

AUTOREFERAT

1. **Hanna Mierzewska**

2. Ukończenie studiów wyższych:

Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Gdańsku 1975 r.

dyplom z wyróżnieniem

Specjalizacje

pediatria I^o Gdańsk 1979 r.

pediatria II^o Warszawa 1985r.

genetyka kliniczna Warszawa 2003 r

Studium Doskonalenia Pedagogicznego AM Warszawa 1987r.

Stopień naukowy doktora nauk medycznych

Rozprawa pt. „Losy przeszczepów płodowej tkanki rdzenia nadnerczy w śródmózgowiu szczura” Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa 1997 r.

Odbyte kursy i szkolenia zagraniczne:

Genetic Counseling in Practice, European Society of Human Genetics,
Bertinoro, Bolonia. Włochy, 2002

3 PRZEBIEG PRACY ZAWODOWEJ I NAUKOWEJ

1975 -1980 - nauczyciel akademicki (asystent stażysta, asystent, starszy asystent)
Akademia Medyczna w Gdańsku, I Klinika Chorób Dzieci

1981 - 1984 st. asystent Klinika Endokrynologii i Pediatrii Społecznej, Akademii
Medycznej Warszawa,

1985 – 1988 st. asystent Kl. Psychiatrii Dziecięcej Akademii Medycznej, Warszawa

1989 – 1994 st. asystent, Zakład Neuropatologii Instytut Psychiatrii i Neurologii

1994 – 2002 st. asystent, adiunkt - Zakład Genetyki Instytutu Psychiatrii i Neurologii

2002 – 2008 adiunkt Klinika Chorób Metabolicznych Instytutu Pomnik – Centrum
Zdrowia Dziecka

2008 – adiunkt w Klinice Neurologii Dzieci i Młodzieży Instytutu Matki i Dziecka

4. TYTUŁ OSIĄGNIĘCIA

A. CYKL PUBLIKACJI NA TEMAT:

„WYBRANE LEUKODYSTROFIE I INNE CHOROBY Z PRZEWAŻAJĄCYM ZAJĘCIEM ISTOTY BIAŁEJ – OD FENOTYPU DO DIAGNOZY”

B. Na cykl publikacji składa się 10 publikacji:

1. **Hanna Mierzewska**, Ewa Jamroz, Tomasz Mazurczak, Dorota Hoffman-Zacharska, Elżbieta Szczepanik: Pelizaeus-Merzbacher disease in patients with molecularly confirmed diagnosis. *Folia Neuropathol* 2016; 54 (1): 59-65.
2. Bekiesinska-Figatowska M, **Mierzewska H**, Kuczyńska-Zardzewiały A, Szczepanik E, Obersztyn E. Hypomyelination, hypogonadotropic hypogonadism, hypodontia - First Polish patient. *Brain Dev.* 2010 Aug;32(7):574-8.
3. **Mierzewska H**, van der Knaap MS, Scheper GC, Jurkiewicz E, Schmidt-Sidor B, Szymańska K. Leukoencephalopathy with vanishing white matter due to homozygous EIF2B2 gene mutation. First Polish cases. *Folia Neuropathol.* 2006;44(2):144-8.
4. Jurkiewicz E, **Mierzewska H**, Bekiesińska-Figatowska M, Pakuła-Kościęsza I, Kmiec T, Scheper G, van der Knaap MS, Pronicka E. MRI of a family with leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Pediatr Radiol.* 2005, Oct;35(10):1027-30.
5. **Hanna Mierzewska**, Magdalena Mierzewska-Schmidt, Gajja S. Salomons, Magdalena Dudzińska, Elżbieta Szczepanik: Alexander disease – astrogliopathy considered as leukodystrophy – experience of an institution. ChorobaAlexandra– astrogliopatia uważana za leukodystrofię – doświadczenia jednego ośrodka. *Develop. Period Medicine*, 2016;XX,2:132- , w druku
6. **Mierzewska H**, van der Knaap MS, Scheper GC, Bekiesinska-Figatowska M, Szczepanik E, Jurkiewicz E. Leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation in the first Polish patient. *Brain Dev.* 2011 Oct;33(9):713-7
7. **Mierzewska H**, Schmidt-Sidor B, Lewandowska E, Grajkowska W, Kuśmierska K, Jurkiewicz E, Stępień T, Rafałowska J. Clinical, biochemical, neuropathological and molecular findings of the first Polish case of adenylosuccinase deficiency. *Folia Neuropathol.* 2008;46(1):81-91.
8. Szymańska K., **Mierzewska H.**: Encefalopatia o powolnym przebiegu z rozlanym uszkodzeniem istoty białej. Trudności diagnostyczne. *Neurol. Dziec.* 1997, suppl. III, 143-146. Ukazało się w 1998r.
9. Ługowska A, **Mierzewska H**, Bekiesińska-Figatowska M, Szczepanik E, Goszczańska-Ciuchta A, Bednarska-Makaruk M. A homozygote for the c.459+1G>A mutation in the ARSA gene presents with cerebellar ataxia as the

only first clinical sign of metachromatic leukodystrophy. J Neurol Sci. 2014 Mar 15;338(1-2):214-7

10. **Mierzewska H**, Schmidt-Sidor B, Jurkiewicz E, Bogdańska A, Kuśmierska K, Stępień T. Severe encephalopathy with brain atrophy and hypomyelination due to adenylosuccinate lyase deficiency-MRI, clinical, biochemical and neuropathological findings of Polish patients. **Folia Neuropathol.** 2009;47(4):314-20.

Skróty użyte w tekście

ALXDRD – Alexander disease – choroba Alexandra

ADSL – adenylosuccinate lyase – liaza adenylobursztynianowa

ARSA – arylsulphatase A – arylsulfataza A

CAG – triplet cytosine –adenine–guanine – trójka powtórzeń cytozyna–adenina–guanina

CM – choroby mitochondrialne

CSF1R – colony stimulating factor receptor – receptor czynnika stymulującego wzrost kolonii typ 1

DARS2 – aspartyl t-RNA mitochondrial synthetase 2 – mitochondrialna syntetaza aspartylo-tRNA

DLD – demyelinating leukodystrophy – leukodystrofia z demielinizacją

EIF2B – eucaryotic initiating translation factor type B – czynnik B inicjujący translację eukariotów

GFAP – glial fibrillary acidic protein – kwaśne włóknikowe białko gleju

GLD – globoid cells leukodystrophy – leukodystrofia globoidalna

HLD – hypomyelinating leukodystrophy – leukodystrofia z hipomielinizacją

HTT – huntingtin protein - białko huntingtyna

LBSL – leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and elevated lactate – leukoencefalopatia z zajęciem pnia mózgu i rdzenia oraz podwyższonym stężeniem mleczanów w zajętych tkankach

LD – leukodystrophy - leukodystrofia

LMNB1 – lamin B1 protein – białko lamina B1

MLC – megalencephalic leukodystrophy with subcortical cysts – leukodystrofia z wielkogłowieciem oraz podkorowymi torbielami

MLD – metachromatic leukodystrophy – leukodystrofia metachromatyczna

MR – magnetic resonance – badanie metodą magnetycznego rezonansu jądrowego

PMD – Pelizaeus-Merzbacher disease – choroba Pelizaeusa-Merzbachera

PLP1 – proteolipid protein 1 – lipoproteina 1

POLR – polimerase RNA – polimeraza RNA

RF – Rosenthal fiber – włókno Rosenthala

SAICAR – succinylaminoimidazole carboxamide riboside – nazwa metabolitu

S-Ado – succinyladenosine - metabolit przemiany puryn

T1, T2, FLAIR – weighted - sequences of magnetic resonance examination – sekwencje w badaniu metodą magnetycznego rezonansu jądrowego

X-ALD - X-linked adrenoleukodystrophy– adrenoleukodystrofia sprzężona z chromosomem X

VWM – vanishing white matter – znikająca istota biała (typ leukodystrofii)

C. OMÓWIENIE WYNIKÓW CYKLU PRAC

Wprowadzenie

Leukodystrofie (LD) to genetycznie uwarunkowane choroby z przeważającym zajęciem istoty białej, najczęściej rzadkie lub bardzo rzadkie. Uwarunkowane są najczęściej autosomalnie recesywnie. Wyróżnia się leukodystrofie hipomielinizacyjne, dysmielinizacyjne oraz demielinizacyjne. LD są podgrupą leukoencefalopatii, wraz ze znacznie częstszymi nabytymi chorobami istoty białej [1,2,3,4]. W badaniu obrazowym metodą magnetycznego rezonansu jądrowego (MR) wypracowano wzorce dla każdej z poszczególnych odmian LD, w tym hipomielinizacji odpowiada średnio nasilony hiperintensywny sygnał istoty białej w sekwencjach T2 i FLAIR, demielinizacji – silnie hiperintensywny sygnał w T2, a hipointensywny w T1, natomiast dysmielinizacji – nieostro odgraniczone, nieregularne ogniska hiperintensywne w T2 i FLAIR, a o różnej intensywności sygnału w T1 [1,2].

