

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 15.06.2024

Ocenę rozprawy doktorskiej „ **Nowe aspekty patogenezы mukopolisacharydoz - molekularne mechanizmy zmian w przebiegu cyklu komórkowego oraz apoptozy**” autorstwa pani mgr Joanny Brokowskiej na zlecenie Rady Dyscypliny Nauki Biologiczne Uniwersytetu Gdańskiego

Mukopolisacharydozy (MPS) to grupa lizosomalnych chorób spichrzeniowych których przyczyną są defekty w genach kodujących białka biorące udział w degradacji glikozaminoglikanów (GAG). Te złożone węglowodany kumulują się w komórkach powodując w efekcie widoczne z czasem skutki kliniczne.

Jako klinicysta od lat zajmujący się powyższą grupą schorzeń zdaje sobie doskonale sprawę z faktu, że dotychczasowe metody terapii nie są w pełni efektywne . Zdarza się również że pacjenci nie odpowiadają na stosowane terapie co skutkuje progresją choroby, Poszukiwanie alternatywnych terapii, w tym terapii wspomagających w oparciu o uzyskiwaną wiedzę dotyczących patomechanizmu powstawania tej grupy schorzeń jest kluczowe. Tym bardziej że nowe dane uwzględniają nie tylko progresję wynikającą z gromadzenia się patologicznych substratów. Dlatego podjęcie tego tematu przez Doktorantkę oraz znakomicie kierowany przez prof. Grzegorza Węgrzyna zespół badawczy jest w pełni uzasadnione .

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska została przygotowana w oparciu o trzy artykuły zamieszczone w recenzowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym – których łączny IF jest wysoki i wynosi 14,871 ( odpowiednio 3,2. 4,471 i 6,2 a w punktacji MNiSW: 280 – 70, 70, 140 ). Wszystkie czasopisma pochodzą z Listy Filadelfijskiej i zgodnie z ministerialnym zatwierdzonym podziałem czasopism pochodzą z kwartyła Q1 ( pierwsza i trzecia) i Q2, (druga). Wszystkie przedstawione prace były recenzowane. Prace składające się na osiągnięcie naukowe Autorki stanowią spójną tematycznie całość zaś Współautorzy wszystkich prac wyrazili zgodę na ich wykorzystanie w przedstawionym do recenzji zestawie a udział Doktorantki w ich powstaniu jest nie )kwestionowany.

Publikacja **Cell cycle disturbances in mucopolysaccharidoses: Transcriptomic and experimental studies on cellular models**  
Analizy transkryptomiczne przedstawione w niej wykazały, że ekspresja wielu genów kodujących białka biorące udział w cyklu komórkowym podlega dysregulacji we wszystkich testowanych komórkach MPS. W zaplanowanym modelu badawczym udowodniono że cykl komórkowy jest zaburzony we wszystkich typach MPS, wykazano ponadto szczególną rolę cykliny D 1. Równocześnie udowodniono że powyższe procesy są odwracalne , co daje nadzieję ze przy zastosowaniu odpowiedniej terapii , z uwzględnieniem inhibitora cykliny D1uzyskamy poprawę stanu pacjentów i zahamowanie toczących się patologicznych procesów.. Na pewno wzrasta oczekiwanie czy podobne efekty uzyska się w modelu klinicznym.

Kolejna publikacja : Expression of genes involved in apoptosis is dysregulated in mucopolysaccharidoses as revealed by pilot transcriptomic analyses w zasadzie kontynuuje rozpoczęte badania , w szczególności związane z procesem apoptozy. Zidentyfikowano geny związane z procesem apoptozy których ekspresja zasadniczo zmienia się w różnych typach MPS.

Trzecia z publikacji **Enhanced Efficiency of the Basal and Induced Apoptosis Process in Mucopolysaccharidosis IVA and IVB Human Fibroblasts** jako model badawczy uwzględnia MPS typu IV A i IV B. jednocześnie odnosząc się do przeglądu znanych już faktów dotyczących dysregulacji procesu apoptozy w innych MPS. Praca dowodzi po raz kolejny zmienionego chorobowo mechanizmu apoptozy w komórkach pacjentów z MPS . Sugestia wzmożenia procesu apoptozy na etapie wykonawczym kaspaz i PARP w badanym typie MPS przedstawia nową koncepcję patomechanizmu powstania skutków choroby. Zatem z powyższych publikacji wynikają wnioski dotyczące nie tylko uwzględniania zjawisk zaburzenia cyklu komórkowego i apoptozy w MPS, ale sugerują one możliwość czynnego wpływania na opisane negatywne procesy.

Z przedstawionego zestawienia wynika że model badawczy zaproponowany w dysertacji jest spójny. Jego kolejne etapy zostały precyzyjnie zaplanowane i stanowią podstawę do prowadzenia dalszych poszukiwań w obranym kierunku. Tym samym zrealizowany został określony na początku cel pracy.

Przedstawione tezy pracy doktorskiej wraz z wstępem, opisem celowości prowadzonych badań, omówieniem istotnych zagadnień zawartych w publikacjach, dyskusją i podsumowaniem nie budzi zastrzeżeń

merytorycznych. Powyższe zagadnienia są przedstawione w sposób jasny i logiczny . Przedstawiony wykaz publikacji w oparciu o który prowadzone były badania jest uzasadniony i zawiera najnowsze publikacje z interesującego Doktorantkę zakresu.

. Dlatego przedstawione przez Doktorantkę dysertację oceniam niezwykle wysoko..

Liczę że Doktorantka będzie nadal uczestniczyła w dalszych etapach pionierskich na skalę światową badań a zdobyte doświadczenia w pracy z renomowanym znakomitym zespołem będzie przyczynkiem do rozwoju i zdobywania dalszych stopni naukowych .

Podkreślić należy że powyższe publikacje powstały ramach projektu naukowego ( grant nr 2017/25/B/NZ2/004141)

Po zapoznaniu się z rozprawą stwierdzam, że przedstawiona przez Imgr Joannę Brokowską . rozprawa doktorska „ **Nowe aspekty patogenezy mukopolisacharydoz- molekularne mechanizmy zmian w przebiegu cyklu komórkowego oraz apoptozy**”

spełnia kryteria i wymogi ustawowe stawiane rozprawom na stopień doktora [rozprawa odpowiada warunkom określonym w art. 13 ust.1 z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym w zakresie (Dz. U. Nr 65, poz. 595 z późn.zm. w zw z art. 179 ustawy z dnia 3 lipca 2018 roku) i dlatego wnoszę do Rady Dyscypliny Nauki Biologiczne Uniwersytetu Gdańskiego o dopuszczenie I pani mgr Joanna Brokowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Wnioskuje także o przyznanie wyróżnienia.

Prof. dr hab.n.med Jolanta Wierzba

Zakład Pielęgniarstwa Ogólnego

Gdański Uniwersytet Medyczny

Prof. dr hab. n. med. Jolanta Wierzba  
pediatra, genetyk kliniczny  
8778860

