



**UNIWERSYTET MEDYCZNY**  
**IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU**

**Katedra i Zakład Genetyki**

**prof. dr hab. Maria M. Sąsiadek**

---

Wrocław, 09. 10. 2023

**Ocena**

**osiągnięć naukowych pani doktor nauk biologicznych w dyscyplinie biologia**  
**Karoliny Pierzynowskiej**

w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie w dziedzinie Nauk Ścisłych i Przyrodniczych w dyscyplinie Nauki Biologiczne, wykonana na podstawie decyzji Rady Dyscypliny Nauk Biologicznych Uniwersytetu Gdańskiego, zgodnie z art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.).

Pani dr Karolina Pierzynowska tytuł magistra biologii, kierunek Biologia (specjalność: Biologia molekularna), uzyskała na Wydziale Biologii Uniwersytetu Gdańskiego w 2015r. W 2020r otrzymała stopień Doktora Nauk Ścisłych i Przyrodniczych w dyscyplinie Nauki Biologiczne na Wydziale Biologii Uniwersytetu Gdańskiego, na podstawie dysertacji pt. „Indukcja autofagii jako mechanizm działania genisteiny w eksperymentalnej terapii chorób neurodegeneracyjnych” Promotorem w tym postępowaniu był prof. dr hab. Grzegorz Węgrzyn.

W latach 2015 –2019 dr Karolina Pierzynowska była doktorantką Studiów Doktoranckich z Biologii, Ekologii i Mikrobiologii na Wydziale Biologii Uniwersytetu Gdańskiego, w latach 2017 – 2020 była zatrudniona na etacie asystenta w Katedrze Biologii Molekularnej, Wydziału Biologii, Uniwersytetu Gdańskiego, a od 2020r na etacie adiunkta w Katedrze Biologii Molekularnej, Wydziału Biologii, Uniwersytetu Gdańskiego. W tym okresie odbyła też dwa staże naukowe - w latach 2017 –2018 staż naukowy w Katedrze Biochemii, Wydziału Lekarskiego, Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, a w 2019 2019 staż naukowy w Laboratorium Neuropatologii Molekularnej, Zakładu Biochemii Instytutu Nauk Neurologicznych Blanchette Rockefeller, West Virginia University, Morgantown, USA.

1. **Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 r. poz. 85 z późn. zm.**

Przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe zatytułowane „Wykorzystanie danych transkryptomicznych do identyfikacji nowych celów terapeutycznych dla lizosomalnych chorób spichrzeniowych z grupy mukopolisacharydoz” stanowi cykl 7 publikacji oryginalnych oraz 3 przeglądowych, opublikowanych w latach 2020 - 2022. Sumaryczny IF tych prac wynosi 57,446 (874pkt MNiSW), a artykuły te były cytowane 85 razy. W 7 artykułach Habilitantka jest pierwszą autorką, a w 3 ostatnią autorką.