Rzadkość leukodystrofii stanowi ogromny problem i wyzwanie diagnostyczne dla lekarzy. Dotychczas ściśle kryteria zaliczenia do leukodystrofii spełnia około 35 jednostek chorobowych, jednakże aż w około 50 chorób stwierdza się rozległe zajęcie istoty białej, najczęściej wtórne. Ogromny postęp w rozpoznawaniu tych chorób dokonał się dzięki powszechnemu wprowadzeniu badań neuroobrazowych oraz postępowi diagnostyki molekularnej.

Wczesne postawienie prawidłowego rozpoznania przyczynowego w każdym przypadku LD, umożliwia zastosowanie odpowiedniego postępowania leczniczego -

wspierającego, zapobiegającego powikłaniom i narażeniu na kolejne niepotrzebne, kosztowne hospitalizacje diagnostyczne. Ponadto, zapobiega urodzeniu się kolejnych chorych dzieci i umożliwia objęcie rodziny poradnictwem genetycznym.

I. Leukodystrofie hipomielinizacyjne (HLD- ang. hypomyelinating leukodystrophy) są bardzo rzadkie i mało znane [2,3]. Są to choroby z trwałym brakiem lub znacznym niedoborem mieliny. Dotychczas wg katalogu V. McKusicka poznano podłoże molekularne około 14 jednostek chorobowych, jednak wiele HLD nie ma dotychczas ustalonej przyczyny. U podłoża dotychczas poznanych HLD leżą niedobory białek. Tylko w dwóch przypadkach białka te są składnikami osłonek mielinowych, zaś pozostałe, to białka pełniące różne funkcje regulacyjne podczas tworzenia mieliny.

Przebieg HLD jest najczęściej powolny, przez co pozostają długo nierozpoznane lub błędnie rozpoznawane, jako mózgowe porażenie dziecięce (mpdz) lub encefalopatia o nieustalonej etiologii. Zależnie od patogenności mutacji, choroby te mogą ujawnić się od okresu płodowego do wieku dorosłego. Najcięższy i niepomysłny przebieg obserwowany jest w postaciach wrodzonych, zaczynających się w okresie płodowym. Chore dzieci są od urodzenia wiotkie, a ich rozwój, zwłaszcza ruchowy opóźnia się. Odruchy głębokie mogą być osłabione lub prawidłowe, a z czasem wygórowane. Objaw Babińskiego pojawia się nie zawsze i zazwyczaj po dłuższym okresie choroby. Rozwój umysłowy, emocjonalny i społeczny jest względnie lepszy niż ruchowy, a niekiedy jest prawidłowy. Do zespołu piramidowego, a zwłaszcza spastyczności wynikającej z uszkodzenia istoty białej, dochodzi po wielu miesiącach a nawet latach. Prawie zawsze, w odróżnieniu do leukodystrofii demielinizacyjnych, obserwuje się współistnienie zespołu pozapiramidowego.

Obraz kliniczny HLD nie jest swoisty. Badanie neuroobrazowe metodą rezonansu magnetycznego (RM) ujawnia zmiany hiperintensywne w sekwencji T2 i FLAIR, które są charakterystyczne dla hipomielinizacji. Analiza rozległości zmian i ich określonej lokalizacji w obrębie istoty białej mózgowia – czy zajęta jest istota biała głęboka, przykomorowa, czy podkorowa - może przybliżyć rozpoznanie. Dla uściślenia rozpoznania pomocne jest również wykrycie ewentualnych zmian w innych strukturach mózgowia np. zwojach podstawy i mózdzku, jak w HLD typu 6 uwarunkowanej mutacją genu *TUBB4A*. Ponadto stwierdzenie w obrazie klinicznym zmian w innych narządach i układach – jak np. zaćmy w HLD typu 4 uwarunkowanej mutacją *HSPD1* czy hipodoncja i/lub hipogonadyzm hipogonadotropowy w HLD 7 i 8

może umożliwić ustalenie prawidłowego rozpoznania.

Obecnie w diagnostyce tych chorób coraz częściej wykonuje się badania genetyczne, ponieważ wykrycie błędu molekularnego umożliwia udzielenie prawidłowej porady genetycznej.

II. Leukodystrofie demielinizacyjne (LDD ang. leukodystrophy, demyelinating) to choroby, w których uprzednio wytworzona osłonka mielinowa ulega rozpadowi. Należą do nich dziedziczone autosomalnie recesywnie - leukodystrofia metachromatyczna (MLD) i leukodystrofia globoidalna (GLD) oraz recesywna adrenoleukodystrofia sprzężona z chromosomem X (ALD-X). Te trzy leukodystrofie występują najczęściej i są najlepiej rozpoznawane. Ich przyczyną są niedobory enzymatyczne, przy czym oprócz uszkodzenia osłonki mielinowej, w MLD dochodzi do uszkadzającego gromadzenia sulfatydów; w GLD rolę odgrywa toksyczny wpływ metabolitu psychozyny, a w ALD-X, w której brakuje białka transportującego właściwy enzym przez błonę peroksyzomalną, dodatkową rolę odgrywa czynnik zapalny, który najpewniej zapoczątkowuje zmiany w mózgu.

Znane są również rzadsze, autosomalne dominujące leukodystrofie demielinizacyjne o początku w wieku dorosłym, jak leukodystrofia wskutek mikrodelecji genu *LMNB1* oraz leukodystrofia z obecnością sferoidów aksonalnych i pigmentowanego gleju, wskutek mutacji genu *CSF1R*.

Objawy kliniczne LDD nie są swoiste. Przebieg tych chorób jest najczęściej tym cięższy im wcześniej choroba ujawni się. Po okresie prawidłowego rozwoju dochodzi u dzieci do regresu psychoruchowego, zaburzeń chodu, przejściowej wiotkości i ataksji, a następnie spastycznego niedowładu czterokończynowego oraz zaburzeń połykania.

U dorosłych dochodzi do demencji. Diagnostyka opiera się na analizie obrazu klinicznego, badaniach neuroobrazowych, które tak jak w HLD, również wymagają precyzyjnej analizy lokalizacji zmian i ich charakteru, na badaniach biochemicznych, a ostatnio również genetycznych.

III. Leukodystrofie dysmielinizacyjne występują najczęściej w aberracjach chromosomowych, w tym m.in. leukodystrofii wskutek delecji chromosomu 18q(-). Pojęcie dysmielinizacji pochodzi z neuropatologii - w chorobach tych, mielina tworzona jest nieprawidłowo. W obrazie MR stwierdza się ogniska hipo- i hiperintensywne w istocie białej w sekwencjach T2 i FLAIR. Obraz taki można stwierdzić również w łagodniejszych postaciach leukodystrofii hipomielinizacyjnych.

W leukodystrofii uwarunkowanej delecją 18q(-) stwierdza się nieostre odgraniczenie istoty białej od kory mózgu oraz delikatnie wzmożoną hiperintensywność istoty białej w sekwencjach T2 i FLAIR. Objawy nie są wystarczająco swoiste dla postawienia diagnozy. Rozwój psychoruchowy jest najczęściej opóźniony, a w badaniu neurologicznym stwierdza się niezgrabność ruchową lub różnie nasilone cechy ataksji oraz zespołu piramidowego i pozapiramidowego. Przebieg leukodystrofii dysmielinizacyjnych jest niemal stacjonarny lub powoli postępujący. W diagnostyce wskazane są badania genetyczne.

IV. Genetycznie uwarunkowane encefalopatie z wtórnym zajęciem istoty białej

Do chorób tych należą jednostki z pierwotnym zajęciem neuronu (ciała komórki i aksonu), co powoduje wtórne do uszkodzenia aksonów upośledzenie mielinizacji. Wynika to z faktu, że w okresie rozwoju osobniczego prawidłowa osłonka mielinowa może się uformować wyłącznie wokół zdrowego aksonu. Ponieważ proces mielinizacji zachodzi w okresie płodowym i wczesnodziecięcym, dlatego wynikające z jego zaburzenia objawy obserwuje się wyłącznie w niektórych przypadkach w chorobach ujawniających się w wieku niemowlęcym i wczesnodziecięcym, między innymi w ceroidolipofuscynozach, gangliozydozach, chorobie Niemann-Picka C oraz w chorobie ze spichrzaniem kwasu sjałowego. Jedną z tych chorób jest deficyt liazy adenylobursztynianowej (ADSL ang. adenylosuccinate lyase), ciężkiej encefalopatii przebiegającej z nieprawidłowym rozwojem psychoruchowym, padaczką, a w obrazie MR postępującym uszkodzeniem istoty białej i zanikiem mózgowia.

