

Poznań 14.09.2021

dr hab. n. med. Daniel Zielenka
Zakład Zdrowia Publicznego, Katedra Medycyny Społecznej,
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Rokietnicka 4,
60-806 Poznań

Recenzja rozprawy na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne lek. Łukasza Milanowskiego pt. „Poszukiwanie nowych zmienności genetycznych u pacjentów z rodzinnymi parkinsonizmami w populacji polskiej”.

Zgodnie z uchwałą Rady Dyscyplin Nauk Medycznych WUM z dnia 16.06.2021 roku o powołaniu mnie na recenzenta w/w rozprawy przedstawiam następującą opinię.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska stanowi cykl czterech publikacji charakteryzujących klinicznie i epidemiologicznie mutacje a zarazem genetycznie uwarunkowane choroby przebiegające z parkinsonizmem. Tytuł pracy został dobrany dość trafnie, choć wydaje się nie do końca obejmować wszystkie opisywane w cyklu aspekty, bowiem pomija opisaną przez Autora charakterystykę kliniczną (w szczególności objawy neuropsychologiczne) zespołu Perry’ego. Główne zastrzeżenie dotyczące cyklu publikacji to brak podjęcia jakiegokolwiek analizy statystycznej opisywanych zjawisk, zatem i brak części badawczej. Autor skoncentrował się tylko i wyłącznie na opisywaniu obserwacji klinicznych poczynionych przez doświadczonego neurologa i obliczeniach liczby osób dotkniętych genetycznie uwarunkowanymi parkinsonizmami w opisywanej próbie. Niemniej jednak należy podkreślić, że nie zawsze najbardziej doniosłe dzieła zapisane w historii medycyny zawierają analizy statystyczne. Dotyczy to szczególnie tych prac, które są poświęcone chorobom rzadkim gdzie trudno o zebranie grup umożliwiających przeprowadzenie badań statystycznych z uzyskaniem istotności statystycznej, czyli takim, które są opisywane przez autora cyklu. Znacznie lepiej jest wówczas skoncentrować się na opisie fenomenologii klinicznej niż dokonywać analiz statystycznych, które nie mają szans potwierdzić jakiegokolwiek znaleziska. Doskonałym przykładem opracowań w chorobach rzadkich jest chociażby artykuł „On Chorea” autorstwa dr George’a Huntingtona, który opisał klinicznie bardzo szczegółowo przypadki choroby, która później została nazwana jego nazwiskiem. Huntington nie korzystał przy tym jedynie ze swoich obserwacji, lecz również, a może i przede wszystkim, z obserwacji poczynionych przez swojego dziadka i ojca, co poniekąd usprawiedliwia fakt przeprowadzenia badań klinicznych opisywanych przez autora w cyklu przez doświadczonego neurologa, a zarazem potęguje znacznie tych doniesień. Zatem opisywane w cyklu obserwacje epidemiologiczne i kliniczne stanowiące

przedmiot pracy doktorskiej stanowią istotny zarówno naukowo jak i klinicznie, wkład do obecnej wiedzy naukowej na temat genetycznie uwarunkowanych parkinsonizmów.

Rozprawa doktorska liczy 52 strony i obejmuje słowa kluczowe, źródła finansowania badań, wykaz publikacji stanowiących pracę naukową, wykaz stosowanych skrótów, streszczenia w języku polskim i angielskim, wprowadzenie, założenia i cel pracy, omówienie cyklu, w którym autor dokonuje opisu treści wybranych do cyklu prac, podsumowania i wnioski, tabelę z listą genów odpowiedzialnych za monogenowe postaci choroby Parkinsona (PD), kserokopie czterech publikacji stanowiących rozprawę doktorską, opinię komisji bioetycznej oraz oświadczenia wszystkich współautorów włączonych do cyklu publikacji wraz z określeniem ich procentowego wkładu w powstanie prac, a ponadto bibliografię.