Cykl publikacji wchodzący w skład głównego osiągnięcia habilitacyjnego

1. **Pierzynowska K**, Gaffke L, Podlacha M, Węgrzyn G. (2020) Genetic Base of Behavioral Disorders in Mucopolysaccharidoses: Transcriptomic Studies. *Int J Mol Sci.* 21(3):1156. IF 2020: 5.924;
2. Rintz E, Gaffke L, Podlacha M, Brokowska J, Cyske Z, Węgrzyn G, **Pierzynowska K\*** (2020) Transcriptomic Changes Related to Cellular Processes with Particular Emphasis on Cell Activation in Lysosomal Storage Diseases from the Group of Mucopolysaccharidoses. *Int J Mol Sci.* 21(9):3194. IF2020: 5.924;
3. **Pierzynowska K**, Gaffke L, Jankowska E, Rintz E, Witkowska J, Wiczerzak E, Podlacha M, Węgrzyn G. (2020) Proteasome Composition and Activity Changes in Cultured Fibroblasts Derived From Mucopolysaccharidoses Patients and Their Modulation by Genistein. *Front Cell Dev Biol.* 8:540726. IF2020: 6.684;
4. Gaffke L, Szczudło Z, Podlacha M, Cyske Z, Rintz E, Mantej J, Krzelowska K, Węgrzyn G, **Pierzynowska K\*** (2022) Impaired ion homeostasis as a possible associate factor in mucopolysaccharidosis pathogenesis: transcriptomic, cellular and animal studies. *Metab Brain Dis.* 37(2):299-310. IF2021: 3.655;
5. **Pierzynowska K**, Żabińska M, Gaffke L, Cyske Z, Węgrzyn G. (2022) Changes in expression of signal transduction-related genes, and formation of aggregates of GPER1 and OXTR receptors in mucopolysaccharidosis cells. *Eur J Cell Biol.* 101(3):151232. IF2021: 6.020;
6. **Pierzynowska K**, Gaffke L, Żabińska M, Cyske Z, Rintz E, Wiśniewska K, Podlacha M, Węgrzyn G. (2023) Roles of the oxytocin receptor (OXTR) in human diseases. *Int J Mol Sci.* 24(4):3887. IF2021: 6.208;
7. Żabińska M, Gaffke L, Bielańska P, Podlacha M, Rintz E, Cyske Z, Węgrzyn G, **Pierzynowska K\*** (2023) Decreased levels of chaperons in mucopolysaccharidoses and their elevation as a putative auxiliary therapeutic approach. *Pharmaceutics* 15(2):704 IF2021: 6.525;
8. Wiśniewska K, Gaffke L, Krzelowska K, Węgrzyn G, **Pierzynowska K\*** (2022) Differences in gene expression patterns, revealed by RNA-seq analysis, between various Sanfilippo and Morquio disease subtypes. *Gene* 812:146090. IF2021: 3.913
9. **Pierzynowska K\***, Rintz E, Gaffke L, Węgrzyn G. (2021) Ferroptosis and Its Modulation by Autophagy in Light of the Pathogenesis of Lysosomal Storage Diseases. *Cells* 10(2):365. IF2021: 7.666;
10. **Pierzynowska K**, Gaffke L, Cyske Z, Węgrzyn G, Buttari B, Profumo E, Saso L. (2021) Oxidative Stress in Mucopolysaccharidoses: Pharmacological Implications. *Molecules* 26(18):5616. IF2021: 4.927;

Współautorzy publikacji złożyli oświadczenia w których potwierdzili dominujący udział pani dr Pierzynowskiej w opracowaniu koncepcji badań, ich realizacji oraz napisaniu i przygotowaniu manuskryptu do druku.

**Ocena merytoryczna cyklu pt „Wykorzystanie danych transkryptomicznych do identyfikacji nowych celów terapeutycznych dla lizosomalnych chorób spichrzeniowych z grupy mukopolisacharydoz”.**

W głównym obszarze zainteresowań badawczych Habilitantki znalazł się problem molekularnych podstaw mukopolisacharydoz, a głównym zadaniem prowadzonych prac Habilitantki była identyfikacja nowych celów molekularnych dla terapii pacjentów z tymi schorzeniami. Badania takie mają ogromne znaczenie zarówno badawcze, jaki i kliniczne ze względu na fakt, że mimo iż znane są zasadnicze przyczyny zaburzeń biochemicznych leżące u podstaw mukopolisacharydoz, to jednak jest to wysoce heterogenna grupa schorzeń, o zróżnicowanym obrazie klinicznym i molekularnym i brak jest dotychczas jednoznacznego wyjaśnienia przyczyn tej heterogenności.

W Autoreferacie Habilitantka uzasadniła wybór tematyki badań. Omówiła skrótowo etiologię molekularną zaburzeń, przedstawiła wspólne cechy kliniczne typów i podtypów mukopolisacharydoz oraz omówiła heterogenność kliniczną tych zaburzeń. Podkreśliła, że zmienność kliniczna wyraża się nie tylko odmiennym przebiegiem schorzenia, lecz również odmienną reakcją na stosowaną terapię. W szczególności podkreśliła, że nawet jeśli u osób leczonych osiągnięto normalizację poziomu GAG (glikozaminoglikanów), to nie uzyskiwano pełnego efektu klinicznego. Na podstawie analizy kliniczno-molekularnej poszczególnych typów MSP Habilitantka postawiła pytanie, czy na obraz kliniczny i odpowiedź na leczenie nie wpływają również inne czynniki, niż tylko magazynowanie GAG. Ta analiza pozwoliła dr Pierzynowskiej na sformułowanie hipotezy badawczej (cytuje) że **„na przebieg choroby i nasilenie objawów mogą wpływać także czynniki genetyczne na co mogą składać się zmiany w ekspresji innych genów, pozornie nie związanych z przebiegiem choroby (czyli nie związanych z metabolizmem GAG), a jednak mogących mieć duży wpływ na nasilenie/złagodzenie objawów”.**

Tym samym wstęp stanowi wyczerpujące wprowadzenie do tematyki badawczej Habilitantki i logiczne uzasadnienie postawionej hipotezy badawczej.