W postępowaniu z chorymi z leukodystrofią [4] możliwe jest najczęściej jedynie leczenie objawowe i wspierające (rehabilitacja zapobiegająca przykurczom, terapia zajęciowa, prawidłowe odżywianie drogą przezskórnej gastrostomii itd.) W okresie przedobjawowym leukodystrofii metachromatycznej, leukodystrofii globoidalnej oraz adrenoleukodystrofii sprzężonej z chromosomem X (ALD-X), skuteczny okazał się allogeniczny przeszczep szpiku. Z leczenia przeszczepem szpiku może skorzystać jedynie rodzeństwo probanta (pierwszego chorego w rodzinie) obciążone defektem genetycznym.

Ostatnio w ALD-X prowadzi się badania nad terapią genową, z zastosowaniem lentiwirusów jako wektorów, wprowadzających prawidłowy gen. Olej Lorentza normalizujący jedynie stężenie kwasów tłuszczowych o bardzo długich łańcuchach (C22-C26) w surowicy krwi, nie jest skuteczny, ponieważ nie ma wpływu na

wewnątrzkomórkowy metabolizm peroksysomalny.

W pozostałych leukodystrofiach, jak np. leukodystrofia ze znikającą istotą białą oraz leukodystrofie na wskutek zaburzeń mitochondrialnych, ważne jest zapobieganie czynnikom mogących prowadzić do dramatycznych pogorszeń jak np. urazy głowy, gorączka czy silny stres emocjonalny.

Najważniejsze pozycje piśmiennictwa:

1. Knaap MS van der, Vaal J: Magnetic Resonance of Myelination and Myelin Disorders chpt.1:Myelin and White Matter. 1-17 Springer 2005
2. Raphael Schiffmann, Marjo S. van der Knaap, An MRI-based approach to the diagnosis of white matter disorders
3. Vanderver A, Tonduti D, Schiffmann R, Schmidt J, van der Knaap MS. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Fong CT, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K, editors. Leukodystrophy Overview. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. 2014 Feb 6.
4. Helman G, Van Haren K, Bonkowsky JL, Bernard G, Pizzino A, Braverman N, Suhr D, Patterson MC, Ali Fatemi S, Leonard J, van der Knaap MS, Back SA, Damiani S, Goldman SA, Takanohashi A, Petryniak M, Rowitch D, Messing A, Wrabetz L, Schiffmann R, Eichler F, Escolar ML, Vanderver A; GLIA Consortium. Disease specific therapies in leukodystrophies and leukoencephalopathies. Mol Genet Metab. 2015 Apr;114(4):527-36.

Szczególne osiągnięcia związane z przedstawionym cyklem prac oraz inne ważne osiągnięcia autorki:

1. Pierwsze w Polsce naukowe opracowanie przebiegu klinicznego choroby Pelizaeusa-Merzbachera u polskich chorych, u których jednostkę tę potwierdzono molekularnie
2. Pierwszy na świecie szczegółowy opis zmian neuropatologicznych w encefalopatii wywołanej niedoborem liazy adenylobursztynianowej
3. Pierwsze w Polsce rozpoznania i opisy w piśmiennictwie leukodystrofii ze znikającą istotą białą, zespołu 4H, leukodystrofii z zajęciem pnia mózgu i rdzenia oraz leukodystrofii z wielkogłowieiem i torbielami podkorowymi
4. Poprawa wykrywalności w Polsce leukodystrofii dzięki wypracowaniu algorytmicznego podejścia do diagnostyki.

Omówienie poszczególnych prac z przedstawionego cyklu

Hanna Mierzewska, Ewa Jamroz, Tomasz Mazurczak, Dorota Hoffman-Zacharska, Elżbieta Szczepanik: Pelizaeus-Merzbacher disease in patients with molecularly confirmed diagnosis. Folia Neuropathol 2016; 54 (1): 59-65

Choroba Pelizaeusa-Merzbachera (PMD – ang. Pelizaeus-Merzbacher disease, HLD typu 1) jest najczęstszą w Polsce i na świecie HLD. Dziedziczona jest recesywnie w sprzężeniu z chromosomem X. Występuje głównie u płci męskiej, rzadziej u kobiet – nosicielek mutacji, u których przybiera najczęściej postać paraparezy spastycznej typu 2. Gen *PLP1* koduje lipoproteinę 1 stanowiącą ważny składnik mieliny (ok. 50%) oraz izoformę *DM20*. Wśród ponad 25 obserwowanych przeze mnie chorych najczęściej występowała postać klasyczna, w jednym przypadku wrodzona. Badanie MR mózgu ujawniało rozległą hipomielinizację z zajęciem torebek wewnętrznych, ale zaoszczędzeniem włókien podkorowych. Obraz kliniczny okazał się zbliżony, niezależnie od typu mutacji, a różnice występowały jedynie w wieku, w którym ujawniały się objawy i czasowym postępie choroby. Większość chorych miała duplikację całego genu *PLP1* pomimo rozbieżności klinicznej od postaci wrodzonej, z głębokim upośledzeniem psychoruchowym, do klasycznej z zachowaną długo możliwością samodzielnego poruszania się i sprawnością umysłową umożliwiającą podjęcie studiów wyższych. Natomiast różnice fenotypowe obserwowano nawet w obrębie jednej rodziny. W wielu przypadkach diagnoza była stawiana z kilkuletnim opóźnieniem, w wyniku błędnego podejrzenia mpdz, a niekiedy dopiero po urodzeniu drugiego chorego w rodzinie z podobnym fenotypem. Nie stwierdzono korelacji genotypowo-fenotypowej.

Bekiesinska-Figatowska M, **Mierzewska H**, Kuczyńska-Zardzewiały A, Szczepanik E, Obersztyn E. Hypomyelination, hypogonadotropic hypogonadism, hypodontia - First Polish patient. Brain Dev. 2010 Aug;32(7):574-8.

Leukodystrofie hipomielinizacyjne typu 7 i 8 (HLD7/8) to choroby autosomalne recesywne o podobnym obrazie klinicznym. Wywołane są mutacjami genów *POLR3A* i *POLR3* kodujących odpowiednie polimerazy RNA typu A i B. Zwane są również zespołem 4H, ze względu na współistnienie hipomielinizacji z hipodoncją (brak zawiązków niektórych zębów) oraz hipogonadyzmem hipogonadotropowym.

Obserwuje się również niepełne postaci tego zespołu, z zajęciem wyłącznie odnóg tylnych torebek wewnętrznych lub zespołem mózdkowym. HLD7/8 może mieć różny przebieg, od szybko postępującego ze zgonem w pierwszej dekadzie, do powolnego, który nie skraca długości życia. Wg piśmiennictwa, niektórzy chorzy oprócz hipomielinizacji istoty białej mózgu mają również cechy neuropatii obwodowej możliwe do wykrycia wyłącznie w biopsji nerwu, co skutkuje brakiem lub osłabieniem odruchów głębokich. Diagnostyka opiera się na badaniach genetycznych. U polskich pacjentów wykryto mutacje genu *POLR3A*, najczęstszą w Europie. Wyniki badań opublikowano w powyższej publikacji.

Mierzewska H, van der Knaap MS, Scheper GC, Jurkiewicz E, Schmidt-Sidor B, Szymańska K. Leukoencephalopathy with vanishing white matter due to homozygous *EIF2B2* gene mutation. First Polish cases. *Folia Neuropathol.* 2006;44(2):144-8.

Jurkiewicz E, **Mierzewska H**, Bekiesińska-Figatowska M, Pakuła-Kościeszka I, Kmiec T, Scheper G, van der Knaap MS, Pronicka E. MRI of a family with leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Pediatr Radiol.* 2005 Oct;35(10):1027-30.