Wszystkie prace wchodzące w skład cyklu zostały opublikowane w czasopismach ze współczynnikiem oddziaływania (ang. Impact factor, IF). Pierwsza jest praca poglądowa i została opublikowana w czasopiśmie *Neurologia i Neurochirurgia Polska* IF=1,025 (40 punktów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego – MNISW) w 2021 roku, druga jest opisem przypadku i została opublikowana w *Journal of Clinical Neurosciences* IF=1,760 (70 punktów MNISW) w 2020 roku, trzecia stanowi opis 4 przypadków i została opublikowana w *Parkinsonism & Related Disorders* IF=3,926 (100 punktów MNISW) w 2020 roku, natomiast czwarta, która stanowi opis liczby poszczególnych mutacji warunkujących parkinsonizm wśród międzynarodowej grupy chorych na chorobę Parkinsona oczekuje na opublikowanie również w *Parkinsonism & Related Disorders* IF=3,926 (100 punktów MNISW). Łączna wartość IF publikacji wchodzących w skład niniejszej rozprawy wynosi 10,637 (310 punktów MNISW). Tak wysoki sumaryczny IF wskazuje, że dokonane opisy przypadków rzadkich schorzeń zostały docenione w międzynarodowych gremiach, oraz reprezentują wysoki poziom naukowy, co z kolei zostało ocenione przez recenzentów tych czasopism. Wszystkie prace cyklu są pracami zbiorowymi, w których Doktorant jest pierwszym autorem. Wkład Autora niniejszej rozprawy w powstanie publikacji wynosi 85% dla pierwszej, 51% dla drugiej, 60% dla trzeciej, oraz 51% dla czwartej pracy, co znalazło potwierdzenie w oświadczeniach współautorów, które zostały zawarte na końcu rozprawy. Doktorant odegrał istotną rolę w przygotowaniu, przeprowadzeniu badań oraz napisał pierwszą wersję prac, ponadto sprawdził prace przed publikacją. Na szczególne uznanie zasługuje fakt również osobistego badania przez Autora niektórych pacjentów opisywanych w pracach. Na przeprowadzenie badania epidemiologicznego uzyskano zgodę Lokalnej Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym w 2017 roku.

W całej części opisowej pracy (polskojęzycznej) uwagę zwracają liczne błędy stylistyczne i edytorskie (nazwy genów nie zostały napisane kursywą, występują dodatkowe spacje, literówki). Autor stosuje skróty jednak brakuje ich wprowadzenia do tekstu, co powinno mieć miejsce. Część opisowa wydaje się być niedoskonałym tłumaczeniem pierwszej z prac z cyklu. Całość

sprawia wrażenie opisu wykonanego w pośpiechu. Choć ten dość niechlujny styl części polskojęzycznej stanowi pewien mankament, to jednak zwraca uwagę na znaczną samodzielność Autora w jego tworzeniu, co należy docenić.

W streszczeniu zarówno polsko jak i angielskojęzycznym Autor używa słowa „Metodologia” w miejscu, w którym powinien użyć określenia „Materiał i Metody”. Należy tu nadmienić, że metodologia jest to nauka o metodach, a nie zbiór metod użytych w pracy, co Autor miał zapewne na myśli. Ponadto w tymże podrozdziale streszczenia niejasno określono, które metody zostały zastosowane, w których pracach, a szczególnie niejasno brzmi zdanie dotyczące pacjentki. Pozostałe części streszczeń w obu językach odzwierciedlają natomiast dość dobrze treści zawarte w Rozprawie Doktorskiej.