W związku z tak zakreślonymi celami badawczymi dr Pierzynowska stwierdziła, że optymalną metodą badań będzie analiza transkryptomu pacjentów, która pozwoli na identyfikację genów o zmienionej ekspresji, które mogą być przyczyną odmienności w przebiegu różnych typów i podtypów schorzenia.

W pierwszym etapie pracy badawczej Habilitantki nad omawianym zagadnieniem badania zostały przeprowadzone na liniach fibroblastów uzyskanych od pacjentów ze wszystkimi jedenastoma, znanymi do 2000r typami i podtypami MSP.

Habilitantka i wsp. zidentyfikowali ponad 800 genów, których ekspresja uległa zmianie. Geny te zostały pogrupowane zgodnie z procesami w których regulacje są zaangażowane na grupy genów biorących udział

w regulacji zachowania, aktywacji komórek, aktywności proteasomu, homeostazy jonowej, sygnalizacji komórkowej zależnej od receptorów, fałdowaniem białek oraz aktywnością rybosomów.

Kolejno, Habilitantka rozpoczęła systematyczne badania nad poszczególnymi grupami genów zaangażowanymi w etiologię molekularną schorzenia.

W pierwszym artykule z cyklu dr Pierzynowska i współautorzy przedstawili wyniki badań nad ekspresją genów biorących udział w regulacji zachowań (w oparciu o Gene Ontology, GO terms). Autorzy wyodrębnili grupę genów, których ekspresja ulega zmianie w co najmniej 6 typach MPSs jako wspólnych dla odmawianych schorzeń oraz grupy genów których zmienioną ekspresję można łączyć za specyficznymi zaburzeniami zachowania dla poszczególnych typów MPSs. Wykazali występowanie znacznych odmienności w ekspresji badanych genów pomiędzy różnymi typami/podtypami MPS, korelujące z obecnością zaburzeń zachowania lub bez takich zaburzeń, jak np. w MPS IIIA (typ schorzenia, charakteryzujący się najcięższymi zaburzeniami zachowania), a MPS IVA i MPS VI (charakterystyczne są małe, lub brak zaburzeń zachowania). Autorzy zwrócili uwagę również uwagę na względnie duże zaburzenia ekspresji badanych genów u pacjentów z MPS IVB i MPS IX, mimo że w tych typach MPS nie obserwuje się zaburzeń zachowania. Głównym wnioskiem Autorów było stwierdzenie, że obok zaburzeń klinicznych wynikających z zaburzeń spichrzania siarczanu heparanu, liczne objawy wynikają z zaburzeń ekspresji genów powiązanych z różnymi procesami neurologicznymi. Autorzy podkreślili, że wyniki ich badań powinny stać się podstawą do dalszych szczegółowych badań nad genetycznymi przyczynami zaburzeń behawioralnych w MPSs. (*Pierzynowska K, Gaffke L, Podlacha M, Węgrzyn G. (2020) Genetic Base of Behavioral Disorders in Mucopolysaccharidoses: Transcriptomic Studies. Int J Mol Sci. 21(3):1156. IF 2020: 5.924;*).

W drugim artykule z cyklu Habilitantka i współautorzy omówili wyniki badań nad znaczeniem zaburzeń ekspresji genów kodujących białka biorące udział w aktywacji procesów komórkowych w etiologii objawów MPSs. Zainteresowanie Autorów tą grupą genów wynikało z ich wcześniejszych badań w których stwierdzili, że pomiędzy licznymi genami, których ekspresja różniła się pomiędzy fibroblastami osób zdrowych a osób z MPSs znaczny odsetek dotyczył genów zaangażowanych w aktywację procesów komórkowych. Kolejno, Autorzy zidentyfikowali 10 genów, których ekspresja ulegała zmianie w licznych typach/podtypach MPSs. Szczegółowa analiza funkcji tych genów pozwoliła Autorom na znalezienie podobieństw pomiędzy mechanizmami molekularnymi w MPSs a innymi chorobami neurodegeneracyjnymi, jak choroba Alzheimera, Parkinsona lub Huntingtona. Konsekwencją tego odkrycia była sugestia Autorów, że w terapii pacjentów z MPSs można będzie zastosować podobne strategie, jak w leczeniu wspomnianych powyżej schorzeń neurodegeneracyjnych (*Rintz E, Gaffke L, Podlacha M, Brokowska J, Cyske Z, Węgrzyn G, Pierzynowska K\* (2020) Transcriptomic Changes Related to Cellular Processes with Particular Emphasis on Cell Activation in Lysosomal Storage Diseases from the Group of Mucopolysaccharidoses. Int J Mol Sci. 21(9):3194. IF2020: 5.924*).

