

lek. Łukasz Milanowski

**Poszukiwanie nowych zmienności genetycznych u pacjentów  
z rodzinnymi parkinsonizmami w populacji polskiej.**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu  
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: dr hab. n. med. Dariusz Koziorowski

Klinika Neurologii, Wydział Nauki o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet  
Medyczny



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2021 r.

1

Zaluzudrum  
15.04.2021  
Dariusz Koziorowski

## II. Streszczenie w języku polskim

### Wstęp

PD jest jednym z najczęstszych neurodegeneracyjnych zaburzeń ruchowych na świecie, dotykającym ludzi ze wszystkich grup etnicznych. Większość przypadków PD jest sporadyczna; jednak około 15% to postaci rodzinne. Genetyczną przyczynę PD udaje się zidentyfikować zwykle u pacjentów z wczesnym początkiem objawów lub u osób z dodatnim wywiadem rodzinnym. Celem cyklu publikacji jest analiza zmienności genetycznych związanych z parkinsonizmami w populacji polskiej.

### Metodologia

Przegląd literatury został dokonany z użyciem bazy PubMed. Duplikacje w genie SNCA wykryto przy pomocy MLPA MRC-Holland. W pracy analizującej rodzinę z mutacją w genie *TOR1A* wykonano sekwencjonowanie całokosmowe przy pomocy platformy Illumina Novaseq 6000. Celem potwierdzenia obecności wariantu wykonano u probandki sekwencjonowanie sangerowskie genu *TOR1A*. W pracy dotyczącej zespołu Perry'ego wykonano sekwencjonowanie sangerowskie exonu 2 genu *DCTN1*. W trzeciej pracy sekwencjonowanie sangerowskie wykonano w genach *PRKN*, *PINK1*, *DJ1* oraz dokonano analizy rearanżacji eksomowych przy pomocy kitów MLPA MRC-Holland.

### Wyniki

Praca przeglądowa posumowuje wiedzę dotyczącą dotychczas wykonanych badań genetycznych w chorobie Parkinsona w populacji Polskiej. W pierwszej pracy oryginalnej wykazano obecność mutacji p.(Glu121Lys) w genie *TOR1A* u probandki. Nie wykryto natomiast obecności mutacji w 23 opisywanych genach OMIM powiązanych z PD. Dokonano analizy dostępnych baz danych-wariant ten ujawniono u 3 pacjentów z bazy NHLBI (0,02%) oraz u 0,03% pacjentów w bazie gnomAD. Dodatkowo w bazie danych 600 WES Zakładu Genetyki Medycznej Instytutu Matki i Dziecka ujawniono ten wariant u 2 zdrowych mężczyzn (0,33%).

W drugiej publikacji opisano charakterystykę kliniczną oraz neuropsychologiczną dwóch rodzin z zespołem Perry'ego-polskiej i kolumbijskiej W polskiej rodzinie na podstawie

długoletnich, 11-letnich obserwacji udało się ustalić wariant behawioralny otępienia czołowo-skroniowego jako dominujący fenotyp neuropsychologiczny.

W trzeciej pracy analizowano 541 pacjentów z EOPD (Republika Czeska n=11, Niemcy n=38, Polska n=476, Ukraina n=16). Wśród wszystkich pacjentów 17.2% (n=93) miało dodatni wywiad rodzinny. Wśród pacjentów populacji polskiej pozytywny wywiad rodzinny był stwierdzony u 15.8% pacjentów (n=75). U 14 polskich pacjentów wykazano obecność mutacji homozygotycznej lub złożonej heterozygotycznej w genie PRKN oraz 3 homozygotycznych w genie PINK1. Warianty PRKN p.Glu79Ter oraz p.Cys466Phe nie były wcześniej raportowane w innych populacjach w dostępnych bazach danych.

#### Wnioski

Podsumowując w populacji polskiej mogą występować charakterystyczne dla rodzinnych parkinsonizmów zmienności genetyczne. Identyfikacja specyficznych wariantów w znanych genach jest pierwszym krokiem do przyszłego odkrycia nowych genów w PD.