Rozdział IV „Wprowadzenie” zawiera informacje na temat epidemiologii uwarunkowanych genetycznie schorzeń klinicznie prezentujących się, jako PD. Trafne wydaje się być również przejście w opisie do populacji polskiej. Na krytykę zasługuje przedstawienie jedynie tytułów prac cyklu, ponadto została zastosowana inna kolejność prac cyklu niż przedstawiona w tabeli ze stron 5 i 6, a dodatkowym błędem jest rozpoczęcie omawiana prac w rozdziale IV. Degeneracja neuronów dopaminergicznych powinna być ujęta, jako zmiana patologiczna (histopatologiczna) w kontekście zastosowanym we „Wprowadzeniu”. W rozdziale IV Autor podaje, że Polska ma znacznie starszą populację, ale nie podaje, do jakiego kraju ją porównuje. Zapewne będzie istniała możliwość wyjaśnienia tego w trakcie obrony.

W rozdziale V „Założenia i cel pracy” Autor nie podaje założeń swojej pracy doktorskiej, a jedynie ogranicza się do stwierdzenia, że „w populacji polskiej mogą występować charakterystyczne dla kohorty zmienności genetyczne związane z parkinsonizmami”, co brzmi raczej jak wniosek. Nie podaje przy tym, o jaką kohortę chodzi. Ta część jest napisana w sposób całkowicie nieprawidłowy i nie wskazuje ani na założenia ani na cel pracy. W trakcie obrony pacy Doktorant mógłby pokusić się o jasne sformułowanie założeń i celu pracy.

W rozdziale VI „Omówienie cyklu” Autor w dość przejrzysty sposób przedstawia najważniejsze zagadnienia omówione we wszystkich pracach, które stanowią cykl. Niestety Autor również powtarza częściowo te same treści, które uprzednio podał we „Wprowadzeniu”. Ponadto w „Omówieniu cyklu” Autor opisuje 23 geny OMIM jednak należy zauważyć że OMIM to baza danych a nie nazwa genów. Prawdopodobnie autor użył niewłaściwej konstrukcji gramatycznej w tym punkcie.

Praca poglądowa „*Genetics of Parkinson's disease in the Polish population*” w sposób właściwy i ciekawy przedstawia badania dotyczące genetycznie uwarunkowanych parkinsonizmów w populacji Polskiej, jednak w pracy powinna być podjęta próba odniesienia liczby pacjentów dotkniętych poszczególnymi wariantami genetycznymi PD do wszystkich

pacjentów z PD w danej populacji, tak, aby powstał obraz ich częstości istotny z punktu widzenia czytelnika. O takie odniesienie Doktorant mógłby pokusić się w trakcie obrony. Identyfikacja wariantu choroby powinna być opisywana raczej słowami: identified, diagnosed lub founded aniżeli discovered. Wątpliwości budzi dobór niektórych pozycji piśmiennictwa w tej pracy, np.: pozycja nr 50 odnosi się do opisu częstości występowania mutacji genu *CHCHD2* na Tajwanie, a nie dotyczy weryfikacji patogenności potencjalnych genów. Istotność statystyczna powinna być określana małą literą p. W części publikacji zatytułowanej „*Clinical implications*” nie ma potrzeby pisać, że praca wskazuje na opis pacjenta z duplikacją SNCA, bowiem to zostało opisane już wcześniej w innej pracy. Nie ma potrzeby opisywania tego, jako osiągnięcia tejże pracy przeglądowej.

W opisie przypadku: „*The matter of significance – Has the p.(Glu121Lys) variant of TOR1A gene a pathogenic role in dystonia or Parkinson disease?*” Autor w sposób klarowny przedstawia przypadek pacjentki z parkinsonizmem. Wartościowe jest również krytyczne podejście do znalezionej mutacji w badaniu WES i jej potencjalnej patogenności w odniesieniu do opisywanego przypadku. Drobną uwagę dotyczy kwestii językowych, bowiem powinno się zastosować określenie „*aim of this study*” lub „*aim of this case description*” a nie „*aim of this paper*”. W pracy brakuje również wyjaśnienia, dlaczego zdecydowano się na WES u tej pacjentki, co zapewne Doktorant wyjaśni w trakcie obrony..