W kolejnym etapie badań Habilitantka i współautorzy podjęli badania w celu wyjaśnienia, czy skład i funkcje proteasomu są zmienione w komórkach pacjentów z MPSs. Jednocześnie badali, czy genisteina moduluje skład i funkcje proteasomu co mogłoby tłumaczyć potencjalne działanie terapeutyczne tego izoflawonu. Analiza wyników RNA-seq wykazała zmienioną ekspresję licznych genów, ale ponieważ GAG stymuluje jedynie część spośród nich, Autorzy postawili hipotezę, że aktywacja tych genów jest niebezpośrednia.

Wykazali również, że genisteina znacząco obniża aktywność proteasomów, ale jednocześnie podwyższa poziom innych podjednostek proteasomu. Tym samym Autorzy stwierdzili, że obok wcześniej zidentyfikowanego mechanizmu redukcji syntezy GAG genisteina działa również w innych mechanizmach. (Pierzynowska K, Gaffke L, Jankowska E, Rintz E, Witkowska J, Wiczerzak E, Podlacha M, Węgrzyn G. (2020) *Proteasome Composition and Activity Changes in Cultured Fibroblasts Derived From Mucopolysaccharidoses Patients and Their Modulation by Genistein. Front Cell Dev Biol. 8:540726. IF2020: 6.684*).

Kolejno Habilitantka i współpracownicy postawili tezę, że jedną z przyczyn nieskuteczności klinicznej leczenia pacjentów z MPS, mimo uzyskanego w terapii efektu obniżenia złogów GAG, mogą być zaburzenia równowagi jonowej. Analiza ekspresji genów kodujących białka zaangażowane w utrzymanie tej równowagi pozwoliła Autorom na stwierdzenie, że zaburzenia ekspresji głównie dotyczą genów zaangażowanych w utrzymanie równowagi jonów  $Ca^{2+}$ ,  $Fe^{2+}$  i  $Zn^{2+}$ . Wyniki te zostały potwierdzone w badaniu na modelu mysim MPS I (*Idua*<sup>-/-</sup>) w którym potwierdzono obniżenie stężenia tych jonów w wątrobie i śledzionie. Jest to pierwsze badanie, w którym stwierdzono taką zależność, a uzyskane wyniki mogą stać się punktem wyjścia do dalszych badań nad zastosowaniem terapeutycznym tego odkrycia. (Gaffke L, Szczudło Z, Podlacha M, Cyske Z, Rintz E, Mantej J, Krzelowska K, Węgrzyn G, Pierzynowska K\* (2022) *Impaired ion homeostasis as a possible associate factor in mucopolysaccharidosis pathogenesis: transcriptomic, cellular and animal studies. Metab Brain Dis. 37(2):299-310. IF2021: 3.655*);).

W kolejnym artykule z cyklu Habilitantka i współautorzy skupili się na grupie genów, kodujących białka zaangażowane w ścieżki przekazywania sygnałów. Badania nad estrogenowym błonowym receptorem 1 (GPER1) oraz receptorem oksytocyny (OXTR) wykazały obecność agregatów GPER1 w fibroblastach pacjentów MPS I oraz OXTR w fibroblastach pacjentów z MPS I jak i MPS II. Wykazano, że agregaty nie korelują z poziomem ekspresji badanych genów. Autorzy wykazali, że omawiane agregaty mogą powstawać w wyniku interakcji z GAGs i modyfikować liczne procesy komórkowe. Stwierdzili również, że omawiane agregaty mogą ulegać redukcji po zastosowaniu enzymatycznej terapii zastępczej. (Pierzynowska K, Żabińska M, Gaffke L, Cyske Z, Węgrzyn G. (2022) *Changes in expression of signal transduction-related genes, and formation of aggregates of GPER1 and OXTR receptors in mucopolysaccharidosis cells. Eur J Cell Biol. 101(3):151232. IF2021: 6.020*).

