

Warszawa 28.09.2021

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Łukasza Milanowskiego  
 pt. „Poszukiwanie nowych zmienności genetycznych u pacjentów z rodzinnymi  
 parkinsonizmami w populacji polskiej”  
 na prośbę Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Etiopatogeneza choroby Parkinsona nie jest znana. Około 15% przypadków stanowią postaci rodzinne. Badania naukowe nad parkinsonizmem rozwijają się w sposób dynamiczny, ze względu na nowe techniki i zmiany poglądów na znane wcześniej fakty oraz znaczenie społeczne tego schorzenia.

Celem cyklu publikacji jest analiza zmienności genetycznych związanych z parkinsonizmami w populacji polskiej.

Badanie należy uznać za uzasadnione, Autor we wprowadzeniu szczegółowo opisuje cel pracy na tle dotychczasowych danych.

### Ocena formalna rozprawy

Praca została wykonana w Klinice Neurologii Wydziału Nauki o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego pod kierunkiem Pana dr hab. med. Dariusza Koziorowskiego.

Rozprawa doktorska stanowi samodzielną i wyodrębnioną część pracy zbiorowej.

Oparta jest o cztery publikacje (3 prace oryginalne IF - 1,760; 3,926; 3,926 i 1 poglądową 1,025) i łącznie 10,637 i MNiSW 310

1. Milanowski Łukasz i wsp. The matter of significance - Has the p.(Glu121Lys) variant of TOR1A gene a pathogenic role in dystonia or Parkinson disease? J Clinical Neuroscience. 2020 Feb;72:501-503. doi:10.1016/j.jocn.2019.12.018.
2. Milanowski Łukasz i wsp. Cognitive and behavioral profile of Perry syndrome in two families. Parkinsonism and Related Disorders. 2020 Aug;77:114-120. doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.05.019.
3. Milanowski Łukasz i wsp. Frequency of Mutations in PRKN, PINK1, and DJ1 in Patients With Early Onset Parkinson Disease From Neighboring Countries in Central Europe. Parkinsonism and Related Disorders 2021 (in press) 10.1016/j.parkreldis.2021.03.026 (wrzesień 2021, jeszcze nie ma w PUBMED)
4. Milanowski Łukasz i wsp. Genetics of Parkinson's disease in the Polish population. Neurologia i Neurochirurgia Polska 2021; 55:1-12. doi. 10.5603/PJNNS.a2021.0013

W dokumentacji zawarte jest oświadczenie lek. Łukasza Milanowskiego o jego indywidualnym wkładzie publikacji (51%, 60%, 51%, 85%), są też przedstawione oświadczenia współautorów dla prac co do zgody na wykorzystanie ich jako część rozprawy doktorskiej Kandydata.

Lek. Łukasz Milanowski jest pierwszym Autorem wszystkich artykułów będących podstawą cyklu pracy doktorskiej.

Rozprawa doktorska liczy 20 stron, zawiera: streszczenie w języku polskim i angielskim, wprowadzenie, założenie i cel, omówienie cyklu, podsumowanie i wnioski, bibliografie (14 prac) oraz kopie publikacji będące podstawą cyklu tematycznego pracy doktorskiej. Dołączona jest też dokumentacja zgody Komisji Bioetycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie na przeprowadzenie badania.

Praca częściowo finansowana w ramach Stypendium im. Wilhelminy Iwanowskiej (w trakcie pobytu w Mayo Clinic, Jacksonville, FL, USA) oraz grantu NCN MINIATURA (podane w dokumentacji).

## Ocena merytoryczna rozprawy

Wprowadzenie Kandydat napisał przejrzyste, przedstawiając zasadnicze podstawy teoretyczne badania w oparciu o współczesne piśmiennictwo.

Założenia i cel pracy są określone jest jasno i precyzyjnie str 15-16.  
Na str 16-17 zawarte jest omówienie cyklu prac.

Metody nowoczesne użyte w badaniach nie budzą wątpliwości, są opisane w publikacjach.

W (1) pracy analizującej rodzinę z mutacją w genie *TOR1A* wykonano sekwencjonowanie całokomowe przy pomocy platformy Illumina Novaseq 6000. Celem potwierdzenia obecności wariantu wykonano u probandki sekwencjonowanie sangerowskie genu *TOR1A*

W (2) pracy dotyczącej zespołu Perry'ego wykonano sekwencjonowanie sangerowskie exonu 2 genu *DCTN1*

W (3) pracy sekwencjonowanie sangerowskie wykonano w genach *PRKN*, *PINK1*, *DJ1* oraz dokonano analizy rearanżacji eksomowych przy pomocy kitów MLPA MRC-Holland

(4) Przegląd literatury został dokonany z użyciem bazy PubMed.

### Wyniki i Wnioski

W (1) pracy oryginalnej badano obecność mutacji p.(Glu121Lys) w genie *TOR1A*, we wniosku Autorzy sugerują, że nie ma on wpływu na rodzinną postać choroby Parkinsona

W (2) publikacji opisano charakterystykę kliniczną oraz neuropsychologiczną dwóch rodzin z zespołem Perry'ego-polskiej i kolumbijskiej W polskiej rodzinie ustalono wariant behawioralny otępienia czołowo skroniowego jako dominujący fenotyp neuropsychologiczny.

W (3) pracy analizowano 541 pacjentów z EOPD (Polska n=476). 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.

Praca (4) przeglądowa podsumowuje wiedzę dotyczącą dotychczas wykonanych badań genetycznych w chorobie Parkinsona w populacji polskiej (w pracy są przejrzyste tabele i rysunki, mające charakter dydaktyczny).

Podsumowując Kandydat pisze "w populacji polskiej mogą występować charakterystyczne dla rodzinnych parkinsonizmów zmienności genetyczne, a identyfikacja specyficznych wariantów w znanych genach jest pierwszym krokiem do przyszłego odkrycia nowych genów w chorobie Parkinsona".

Przeprowadzone podsumowanie świadczy ono o dobrej znajomości zagadnienia i jednocześnie przedstawia ocenę wartości przeprowadzonej pracy, z którą zgadzam się całkowicie.

Redakcyjnie uwagi - użycie pełnej nazwy choroba Parkinsona zamiast wprowadzonego skrótu PD (str 14).

### **Podsumowanie**

Rozprawa doktorska lek. Łukasza Milanowskiego przedstawia oryginalne rozwiązanie problemu naukowego. Publikacje oryginalne mają nowatorski charakter.

Doktorant wykazał ogólną wiedzę teoretyczną i umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Rozprawa spełnia warunki Rozporządzenia MNiSW z dnia 19.01.2018 w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora (Dz.U. 2018 poz. 261)

Wobec powyższego wnioskuję do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Łukasza Milanowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie ze względu na wysoką jakość prac (nowoczesna metodologia) umożliwiających publikację w bardzo dobrych czasopiśmie i umiejętność pracy w międzynarodowych zespołach wnioskuję o wyróżnienie pracy.

**KIEROWNIK**  
Kliniki Neurologii i Epileptologii  
*Urszula Fiszler*  
prof. dr hab. med. Urszula Fiszler