W opisie serii przypadków zespołu Perry’ego „*Cognitive and behavioral profile of Perry syndrome in two families*”, w którym Autor prezentuje wieloletnią obserwację polskiego pacjenta z tą chorobą na tle pacjentów pochodzenia kolumbijskiego scharakteryzowane szczegółowo zostały zaburzenia psychiczne i poznawcze, co stanowi istotny wkład do naszej wiedzy medycznej. Drobną uwagę dotyczy tytułu podrozdziału 2.1 który powinien być zatytułowany „*Clinical and additional studies*”, aby oddać właściwą jego treść.

W pracy „*Frequency of mutations in PRKN, PINK1, and DJ1 in Patients With Early-Onset Parkinson Disease from neighboring countries in Central Europe*” przedstawiono ciekawe wielośrodkowe zestawienie dotyczące częstości występowania genetycznych wariantów w grupie 541 pacjentów z PD. Zestawienie to jest istotne, bowiem uzupełnia dane dotyczące częstości tych wariantów w populacji Europy Środkowej. Brakuje jednak w dyskusji porównania częstości opisywanych mutacji wśród pacjentów z Europy Środkowej z innymi populacjami. Być może Autor będzie mógł podać w trakcie obrony jak wypadają dane z naszego regionu w porównaniu z danymi z innych rejonów świata.

We wszystkich pracach z cyklu można znaleźć drobne niedociągnięcia językowe jednak, co należy podkreślić prace cyklu są znacznie lepiej napisane niż część Rozprawy napisana w języku polskim, co świadczy o dobrej znajomości języka angielskiego przez Doktoranta.

Rozdział VII „Podsumowanie i wnioski” krótko i ubogo podsumowuje osiągnięcie cyklu i wskazuje na działania możliwe w przyszłości jednak Autor mógłby podjąć się w trakcie obrony sumarycznego i bogatszego ujęcia najważniejszych wniosków płynących z Rozprawy Doktorskiej.

Bibliografia zawiera 14 pozycji literaturowych w tym zdecydowana większość to pozycje najnowsze. Na pochwałę zasługuje sięgnięcie Doktoranta również do starszych doniesień, co świadczy o dogłębnej znajomości tematu.

Wyżej opisane niedociągnięcia nie umniejszają wkładu prezentowanego cyklu prac do światowej wiedzy na temat genetycznie uwarunkowanych parkinsonizmów. Potwierdzeniem wartości prac cyklu jest ich wysoki wskaźnik oddziaływania czasopism, w których zostały opublikowane. Jednocześnie cieszy fakt doceniania doniesień dotyczących chorób rzadkich, które często nie mogą z oczywistych względów pracami badawczymi, a jedynie opisami klinicznymi z uwzględnieniem zgromadzonej wiedzy na temat patologii opisywanych schorzeń.

Stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. Łukasza Milanowskiego charakteryzuje się trafnością wyboru tematu. Doktorant wykazał się umiejętnością doboru literatury, trafnością dokonanych opisów przypadków, odpowiedniego doboru słownictwa anglojęzycznego oraz trafnym sformułowaniem wniosków wypływających z poczynionych obserwacji. Zawarty w rozprawie doktorskiej cykl publikacji jest dość spójny tematycznie i przyczynia się do lepszego poznania fenomenologii klinicznej i epidemiologii genetycznie uwarunkowanych parkinsonizmów stanowiąc uzupełnienie obecnej literatury na ten temat. Praca epidemiologiczna stanowi podwaliny pod szerzej zakrojone badania w tej dziedzinie.

Podsumowując Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668). W związku z powyższym zwracam się do Wysokiej Rady Dyscyplin Nauk Medycznych WUM z prośbą o dopuszczenie lek. Łukasza Milanowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

14.09.2021

dr hab. n. med. Daniel Zielenka
specjalista neurolog