Szósty artykuł z cyklu jest artykułem przeglądowym w którym dr Pierzynowska i współautorzy szczegółowo omówili oksytocynę i jej receptor, mechanizmy molekularne ich działania oraz znaczenie w etologii licznych zaburzeń u człowieka. Podkreślili rolę oksytocyny w rozwoju i funkcjonowaniu układu nerwowego, a tym samym wpływ na zachowanie, zachowania seksualne, relacje społeczne oraz reakcje na sytuacje stresowe. Tym samym podkreślili znaczenie oksytocyny w zaburzeniach emocjonalno-behawioralnych takich jak autyzm, depresja, a także chorobach psychicznych jak schizofrenia czy zaburzenia kompulsywno-obsesyjne. Omówili znaczenie tego hormonu w zaburzeniach ginekologiczno-położniczych, a także w innych schorzeniach jak nowotwory i choroby serca. Podkreśli, że zaburzenia dotyczące receptora oksytocyny oraz oksytocyny nie są charakterystyczne dla specyficznego zaburzenia, ale wpływają na wiele procesów w organizmie modulując ich przebieg (Pierzynowska K, Gaffke L, Żabińska M, Cyske Z, Rintz E, Wiśniewska K,

Podlacha M, Węgrzyn G. (2023) Roles of the oxytocin receptor (OXTR) in human diseases. *Int J Mol Sci.* 24(4):3887. IF2021: 6.208).

W kolejnym artykule z cyklu dr Pierzynowska i współautorzy postawili tezę, że niespecyficzne białka opiekuńcze, których udział w etiologii MPSs nie był dotychczas badany mogą odgrywać rolę w etiologii objawów MPSs. W wyniku badań fibroblastów pobranych od pacjentów z MPSs I, II, IIIA, IIIB, IIIC, IID, IVA, IVB, VI, VII i IX, oraz komórek mózgu myszy MPS I (Idua<sup>-/-</sup>) stwierdzili znaczne obniżenie poziomu dwóch białek opiekuńczych Hsp70 i Hsp40. Stwierdzili również, że obniżenie poziomu GAG prowadzi jedynie do niewielkiego wzrostu poziomu Hsp40. Ponadto w badaniu transkryptomu komórek MPSs wykazali, że ekspresja innych genów kodujących białka zaangażowane w proces związania białek oraz odpowiedź na stres siateczki endoplazmatycznej wynikający z obecności nieprawidłowo połađowanych białek jest również zmieniony. Te obserwacje pozwoliły Autorom na sformułowanie koncepcji, że obniżenie poziomu białek opiekuńczych może być kolejną przyczyną obniżonej lub braku aktywności enzymów lizosomalnych w MPSs, jak również może być przyczyną niepowodzeń w leczeniu pacjentów. (Żabińska M, Gaffke L, Bielańska P, Podlacha M, Rintz E, Cyske Z, Węgrzyn G, Pierzynowska K\* (2023) Decreased levels of chaperons in mucopolysaccharidoses and their elevation as a putative auxiliary therapeutic approach. *Pharmaceutics* 15(2):704 IF2021: 6.525).

W następnym artykule z cyklu Habilitantka i współautorzy przedstawili wyniki badań nad różnicami w ekspresji genów w fibroblastach pacjentów z MPS III (choroba Sanfilippo) i IV (choroba Morquio). U pacjentów z różnymi podtypami MPSs III (A, B, C i D) zaobserwowali znaczne różnice w ekspresji badanych genów (w szczególności genów kodujących białka tkanki łącznej COL4A1, COL4A2, COMP oraz białka rybosomów (RPL10, RPL23, RPL2), w przeciwieństwie do podtypów MPSS IV. Tym samym wykazali, że różnice w przebiegu klinicznym u pacjentów z różnymi podtypami MPSs III mają istotne podłoże genetyczne. (Wiśniewska K, Gaffke L, Krzelowska K, Węgrzyn G, Pierzynowska K\* (2022) Differences in gene expression patterns, revealed by RNA-seq analysis, between various Sanfilippo and Morquio disease subtypes. *Gene* 812:146090. IF2021: 3.913).

Kolejne dwa artykuły z cyklu są artykułami przeglądowymi, w których Habilitantka i współautorzy przedstawiają znaczenie ferroptozy, a w szczególności ferroptozy indukowanej autofagią (autophagy-dependent ferroptosis) i stresu oksydacyjnego w etiologii objawów MPSs oraz potencjalne możliwości wykorzystania tych mechanizmów molekularnych, jako celów terapeutycznych.