Leukodystrofia ze znikającą istotą białą (VWM – ang. vanishing white matter)
wywołana jest mutacjami w genach *EIF2B*, kodujących pięcioskładnikowy czynnik inicjujący translację. Jest chorobą autosomalną recesywną. Rozwija się na podłożu hipomielinizacji i opóźnionej mielinizacji. Może ujawnić się ostro, śpiączką i regresem psychoruchowym podczas infekcji z gorączką, silnym stresem emocjonalnym lub po urazie głowy, z następową częściową poprawą. Może również przebiegać przewlekłe, z powoli ujawniającą się ataksją, zespołem pozapiramidowo-piramidowym i uogólnioną wiotkością na przestrzeni lat, a nawet dekad. Objaw Babińskiego obserwuje się niestale i jest objawem późnym. U obserwowanych chorych rozwój umysłowy był prawidłowy lub upośledzony w stopniu lekkim. Charakterystyczny jest obraz zmian istoty białej – jej stopniowe znikanie w badaniu MR: sygnał istoty białej staje się podobny do sygnału płynu mózgowo-rdzeniowego, co umożliwia podejrzenie VWM.

Chore z VWM mają często również niewydolność jajników i wymagają hormonalnej terapii zastępczej. U jednej chorej obserwowano drgawki w okresie przyinfekcyjnego zaostrzenia choroby oraz zespół nieadekwatnego wydzielania adiuretyny z hiponatremią wskutek uszkodzenia podwzgórza. Najstarsza żyjąca chora

obserwowana przeze mnie od 16 r.ż. ma obecnie 30 lat, od roku porusza się na wózku.

Wśród polskich pacjentów u 4 spokrewnionych wykryto mutacje w genie *EIF2B2*, u pozostałych w genie *EIF2B5* (najczęstsze w Europie). Wyniki opublikowano w powyższych publikacjach.

Hanna Mierzevska, Magdalena Mierzevska-Schmidt, Gajja S. Salomons, Magdalena Dudzińska, Elżbieta Szczepanik: Alexander disease – astrogliopathy considered as leukodystrophy – experience of an institution. Choroba Alexandra – astrogliopatia uważana za leukodystrofię – doświadczenia jednego ośrodka. *Developmental Period Medicine*, 2016;XX,2:132- , w druku

Choroba Alexandra (ALXDRD – ang. Alexander disease) to autosomalna dominująca leukodystrofia wywołana mutacjami genu *GFAP*, która może być rozpoznana na podstawie przede wszystkim charakterystycznego badania MR - przeważającego zajęcia istoty białej płatów czołowych mózgu. U dzieci rozwija się na podłożu hipomielinizacji. Leukodystrofia ta jest spowodowana genetycznie uwarunkowaną nieprawidłową funkcją głównych komórek makrogleju. Jest więc *sensu stricto* astrocytopenią. Astrocyty pośredniczą w wymianie krew-mózg, dostarczają pozostałym komórkom mózgu składniki odżywcze, utrzymują równowagę wodno-elektrolitową oraz biorą udział w metabolizmie neuroprzekaźników. Patologicznie zmienione białko GFAP odkłada się w cytoplazmie i wypustkach astrogleju, jako tzw. włókna Rosenthala. Masywne spichrzanie włókien RF w ALXDRD odpowiada za powiększenie masy i rozmiarów mózgu. Zależnie od czasu ujawnienia się choroby obserwuje się wielkogłowie prawdziwe (postać wrodzona i wczesnodziecięca) lub względne, w stosunku do stwierdzanego zawsze niedoboru wzrostu. Przebieg choroby jest najczęściej powoli postępujący. Dziecko z postacią wrodzoną było głęboko upośledzone, chorzy z postacią dziecięcą byli upośledzeni w stopniu lekkim lub umiarkowanym. Chora z postacią młodzieńczą rozpoznana w wieku 6 lat, przy okazji wykonania RM z powodu nawracających porannych wymiotów, miała typowe zmiany w mózgowiu. Jej rozwój umysłowy był prawidłowy i nie miała żadnych objawów neurologicznych. W drugiej dekadzie życia pojawił się powoli postępujący zespół neurologiczny pozapiramidowo-piramidowy. Chorzy z postacią wrodzoną i dziecięcą mieli padaczkę z rzadko występującymi napadami, dobrze poddająca się leczeniu. Badanie molekularne wykonane wykazało obecność patogennych heterozygotycznych mutacji „de novo” w genie *GFAP*. Przed ustaleniem diagnozy

przyczynowej u 5. chorych podejrzewano mpdz lub niepostępującą encefalopatię z padaczką. Wyniki opublikowano w powyższej i poniższych publikacjach.

Leukodystrofie demielinizacyjne

Mierzewska H, van der Knaap MS, Scheper GC, Bekiesinska-Figatowska M, Szczepanik E, Jurkiewicz E. Leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation in the first Polish patient. *Brain Dev.* 2011 Oct;33(9):713-7.

Leukodystrofia z zajęciem pnia mózgu i rdzenia oraz podwyższeniem stężenia mleczanów (LBSL – ang. leukodystrophy with brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation) to niezwykle rzadka autosomalna recesywna choroba uwarunkowana mutacjami genu *DARS2*. Jest chorobą mitochondrialną. Przebiega najczęściej powoli. LBSL objawia się postępującą ataksją, zespołem pozapiramidowo-piramidowym i chodem bocianim, wskutek zajęcia sznurów tylnych rdzenia. Rozwój umysłowy jest najczęściej prawidłowy. Obraz RM mózgu ukazuje liczne okrągłe ogniska w głębokiej istocie białej, hiperintensywne w sekwencji T2, hipointensywne w T1, a w badaniu spektroskopowym zajętej tkanki stwierdza się pik mleczanów. Diagnostyka opiera się obrazie MR oraz na badaniach genetycznych. Ostatnio opisano również bardzo rzadkie postacie noworodkowe o ciężkim przebiegu, z rozległą hipomielinizacją.

Szymańska K., **Mierzewska H.**: Encefalopatia o powolnym przebiegu z rozlanym uszkodzeniem istoty białej. Trudności diagnostyczne. *Neurol. Dziec.* 1997, suppl. III, 143-146.

Leukodystrofia z wielkogłowieiem i obecnością torbieli podkorowych (MLC ang. Megalencephalic encephalopathy with a subcortical cyst) jest autosomalną recesywną leukodystrofią demielinizacyjną rozwijającą się na podłożu hipodysmielinizacji. Uwarunkowana jest mutacjami genu *MLC1*. Choroba była obserwowana przez nas w dwóch rodzinach. W pierwszych latach życia rozwój psychoruchowy był prawidłowy; natomiast już w pierwszym roku życia obserwowano szybki przyrost obwodu głowy, który w drugiej dekadzie dochodził do 62-63cm (>97 centyla). Początek choroby w postaci regresji umysłowej i ataksji obserwowano po urazie głowy. MR mózgu wykazał rozległe zajęcie istoty białej, typowe dla

hipo/dysmielinizacji z zajęciem włókien podkorowych. Po kilku latach badanie MR wykazało rozległą demielinizację oraz torbiele podkorowe w płatach czołowych i skroniowych. Choroba miała powolny przebieg; pojawił się powoli narastający zespół piramidowo-pozapiramidowy. Nasze doświadczenia opisałyśmy w dwóch publikacjach w Neurologii Dziecięcej.

Ługowska A, **Mierzewska H**, Bekiesińska-Figatowska M, Szczepanik E, Goszczańska-Ciuchta A, Bednarska-Makaruk M. A homozygote for the c.459+1G>A mutation in the ARSA gene presents with cerebellar ataxia as the only first clinical sign of metachromatic leukodystrophy. *J Neurol Sci.* 2014 Mar 15;338(1-2):214-7

Leukodystrofia metachromatyczna (MLD – ang. metachromatic leukodystrophy) jest najczęstszą demielinizacyjną LD w Polsce. Dziedziczona jest autosomalnie recesywnie. MLD warunkują mutacje genu *ARSA*. Choroba ta, należy do chorób lizosomalnych. Obserwuje się pełne spektrum postaci od niemowlęcych do typu dorosłych. Przebieg u niemowląt i dzieci jest najczęściej dość szybki. Im wcześniej ujawni się choroba, tym jest cięższy. U niemowląt, po okresie zatrzymania rozwoju i przejściowego zwiotczenia, w ciągu kilku tygodni dochodzi do regresu i spastyczności. U dzieci starszych, po okresie zaburzeń chodu, ataksji, niekiedy przejściowej wiotkości wskutek neuropatii, w ciągu kilku miesięcy dochodzi do rozwoju spastycznego niedowładu czterokończynowego. U młodzieży i dorosłych choroba przebiega wolniej, a objawom piramidowym towarzyszy ataksja i postępujące otępienie. Badania neuroobrazowe ukazują obustronne zmiany demielinizacyjne głębokiej istoty białej. Diagnostyka opiera się na ocenie znacznie obniżonej aktywności enzymu arylosulfatazy A (*ARSA*), a ostatnio coraz częściej na badaniach genetycznych (gen *ARSA*). W MLD obserwuje się korelację genotyp-fenotyp.

