendia, co pokazuje jej umiejętność współpracy z młodszymi kolegami.

Wniosek końcowy

Na podstawie wyżej przedstawionej analizy stwierdzam, że Pani dr Karolina Pierzynowska spełnia kryteria opisane w obowiązującej Ustawie jako warunki niezbędne do uzyskania stopnia doktora habilitowanego. W związku z tym, jednoznacznie popieram wniosek Habilitantki o nadanie jej stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych, w dyscyplinie nauki biologiczne. Jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie tej rozprawy stosowną nagrodą. Uzyskane wyniki są bardzo interesujące, świadczą o ogromnej dojrzałości naukowej Habilitantki, i co więcej dotyczą ważkich i nierozwiązanych problemów terapii chorób z grupy mukopolisacharydoz oraz chorób neurodegeneracyjnych a także wnoszą wiele nowych danych do zrozumienia ich podstaw, co ma szansę doprowadzić do bardziej skutecznych terapii.

10.10.2023


UNIWERSYTET WARSZAWSKI
WYDZIAŁ BIOLOGII
INSTYTUT GENETYKI I BIOTECHNOLOGII
prof. dr hab. Ewa Bartnik