Są to bardzo szczegółowe opracowania, oparte na aktualnej literaturze. Habilitantka i współautorzy na podstawie tej analizy wyprowadzają szereg wniosków i sugestii dotyczących objawów omawianych schorzeń, ich przebiegu klinicznego i potencjalnie, leczenia. (Pierzynowska K\*, Rintz E, Gaffke L, Węgrzyn G. (2021) Ferroptosis and Its Modulation by Autophagy in Light of the Pathogenesis of Lysosomal Storage Diseases. *Cells* 10(2):365. IF2021: 7.666; Pierzynowska K, Gaffke L, Cyske Z, Węgrzyn G, Buttari B, Profumo E, Saso L. (2021) Oxidative Stress in Mucopolysaccharidoses: Pharmacological Implications. *Molecules* 26(18):5616. IF2021: 4.927).

Habilitantka w autoreferacie wymieniła w punktach wyniki, które uważa, że najistotniejsze osiągnięcia Jej pracy badawczej w omawianym zakresie. W pełni podzielam Jej opinię i podsumowując stwierdzam, że

najważniejszymi jej osiągnięciami jest identyfikacja nowych mechanizmów molekularnych w etiologii MPSs, które mogą stać się celami terapeutycznymi oraz szczegółowa analiza istniejącej literatury, na podstawie której Habilitantka i współautorzy wyprowadzili szereg hipotez, które mogą stać się punktem wyjścia do dalszych badań.

*Podsumowując, stwierdzam że przedstawiane do oceny osiągnięcie stanowi cykl publikacji będący efektem konsekwentnie prowadzonej pracy badawczej. Szacunek budzi zakres problemów, jakie Habilitantka uznała za istotne do rozwiązania w celu wyjaśnienia mechanizmów zaburzeń klinicznych u pacjentów z MPSs. Na podkreślenie zasługuje fakt, że szereg z tych zagadnień (jak np. problem równowagi jonowej czy też roli białek opiekuńczych) dr Pierzynowska i współautorzy podjęli jako pierwsi lub jedni z pierwszych spośród naukowców badających mechanizmy i etiologię MPSs. Na uwagę zasługują również trzy prace przeglądowe, charakteryzujące się dogłębną analizą aktualnej literatury przedmiotu oraz fakt, że Habilitantka i współautorzy nie tylko omówili te publikacje ale też na ich podstawie wyprowadzili własne teorie i hipotezy, które bez wątpienia będą stanowiły kolejne kierunki ich pracy badawczej.*

*Na podkreślenie zasługuje również fakt, że przeprowadzone badania były realizowane w ramach projektu NCN pt. pt. „Zmiany w procesach komórkowych jako kluczowe defekty w patogenezie dziedzicznych chorób metabolicznych z grupy mukopolisacharydoz”, którego kierownikiem był prof. G. Węgrzyn, a pani dr Pierzynowska główna wykonawczynią.*

*Tak więc, przedstawiony mi do oceny cykl publikacji stanowi wyjątkowo dojrzałe dzieło mające duży wpływ na istniejącą wiedzę w tym zakresie zarówno dzięki licznym, nowym odkryciom, jak i ważnym i ciekawym hipotezom, które Habilitantka i współautorzy sformułowali na podstawie wyników własnych badań i analizy literatury. Wyniki badań dr Pierzynowskiej i współautorów wskazują również na nowe, potencjalne cele terapeutyczne w leczeniu pacjentów z MPSs. Uważam też, że omawiany cykl publikacji w pełni zasługuje na wyróżnienie nagrodą.*

#### Ocena dorobku naukowego z wyłączeniem publikacji z cyklu habilitacyjnego:

Sumaryczny Impact Factor publikacji z udziałem Habilitantki wynosi 241.554 (186 pkt bez publikacji wchodzących w skład cyklu habilitacyjnego).

Publikacje z jej współudziałem były cytowane 1353 krotnie (bez autocytowań), IH wyniósł 15.

Dorobek naukowy Habilitantki poza cyklem habilitacyjnym obejmuje 47 publikacji, a Habilitantka jest pierwszą/ostatnią autorką w 15 spośród tych artykułów oraz 4 rozdziały w monografiach (dr Pierzynowska jest pierwszą autorką w dwóch spośród tych publikacji). Pani dr Pierzynowska prezentowała wyniki swoich badań na 71 sympozjach i zjazdach krajowych i międzynarodowych.

#### Pozostałe osiągnięcia naukowe.

Jako pozostałe osiągnięcia naukowe Habilitantka przedstawiła dwa cykle publikacji.