Choroby z wtórnym zajęciem istoty białej

Mierzewska H, Schmidt-Sidor B, Lewandowska E, Grajkowska W, Kuśmierska K, Jurkiewicz E, Stepień T, Rafałowska J. Clinical, biochemical, neuropathological and molecular findings of the first Polish case of adenylosuccinase deficiency. **Folia Neuropathol.** 2008;46(1):81-91.

Mierzewska H, Schmidt-Sidor B, Jurkiewicz E, Bogdańska A, Kuśmierska K, Stepień T. Severe encephalopathy with brain atrophy and hypomyelination due to adenylosuccinate lyase deficiency-MRI, clinical, biochemical and neuropathological

findings of Polish patients. **Folia Neuropathol.** 2009;47(4):314-20.

Deficyt liazy adenylbursztynowej to bardzo rzadka ciężka encefalopatia z upośledzeniem rozwoju, padaczką oraz postępującym zespołem piramidowym i rozległym zajęciem istoty białej w badaniu MR. Wynika z mutacji genu *ADSL* kodującego enzym biorący udział w syntezie puryn. Nieprawidłowy rozwój psychoruchowy obserwuje się od urodzenia, a drgawki są najczęściej odporne na leczenie. W obrazie MR mózgu stwierdza się postępujące uszkodzenie istoty białej oraz zaniki korowo-podkorowe. Wykryć ją można na podstawie obecności dwóch metabolitów przemiany puryn w moczu i płynie mózgowo-rdzeniowym – s-Ado i SAICAr. Neuropatologicznie stwierdziłyśmy uszkodzenie wszystkich elementów tkanki mózgowej – zarówno neuronów wraz z aksonami, jak i astrogleju oraz oligodendrogleju. W istocie białej półkul widoczny był brak mieliny, natomiast w strukturach zmielinizowanych w okresie płodowym (zwoje podstawy i pień mózgu) – rozpad osłonek mielinowych. Przypuszcza się, że przyczyną uszkodzeń jest toksyczne działanie metabolitów przemian pośrednich puryn.

Wnioski z moich doświadczeń i przedstawionych prac w cyklu przedłożonym dla rozprawy habilitacyjnej

1. Leukodystrofie, zależnie od patologii istoty białej – hipo-/dys/demielinizacji - różnią się przebiegiem i obrazem klinicznym.
2. Badanie metodą rezonansu magnetycznego jest niezbędnym i niezwykle cennym badaniem pomocniczym w diagnostyce leukodystrofii, niekiedy nawet może wykryć zmiany patognomoniczne dla rozpoznania.
3. Dokładna analiza fenotypu, z wykryciem innych zmian w mózgowiu, a także w narządach wewnętrznych jest pomocna w rozpoznaniu.
4. Prawidłowa diagnoza przyczynowa umożliwia objęcie chorego właściwym dla jego choroby postępowaniem leczniczym oraz objęcie rodzin poradnictwem genetycznym
5. Najczęstszym błędnym rozpoznaniem w leukodystrofiach hipomielinizacyjnych i dysmielinizacyjnych było mózgowe porażenie dziecięce lub nawet niepostępująca encefalopatia.

6. W każdym przypadku nieprawidłowego rozwoju lub objawów neurologicznych wynikających z zajęcia ośrodkowego układu nerwowego powinno się wykonać badanie metodą magnetycznego rezonansu jądrowego.
7. W diagnostyce genetycznie uwarunkowanych chorób rzadkich niezbędna jest wielodyscyplinarna współpraca.

5. OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO-BADAWCZYCH

W Zakładzie Neuropatologii Instytutu Psychiatrii i Neurologii, we współpracy z dr n med. Bogną Schmidt-Sidor zajmowałam się neuropatologią rozwojową w tym wadami mózgu oraz rzadkimi chorobami metabolicznymi i neurozwyrodnieniowymi. Badania wykazały, że obraz neuropatologiczny najczęściej nie jest wystarczająco swoisty i rozpoznanie przyczynowe może być postawione na podstawie analizy wywiadu rodzinnego, analizy korelacji kliniczno-morfologicznych oraz badań biochemicznych i innych laboratoryjnych.

Schmidt-Sidor B, **Mierzewska H**, Turzyniecka M, Kowalewska-Kantecka B, Wierzba-Bobrowicz T, Lechowicz W. Neurodegenerative disease in infants with multiple congenital malformations--report of two cases. *Folia Neuropathol.* 2004;42(4):221- Jurkiewicz E,

Schmidt-Sidor B, Obersztyn E, Szymańska K, Wychowski J, **Mierzewska H**, Wierzba-Bobrowicz T, Stepień T. Brain and cerebellar hemidysplasia in a case with ipsilateral body dysplasia and suspicion of CHILD syndrome. *Folia Neuropathol.* 2008;46(3):232-7.

Pracowałam również nad modelem doświadczalnym choroby Parkinsona, w tym próbą leczenia allogenicznymi przeszczepami komórek rdzenia nadnerczy. Stwierdziłam krótką przeżywalność i szybkie obumieranie przeszczepionych komórek, duży odczyn nieswoisty (martwica tkanek gospodarza, wylewy, rozbiórka makrofagowa,) oraz swoisty w postaci nacieków limfocytarnych.

Mierzewska-Rzeszot H. Adrenal medulla grafts into the rat striatum--an evaluation of survival and dynamics of the host brain response. *Neuropatol Pol.* 1993;31(1-2):25-35.

Bieganowska K, Członkowska A, Bidziński A, Mierzewska H, Korlak J. Immunological changes in the MPTP-induced Parkinson's disease mouse model. J Neuroimmunol. 1993 Jan;42(1):33-7.

W Zakładzie Genetyki IPiN uczestniczyłam w pracach i projektach badawczych nad chorobą Huntingtona, ataksjami mózdkowo-rdzeniowymi, rdzeniowym zanikiem mięśni, chorobami lizosomalnymi oraz diagnostyką przyczyn niepełnosprawności intelektualnej.

Choroba Huntingtona spowodowana jest autosomalna dominująca mutacją dynamiczną genu *HTT*, polegająca na zwiększeniu liczby powtórzeń trójek nukleotydowych CAG. Chorują na nią głównie osoby dorosłe, u których przebiega z płasawicą i demencją.

U dzieci choroba Huntingtona (postać Westfala) występuje rzadko, wskutek antycypacji genetycznej - zwielokrotnienia liczby powtórzeń CAG, które zachodzi podczas gametogenezy, przy przekazywaniu mutacji od chorego rodzica, co skutkuje wcześniejszym i cięższym przebiegiem choroby. W badaniach klinicznych dzieci z chorobą Huntingtona obserwowaliśmy znaczne różnice przebiegu w zależności od wieku. U dzieci 4-7 letnich były to regres rozwoju psychoruchowego, ataksja oraz padaczka; w wieku 8-12 lat regres rozwoju umysłowego oraz zespół parkinsonowski ze sztywnością, 13-15 lat – zaburzenia zachowania oraz regres umysłowy. Ruchy płasawicze pojawiały się nie wcześniej niż około 15 roku życia.

Zdzienicka E., Habib N., Hoffman-Zacharska D., **Mierzewska H.**: Jakubowska T., Poniatowska R., Kulczycki J., Zaremba J.: Postać dziecięca i młodzieńcza choroby Huntingtona – aspekty kliniczne i genetyczne. Neurol. Dziec. 1997, suppl III, 73-82.

Hoffman-Zacharska D., Zdzienicka E., **Mierzewska H.**, Habib N., Kulczycki J., Zaremba J.: Dziecięca i młodzieńcza postać choroby Huntingtona – problemy diagnostyczne. Medycyna Wieku rozwojowego, 1999, III, 1, 123-132

Pozostałe publikacje z okresu pracy w Instytucie Psychiatrii i Neurologii:

Zimowski J.G., **Mierzewska H.**: Rdzeniowy zanik mięśni – obraz kliniczny, aspekty genetyczne oraz próba molekularnego wyjaśnienia powstawania choroby. Klinika Pediatryczna, 1998, 6, 4, 444-448.

Poniatowska R., Koziarski A., Zdzienicka E., **Mierzewska H.**, Krawczyk R., Bogusławska R.: Badania MR chorych z nerwiakowłókniniakowatością typu 2 oraz ich rodzin. Rez. Magn. Med, 1998, 6, (1), 34-37.