1. Cykl publikacji poświęconych badaniom nad leczeniem pacjentów z chorobą Alzheimera i Huntingtona. Założeniem badawczym tego cyklu badań Habilitantki było stwierdzenie, że proces degradacji nieprawidłowych agregatów białkowych, leżących u podstaw patogenezy omawianych

schorzeń, może być aktywowany poprzez aktywację autofagii. Habilitantka wraz ze współautorami przeprowadziła badania doświadczalne na liniach komórkowych oraz modelu mysim stosując jako związek aktywujący autofagię naturalny izoflawon, genisteinę. W wyniku tych badań stwierdziła obniżenie złogów beta-amyloidu oraz znaczną poprawę kliniczną tak leczonych myszy (nie do odróżnienia od osobników zdrowych). Wykazała również, że obserwowane procesy są zależne od zwiększonej biogenezy i aktywności lizosomów. W wyniku przeprowadzonych badań Habilitantka postawiła tezę, że genisteina może być efektywnym lekiem w schorzeniach neurodegeneracyjnych u których podłoża leży agregacja białek.

Wyniki omawianych badań zostały opublikowane w 7 artykułach oraz zostały opatentowane [patent przyznany przez Urząd Patentowy RP: Węgrzyn G, Gaffke L, Pierzynowska K, Podlacha M, Myślińska D, Majkutewicz I (2021) Genisteina do zastosowania do leczenia choroby Alzheimera (ang. Genistein and its composition to be used in treatment of Alzheimer disease) numer patentu: 237739, data udzielenia prawa: 17 maja 2021 r.].]

2. Kolejny cykl publikacji dr Pierzynowskiej jest poświęcony badaniom nad identyfikacją biomarkerów choroby Huntingtona. Dr Pierzynowska zaobserwowała, że sierść myszy z chorobą Huntingtona ulega zmianie wraz z postępem choroby (zachodzą „specyficzne zmiany w kształcie włosów, strukturze łusek i średnicy włosów”) i zaangażowała się w badania nad badaniem markerów biochemicznych we krwi obwodowej, szczególnie w fazach progresji choroby Huntingtona związanych z zaburzeniami poznawczymi lub lękowymi. Wyniki pracy badawczej nad tymi zagadnieniami opublikowała w 3 pracach.

Ponadto dr Pierzynowska prowadziła/prowodzi badania w 7 obszarach badawczych. W Autoreferacie przedstawiła szerokie dalsze plany badań, oparte na wynikach Jej dotychczasowych osiągnięć.

*Podsumowując, stwierdzam, że aktywność i zaangażowanie w pracę badawczą dr Pierzynowskiej jest wyróżniające. Jej dorobek naukowy, poza cyklem „habilitacyjnym” jest zwarty i konsekwentny, a wyniki zostały opublikowane w licznych artykułach w czasopiśmie z wysokim współczynnikiem wpływu i bez wątpienia mają istotne znaczenie dla rozwoju wiedzy. Jej dalsze plany badawcze stanowią gwarancje, że w przyszłości będzie realizowała badania, równie ważne i mające istotne znaczenie poznawcze i kliniczne.*

2. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

Pani dr Pierzynowska całą swoją dotychczasową karierę badawczą związała z Uniwersytetem Gdańskim. Istotne badania przeprowadziła, jednak we współpracy z Uniwersytetem Zachodniej Wirginii w Morgantown (USA) oraz Instytutem Biologii Komórki Ukraińskiej Akademii Nauk we Lwowie (Ukraina). Staż w Uniwersytecie Zachodniej Wirginii (West Virginia University) w Morgantown (USA) dr Pierzynowska odbyła w 2019r w ramach programu NAWA, program Prom. Pracę badawczą prowadziła w Zakładzie Biochemii (Department of Biochemistry), Zakładzie Neurobiologii (Department of



Neuroscience) oraz w Instytucie Neurobiologii im. B. Rockefeller (Rockefeller Neuroscience Institute). W ramach realizowanych badań dr Pierzynowska prowadziła, zgodnie ze swoją ekspertyzą, badania transkryptomyczne.

W ramach współpracy z Instytutem Biologii Komórki Ukraińskiej Akademii Nauk we Lwowie prowadziła badania nad procesem autofagii, a obecnie współpraca ta jest kontynuowana w ramach grantu z programu NAWA (projekt pt. „Identification of genes involved in autophagic degradation of soluble proteins in yeast and human cells”, 2019-2022). W publikacjach w których omawiane są wyniki tej współpracy dr Pierzynowska ma przypisane afiliacje obu jednostek.