E. Zdzenicka, D. Hoffman-Zacharska, M. Rakowicz, T. Jakubowska, E. Waliniowska, **H. Mierzewska**, M. Niewiadomska, D. Milewska, D. Wochnik-Dyjas, U. Zalewska, J. Zaremba: Charakterystyka kliniczna, neurofizjologiczna i molekularna rodziny dotkniętej ataksją rdzeniowo-mózdkową typu I (SCA 1). Neurol. Neurochir. Pol. 1999, Supl. 3, 511.

T. Wolańczyk, A. Banaszkiewicz, **H. Mierzewska**, B. Czartoryska, E. Zdzenicka: Nadpobudliwość psychoruchowa i zaburzenia behawioralne w przebiegu choroby Sanfilippo A (mukopolisacharydozy typu IIIA) – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa. Psychiatria Polska 2000, XXXIV, 5, 831-837.

H. Mierzewska, E. Zdzenicka, B. Czartoryska, J. Zaremba: Obraz kliniczny postaci dziecięcej i młodzieńczej choroby Niemann-Picka C. Neurologia Dziecięca, 2000, 9, 18, 63-70.

H. Mierzewska, K. Szymańska, E. Zdzenicka, A. Fidziańska, O. P. van Diggelen, V. Kleijer. Przypadki ceroidolipofusynozy wczesnodziecięcej (CLN2) potwierdzone stwierdzeniem obniżonej aktywności peptydazy trójpeptydylowej I. Neurologia Dziecięca 2000, 9, 18, 199-204.

Milewska D., Piłkowska E., Jakubowska T., Rakowicz M., Niewiadomska M., Niedzielska K., Waliniowska E., Wochnik-Dyjas D., Rejnowski G., Zdzenicka E., **Mierzewska H.**, Hoffman-Zacharska D., Zaremba J.: Obraz kliniczny bezładu rdzeniowo- móżdkowego typu I (SCA 1). Neurol. Neurochir. Pol. 2001, 35, 6, 997-1007.

Tylki-Szymańska A., Czartoryska B., Górka D., Ługowska A., Mierzewska H., Szirkowiec W., Zdzenicka E. (2001) Lysosomal storage diseases: diagnosis and incidence in Poland. Biul. Syb. Oddz. Ros. Akad. Nauk Med., 1 (99), 11-16.

E. Zdzenicka, M. Rakowicz, **H. Mierzewska**, D. Hoffman-Zacharska, T. Jakubowska, R. Poniatońska, A. Sułek, E. Waliniowska, U. Zalewska, J. Kulczycki, J. Zaremba: Badania kliniczne i genetyczne w młodzieńczej postaci choroby Huntingtona. Neurol. Neurochir. Pol. 2002, 2, 245-258.

Rapid-onset dystonia-parkinsonism: a fourth family consistent with linkage to chromosome 19q13. Zaremba J, **Mierzewska H**, Lysiak Z, Kramer P, Ozelius LJ, Brashear A. Mov Disord. 2004 Dec;19(12):1506-10.

Schmidt-Sidor B, **Mierzewska H**, Turzyniecka M, Kowalewska-Kantecka B, Wierzba-Bobrowicz T, Lechowicz W. Neurodegenerative disease in infants with multiple congenital malformations - report of two cases. Folia Neuropathol. 2004;42(4):221,

Schmidt-Sidor B, Obersztyn E, Szymańska K, Wychowski J, **Mierzewska H**, Wierzba-Bobrowicz T, Stepień T. Brain and cerebellar hemidysplasia in a case with ipsilateral body dysplasia and suspicion of CHILDS syndrome. Folia Neuropathol. 2008;46(3):232-7.

Zajęłam się również chorobami mitochondrialnymi we współpracy z Zakładem Neuropatologii IPiN.

Mierzewska H.: Choroby mitochondrialne cz. I – ogólna. Neurol. Neurochirurg. Pol. 1996, 30, 2, 265-278.

Mierzewska H.: Choroby mitochondrialne cz. II – diagnostyka i część szczegółowa. Neurol. Neurochirurg. Pol. 1996, 30, 2, 279-292.

J. Sykut-Cegielska, K. Mroczek, E. Karczmarewicz, M. Pronicki, **H. Mierzewska**, E. Orzeszko, D. Rokicki, T. Szymańska-Dębowska, S. Józwiak, E. Holme, E. Bartnik, E. Pronicka: Heterogenność kliniczna cytopatii mitochondrialnych w sześciu rodzinach z potwierdzoną mutacją mitochondrialnego DNA. Pediatria Polska 2000, 3, 177-184

Lewandowska E, Schmidt-Sidor B., **Mierzewska H.**, Pasennik E., Kohutnicka M.: Ultrastructural study of mother and daughter muscle changes with mitochondrial encephalomyopathy. Folia Neuropathologica, 2001, 39, 4, 271-276

H. Mierzewska, B. Schmidt-Sidor, E. Lewandowska: Genetyczne, kliniczne i diagnostyczne aspekty chorób uwarunkowanych mutacjami genomu mitochondrialnego. Neurologia dziecięca, 2001, 20, 97-107.

Badania nad chorobami mitochondrialnymi (CM) kontynuowałam w IP CZD pracując w Klinice Chorób Metabolicznych oraz poradni przyklinicznej. Brałam udział w pracach zespołu badawczego pod kierownictwem prof. dr hab. med. E. Pronickiej, zajmującego się tymi chorobami. CM uważane są za najczęstsze z chorób metabolicznych, ale trudne do zdiagnozowania ze względu na nieswoistość i odmienność przebiegu choroby nawet w obrębie tej samej rodziny, wielonarządowość i heterogenność genetyczną. Wywołane są mutacjami mitochondrialnego (mtDNA) i jądrowego DNA (nDNA), Ustalenie prawidłowej diagnozy etiologicznej wymaga wielu badań biochemicznych, neuroobrazowych, histopatologicznych i molekularnych. Najczęściej zajęte są tkanki o wysokim zapotrzebowaniu energetycznym jak mózg, mięśnie szkieletowe, stąd często określane są jako encefalomiopatie, ale w CM mogą być zajęte wszystkie tkanki i układy. Diagnostyka różnicowa opiera się na wykluczeniu chorób o innej etiologii, badaniach biochemicznych, w których często, zwłaszcza w okresach pogorszeń, można stwierdzić podwyższenie stężenia kwasu mlekowego i alaniny w surowicy krwi (70%). W przypadku objawów ze strony układu nerwowego, hipermleczanemia i hiperalaninemia występuje również w płynie mózgowo-rdzeniowym. Częste objawy CM to ptoza z oftalmoplegią zewnętrzną, współistnienie kardiomiopatii, zaburzeń hormonalnych jak niedoczynność przynależnych, tarczycy, niedobór hormonu wzrostu, retinopatia barwnikowa. Dla chorób mitochondrialnych charakterystyczne jest współistnienie zajęcia narządów i układów nie pochodzących z tego samego listka zarodkowego.

Diagnostykę przyczynową CM rozpoczyna się od poszukiwania tzw. powszechnych mutacji w DNA, izolowanym z krwi obwodowej, a dopiero w przypadku ich niewykrycia – zaleca się biopsję mięśnia umożliwiającą poprzez szczegółowe badania histochemiczne i biochemiczne (spektrografia) stwierdzenie obniżenia aktywności poszczególnych składników łańcucha oddechowego i fosforylacji oksydacyjnej. Powinno się pamiętać, że diagnostykę tego typu, mogą

przeprowadzić wyłącznie wyspecjalizowane laboratoria. Ostatnio, coraz częściej zaleca się diagnostykę genetyczną metodą sekwencjonowania całokomowego lub całogenomowego.

Mierzewska H, Rydzanicz M, Biegański T, Kosinska J, Mierzewska-Schmidt M, Ługowska A, Pollak A, Stawiński P, Walczak A, Kędra A, Obersztyn E, Szczepanik E, Płoski R. Spondyloepimetaphyseal dysplasia with neurodegeneration associated with AIFM1 mutation - a novel phenotype of the mitochondrial disease. Clin Genet. 2016 Apr 22. doi: 10.1111/cge.12792.

Bohm M, Pronicka E, Karczmarewicz E, Pronicki M, Piekutowska-Abramczuk D, Sykut-Cegielska J, **Mierzewska H**, Hansikova H, Vesela K, Tesarova M, Houstkova H, Houstek J, Zeman J. Retrospective, multicentric study of 180 children with cytochrome C oxidase deficiency. Pediatr Res. 2006 Jan;59(1):21-6.

Schmidt-Sidor B, Szymańska K, Lewandowska E, **Mierzewska H**, Wierzb-Bobrowicz T, Pasennik E, Stepień T. Infantile mitochondrial leukodystrophy - a case report. Folia Neuropathol. 2005;43(3):186-90. Böhm M,

Pronicki M, Sykut-Cegielska J, **Mierzewska H**, Tońska K, Karczmarewicz E, Iwanicka K, Bartnik E, Pronicka E. Diversity of clinical symptoms in A3243G mitochondrial DNA mutation (MELAS syndrome mutation). Med Sci Monit. 2002 Nov;8(11):CR767-73.

H. Mierzewska, K. Mroczek, M. Pronicki, E. Pronicka, E. Karczmarewicz, E. Bartnik, E. Zdzienicka, J. Seniów, B. Schmidt-Sidor, A. Taraszewska, W. Palasik: Zespół MELAS – mitochondrialna encefalopatia z kwasicą mleczanową i epizodami udaropodobnymi: przypadki potwierdzone biochemicznie i molekularnie oraz diagnostyka różnicowa przyczyn udarów. Neurol. Neurochir. Pol. 2002, 36, 3, 457-470.

Obecnie od 2008 r. pracuję w Klinice Neurologii Dzieci i Młodzieży Instytutu Matki i Dziecka, gdzie jestem adiunktem i konsultantem w dziedzinie chorób rzadkich układu nerwowego oraz kontynuuję pracę nad możliwością poprawy diagnostyki etiologicznej. Obecne główne kierunki badawcze to

1. Wczesna diagnostyka genetycznie uwarunkowanych chorób rzadkich z zajęciem układu nerwowego, zwłaszcza chorób, dla których istnieje leczenie
2. Diagnostyka etiologiczna encefalopatii postępujących i niepostępujących
3. Opracowanie algorytmów diagnostycznych ułatwiających i przyspieszających diagnozę przyczynową

Ponadto od kilku lat zajmuje się diagnostyką chorób wynikających z zaburzeń metabolizmu neurotransmiterów we współpracy z pracownią badań przesiewowych Instytutu Matki i Dziecka.

Wynikiem moich zainteresowań jest poprawa w rozpoznawaniu rzadkich chorób z zajęciem układu nerwowego w naszej Klinice oraz w klinikach i oddziałach współpracujących z IMiD.

Jako badacz brałam udział w polskich grantach i projektach statutowych dotyczących genetyki i kliniki choroby Pelizaeusa- Merzbachera, padaczki oraz autoimmunologicznego podłoża padaczek lekoopornych, a obecnie w międzynarodowych grantach dotyczących podłoża genetycznego wad migracji neuronalnej.

6. PUBLIKACJE NAUKOWE

Poza wymienionymi publikacjami stanowiącymi cykl osiągnięć wybranych przeze mnie do postępowania habilitacyjnego, jestem autorem oraz współautorem 66 prac naukowych oraz 14 rozdziałów w monografiach w tym:

38 prac oryginalnych, z czego 16 w czasopismach z listy Journal Citation Reports (IF- 50,222 MNiSW -639)

4 prac poglądowych z czego 1 w czasopismach z listy Journal Citation Reports (IF- 2,16 MNiSW – 36)

28 prac kazuistycznych z czego 10 w czasopismach z listy Journal Citation Reports (IF - 28,646 MNiSW – 314)

Sumaryczny Impact Factor dla wszystkich publikacji wynosi 81,028 a po odjęciu publikacji składających się na cykl 68,414

Sumaryczna punktacja MNiSW dla wszystkich publikacji wynosi 845, a pod odjęciu publikacji składających się na cykl 695.

Liczba cytowań wg Web of Science: 305

Liczba cytowań wg Scopus 249

Index Hirscha wg Web of Science 10

Index Hirscha wg Scopus 9

Kompletny spis publikacji w załączeniu

Udział w konferencjach naukowych międzynarodowych

Wygłoszone referaty (autor lub współautor):

1. **H. Mierzewska-Rzeszot**, Z. Poszwińska: Survival of adrenal medulla grafts in rat striatum – evaluation of survival and host brain response.
2. J. Dymecki, T. Wierzbą-Bobrowicz, **H. Mierzewska-Rzeszot**, W. Lechowicz, Z. Poszwińska, J. Stelmachów, E. Zawada: The development of dopamine synthesis ability in substantia nigra cells of human foetal mesencephalon. First Hungarian Conference of Neuropathology and the 6-th Hungarian-Polish Neuropathological Symposium, Budapest, Węgry, 26-28.09. 1991.
3. **H. Mierzewska**, Z. Poszwińska: Survival of adrenal medulla implanted into rat striatum and the response of host brain. Pan-European Society of Neurology, Second Congress, Vienna, Austria, 7-12.12.1991.
4. K. Chrzanowska, D. Abramczuk-Piekutowska, E. Bernatowska, M. Bialecka, A. Brzezińska, M. Gajko-Metera, M. Gładkowska-Dura, B. Goryluk-Kozakiewicz, H. Gregorek, S. Józwiak, M. Krajewska-Walasek, J. Michałkiewicz, D. Perek, B. Pietrucha, T. Romer, H. Rysiewski, M. Syczewska, M. Szarras-Czapnik, M. Biekiesińska-Figatowska, E. Kostyk, A. Midro, **H. Mierzewska**, E. Obersztyn: Longitudinal clinical studies of Polish patients with Nijmegen breakage syndrome. International Workshop Nijmegen Breakage Syndrome, Częstochowa 8-11.06.2000.
5. Czartoryska B, Tyłki-Szymańska, Górka D, Ługowska A, **Mierzewska H**, Szirkowiec W, Zdzienicka E. Lysosomal storage disease: diagnosis and incidence in Poland. „Choroby lizosomalne, modele, terapia” Nowosybirsk, Rosja, 28-29.09. 2000.
6. Czartoryska B., Tyłki-Szymańska A., Górka D., Ługowska A., **Mierzewska H.**, Szirkowiec W., Zdzienicka E.: The relative incidence of lysosomal storage diseases in Poland. 13th ESHGLD Workshop, September 2001, Woudschoten, The Netherlands.
7. Hoffman-Zacharska D., Zdzienicka E., Sulek A., **Mierzewska H.**, Kulczycki, Zaremba J.: Molecular diagnostic on Huntington disease in Poland.
8. Zdzienicka E., Rakowicz M., Hoffman-Zacharska D., Jakubowska T., Poniatowska R., Sulek A., Kuran W., **Mierzewska H.**, Ingłot E., Kulczycki J.: Genetic and clinical examination in Huntington disease – comparison of juvenile and adult cases. International Meeting of the World Federation of Neurology, Research Group of HD, August 25-28, 2001, Copenhagen, Denmark.
9. Elżbieta Ciara; Dorota Piekutowska-Abramczuk; Elżbieta Jurkiewicz; M. Biegiesińska-Figatowska; **H. Mierzewska**; Dariusz Rokicki; Joanna Trubicka; P. Halat; Maciej Pronicki; Mieczysław Litwin; Lidia Ziolkowska; Krystyna Chrzanowska; Dorota Jurkiewicz; Małgorzata Krajewska-Walasek; R. Płoski; Ewa Pronicka: Novel mutations in mitochondrial aminoacyl-tRNA synthetase genes and their phenotypic expression. European Human Genetics Conference Glasgow, United Kingdom, 06.06-2015.06.09. 2015 Eur.J.Hum.Genet. Vol. 23, Supl. 1, s. 130 Impact Factor ISI: 4.349
10. **Hanna Mierzewska**; M.S. Van der Knaap; Elżbieta Jurkiewicz; G.S. Salomons; D. Hoffman-Zacharska. Rare neurodegenerative and neurometabolic diseases with white matter involvement. International Conference on Diagnosis and Treatment in Pediatric Neurology, 14-17 May 2008, Warsaw, Poland 2008 : Vol. 12, Supl. 1, s. S74 Eur. J Ped. Neurol. Impact Factor ISI: 1.421
11. **Hanna Mierzewska**; Maciej Pronicki; M. Houshmand; K. Tońska; Elżbieta Rowińska; Jolanta Sykut-Cegielska; Elżbieta Karczmarewicz; E. Bartnik; E. Holme; Ewa Pronicka: Clinical similarities and differences of four children with mitochondrial DNA deletions. : 6th European Meeting on Mitochondrial Pathology, 1 July - 4 July 2004, Nijmegen, The Netherlands
BBA - Bioenergetics2004 : Vol. 1657, Supl. 1, s. 64-65 Impact Factor ISI: 3.503
12. K. Kuśmierska, K. Szymańska, **H. Mierzewska**, E. Szczepanik, Rokicki D, Ołtarzewski M, J. Sykut-Cegielska: Analysis of cerebrospinal biogenic amine metabolites as a good tool for diagnosis of neurotransmitter disorders in patients with extrapyramidal syndrome. SSIEM Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism, Innsbruck, Austria 2-5 wrzesień, 2014. J Inher Metab Dis (2014)37(Suppl 1): S167; IF: 4,138