Habilitantka współpracuje również z grupami badawczymi w Uniwersytecie Gdańskim a w szczególności z grupą kierowaną przez prof. R. Tomasza Smoleńskiego z Zakładu Biochemii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w ramach grantu badawczego Narodowego Centrum Nauki (projekt pt. „Modulacja poziomu zmutowanej huntingtyny przez genisteinę w mysim modelu choroby Huntingtona oraz jej efekty na rozwój psychomotoryczny zwierząt”, 2018-2023, kierownik dr K. Pierzynowska).

Pani dr Pierzynowska brała udział w realizacji 12 projektów badawczych finansowanych na drodze konkursów ogólnopolskich (NCN, NCBR), w tym w jednym w roli kierownika (Preludium, NCN). Złożony przez habilitantkę projekt grantowy w konkursie Sonata NCN jest obecnie rozpatrywany (w II etapie ewaluacji). Ponadto, była kierownikiem 7 projektów i wykonawcą kolejnych 5 projektów finansowanych przez Uniwersytet Gdański.

### 3. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.

Habilitantka od początku swojej pracy na Uniwersytecie Gdańskim prowadzi zajęcia ze studentami, co wynika z charakteru jej zatrudnienia (studia doktorskie, a kolejno etat naukowo-dydaktyczny).

Była promotorką 5 prac licencjackich i 5 prac magisterskich oraz pełni funkcję promotora pomocniczego dwóch prac doktorskich, które są w trakcie realizacji (jedna od 2020 roku, a druga od 2022 roku).

Uczestniczyła w organizacji 4 konferencji międzynarodowych, jako członek komitetu organizacyjnego lub naukowego.

Recenzowała bardzo liczne artykuły dla czasopism o zasięgu międzynarodowym (ponad 100), projekty grantowe w konkursie na finansowanie badań Fundacji Cure Sanfilippo (Cure Sanfilippo Foundation, Columbia, USA) oraz złożone w ramach subwencji Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu (2023), jest członkinią kapituły oceniającej wnioski nominowane do nagrody Future Science Future Star Award.

Pełni funkcje redaktorki w trzech międzynarodowych czasopismach naukowych (Acta Biochimica Polonica, BMC Research Notes oraz Metabolic Brain Disease) oraz była redaktorką numeru specjalnego czasopism o zasięgu międzynarodowym.

Aktywnie bierze udział w życiu Uniwersytetu Gdańskiego. Udzielała licznych wywiadów popularyzujących wiedzę z zakresu chorób neurodegeneracyjnych.

Otrzymała liczne nagrody za osiągnięcia badawcze jak np. Stypendium Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego dla doktorantów, Nagroda Oddziału Gdańskiego Polskiej Akademii Nauk za najlepszą pracę oryginalną opublikowaną w 2018 roku, Stypendium 19. Edycji programu L'Oreal-UNESCO dla Kobiet i Nauki, Nagroda Miasta Gdańska im. Jana Uphagena dla młodych naukowców za wybitne osiągnięcia naukowe, 04.03.2020, Gdańsk, Polska; 5. Stypendium START Fundacji na rzecz Nauki Polskiej, 12.05.2020, Warszawa, Polska; Międzynarodowa nagroda Future Science: Future Star organizowana przez wydawnictwo „Future Science” i czasopismo „BioTechniques”, 06.10.2021, USA.

#### **Wniosek końcowy**

Na podstawie oceny przesłanej mi dokumentacji szczególnego osiągnięcia naukowego oraz osiągnięć naukowo-badawczych [zgodnie z art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.)], stanowiących podstawę postępowania o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego, stwierdzam, że dorobek naukowy pani dr Katarzyny Pierzynowskiej jest wybitny i spełnia warunki nadania stopnia doktora habilitowanego, jakimi są: 1) fakt, że „poszczególne publikacje, zebrane w jedną całość, wskazują na oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, wnosząc znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny naukowej” oraz 2) zostały „przedłożone do oceny co najmniej dwa osiągnięcia, które spełniają kryterium istotnego wkładu w rozwój określonej dyscypliny”.

**Tym samym wnoszę do Rady Dyscypliny Nauki Biologiczne Uniwersytetu Gdańskiego o dopuszczenie pani dr Katarzyny Pierzynowskiej do dalszych etapów postępowania w procedurze nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie Nauk Ścisłych i Przyrodniczych w dyscyplinie Nauki Biologiczne oraz wyróżnienie Jej osiągnięć nagrodą.**