7. WSPÓŁPRACA Z OŚRODKAMI ZAGRANICZNYMI I POLSKIMI

Współpraca zagraniczna:

W zakresie diagnostyki chorób istoty białej od ponad 10 lat współpracuję:

1. z prof. Marjo S. van der Knaap z White Matter Diseases Centre, Vrije Universitat w Amsterdamie i jej zespołem, w tym dr Nicole Wolf. Umożliwiło mi to zarówno lepsze poznanie problematyki leukodystrofii, jak i wymianę poglądów dotyczący tych chorób. Badania genetyczne, wykonane w Amsterdamie na zasadzie współpracy naukowej, umożliwiły objęcie właściwym leczeniem objawowym wielu polskich chorych, a ich rodziny poradnictwem genetycznym
2. od 2014r z współpracuję z prof. Genevieve Bernard z Pediatric Neurodegenerative Diseases Laboratory McGill University Montrealu. Obecnie w Montrealu prowadzone są badania funkcjonalne dla potwierdzenia mutacji w nowym, nieznanym dotychczas genie dla leukodystrofii hipomielinizacyjnej – u naszego pacjenta.

W 2014 roku zostałam włączona do grona współpracowników międzynarodowego zespołu d. s. leukodystrofii hipomielinizacyjnych (4H Research Group). Współpraca ta zaowocowała publikacjami w piśmiennictwie medycznym:

La Piana R, Cayami FK, Tran LT, Guerrero K, van Spaendonk R, Öunap K, Pajusalu S, Haack T, Wassmer E, Timmann D, **Mierzevska H**, Poll-Thé BT, Patel C, Cox H, Atik T, Onay H, Ozkinay F, Vanderver A, van der Knaap MS, Wolf NI, Bernard G. Diffuse hypomyelination is not obligate for POLR3-related disorders. **4H Research Group. Neurology. 2016: Mar 30. pii: 10.1212/WNL.0000000000002612**

Wolf NI, Vanderver A, van Spaendonk RM, Schiffmann R, Brais B, Bugiani M, Sistermans E, Catsman-Berrevoets C, Kros JM, Pinto PS, Pohl D, Tirupathi S, Strømme P, de Grauw T, Fribourg S, Demos M, Pizzino A, Naidu S, Guerrero K, van der Knaap MS, Bernard G; and **4H Research Group**: Benko W, Boltshauser E, Bonkowski J, Brouwer OF, Brozova K, Champaigne NL, Cimas I, Clough C, Cohen A, Collins A, Corenblum B, Dai L, Dolan G, Faletra F, Fernandez R, Eugenia Garcia Garcia M, Gasparini P, Gburek-Augustat J, Gibson W, Gonzalez Moron D, Guo Y, Hakonarson H, Hamati A, Harms N, Harting I, Hertzberg C, Hill A, Hobson G, Innes M, Kauffman M, Keating BJ, Kluger G, Kolditz P, Kotzaeridou U, Krägeloh-Mann I, La Piana R, Liu X, Marques Lourenço C, Martos-Moreno GÁ, Matalon R, Mazzeo R, McClintock W, McKenzie F, **Mierzevska H**, Mohnish S, Muschke P, Nickel M, Orcesi S, Padiath QS, Patzer S, Pedro H, Pineda Marfa M, Plecko B, Poll-Thé BT, Potic A, Rating D, Rankin J, Raymond G, Ronan A, Rosendahl Østergaard J, Rossignol E, Sanchez-Carpintero R, Schossig A, Sébire G, Senbil N, Swisher CN, Synofzik M, Sønderberg Roos LK, Stevens C, Sylvain M, Tibussek D, Tonduti D, Tran L, van Hove JL, Vázquez López M, Wang F, Wang J, Wasling P, Wassmer E, Wiegand G, Wolff A, Zhang J. Clinical spectrum of 4H leukodystrophy caused by POLR3A and POLR3B mutations. *Neurology. 2014 Nov 18;83(21):1898-905.*

Współpraca w Polsce

W Polsce od wielu lat współpracuję z neuroradiologami – prof. Elżbietą Jurkiewicz z Zakładu Badań Obrazowych IP CZD oraz prof. Moniką Bekiesińską-Figatowską z Zakładu Badań Obrazowych IMiD z którymi opublikowałam wiele prac w czasopiśmie polskich i zagranicznych.

Od ponad 20 lat współpracuję z dr hab. Krystyną Szymańską uprzednio z Instytutu Matki i Dziecka, a obecnie Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Wspólnie prowadzimy kursy dla lekarzy neurologów oraz publikujemy prace w piśmiennictwie medycznym oraz wymieniamy się doświadczeniami.

Od wielu lat współpracuję z prof. Ewą Pronicką z IP CZD w zakresie chorób mitochondrialnych; z dr hab. n. med. Agnieszką Ługowską z Zakładu Genetyki IPiN w zakresie diagnostyki chorób lizosomalnych oraz z dr n. biol. Elizą Lewandowską z Pracowni Mikroskopii Elektronowej IPiN. Wspólnie z nimi opublikowałam wiele prac.

Współpracuję również z prof. dr n. med. Rafałem Płoskim w zakresie badań genetycznych metodą WES, u chorych z genetycznie uwarunkowanymi encefalopatiami. Ostatnio opublikowaliśmy pracę na temat nowego fenotypu choroby mitochondrialnej z hipomielinizacją i dysplazją szkieletową, uwarunkowaną dotychczas nieznaną na świecie mutacją:

Mierzewska H, Rydzanicz M, Biegański T, Kosinska J, Mierzewska-Schmidt M, Ługowska A, Pollak A, Stawiński P, Walczak A, Kędra A, Obersztyn E, Szczepanik E, Płoski R. Spondyloepimetaphyseal dysplasia with neurodegeneration associated with AIFM1 mutation - a novel phenotype of the mitochondrial disease. Clin Genet. 2016 Apr 22. doi: 10.1111/cge.12792

Praca dydaktyczna

Od początku pracy zawodowej, w latach 1975 do 1989r. pracowałam jako nauczyciel akademicki - początkowo w Akademii Medycznej w Gdańsku, gdzie otrzymałam nagrodę rektora za osiągnięcia nagrody dydaktyczne, a następnie w Akademii Medycznej w Warszawie. Podczas pracy w Akademii Medycznej w Warszawie, w 1987r. odbyłam szkolenie pedagogiczne zakończone uzyskaniem dyplomu.

Od początku lat pięćdziesiątych XX wieku prowadziłam i prowadzę wykłady na kursach doskonalących CMKP dla lekarzy szkolących się w neuropatologii, neurogenetyce, genetyce klinicznej, chorobach metabolicznych i neurozwyrodnieniowych, a ostatnio encefalopatiach postępujących. Ten ostatni kurs, który organizowałam i prowadziłam przez wiele lat, uzyskiwał bardzo wysokie oceny u słuchaczy. Ponadto w ramach codziennej pracy klinicznej szkole lekarzy rezydentów, lekarzy specjalizujących się w neurologii, pediatrii i genetyce.

Jestem też autorem i współautorem rozdziałów w monografiach o charakterze dydaktycznych „Standardy postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w chorobach układu nerwowego u dzieci”, w których proponuję algorytmiczne podejście do tych chorób.

Przynależność do Towarzystw Naukowych:

Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka
Polskie Towarzystwo Pediatryczne
Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych

8. DZIAŁALNOŚĆ SPOŁECZNA I ORGANIZACYJNA

W latach 1996 – 2002 byłam sekretarzem Komisji Neurogenetyki PAN kierowanej przez Pana prof. Jacka Zarembę.

Podczas pracy w Instytucie Psychiatrii i Neurologii, w latach pięćdziesiątych XX wieku byłam przedstawicielem lekarzy w Radzie Naukowej oraz organizowałam kursy z neurogenetyki dla neurologów i genetyków klinicznych.

W latach 2002-2008 byłam sekretarzem Sekcji Metabolicznej Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego.

