

AUTOREFERAT

dr n. med. Jarosław Dulski

Zakład Pielęgniarstwa Neurologiczno-Psychiatrycznego

Instytut Pielęgniarstwa i Położnictwa

Wydział Nauk o Zdrowiu z Instytutem Medycyny Morskiej i Tropikalnej

Gdański Uniwersytet Medyczny

Gdańsk, 2023

Spis treści

1. Imię i nazwisko.....	3
2. Posiadane dyplomy i stopnie naukowe z podaniem nazwy, miejsca i roku uzyskania oraz tytuł rozprawy doktorskiej.....	3
3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu.....	3
4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2021r. poz. 478 z późn. zm.).....	4
4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego	4
4.2. Wykaz publikacji stanowiących cykl habilitacyjny	4
4.3. Omówienie celu naukowego w ww. pracy i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania	7
5. Opis pozostałego dorobku i osiągnięć naukowych	24
5.1. Pozostały dorobek naukowy.....	24
5.2. Realizacja projektów finansowanych zewnątrznie	31
5.3. Aktywny udział w konferencjach naukowych.....	33
5.4. Opracowanie recenzji grantów	37
5.5. Członkostwo w komitetach redakcyjnych czasopism naukowych.....	37
5.6. Opracowanie recenzji artykułów naukowych	37
6. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni, w szczególności zagranicznej.....	38
6.1. Współpraca z innymi jednostkami uczelni	38
6.2. Udział w badaniach wielośrodkowych i projektach międzynarodowych	42
6.3. Wpływ działalności naukowej na funkcjonowanie społeczeństwa i gospodarki	44
7. Osiągnięcia dydaktyczne, organizacyjne oraz promujące naukę	45
7.1. Zajęcia dydaktyczne na uczelni	45
7.2. Kształcenie podyplomowe	46
7.3. Osiągnięcia organizacyjne.....	46
7.4. Popularyzacja nauki	47
8. Członkostwo w międzynarodowych i krajowych organizacjach oraz towarzystwach naukowych.....	48
9. Nagrody i stypendia	48
10. Analiza bibliometryczna.....	49
11. Bibliografia.	50

1. Imię i nazwisko

dr n. med. Jarosław Dulski

ORCID: 0000-0002-5517-9875

2. Posiadane dyplomy i stopnie naukowe z podaniem nazwy, miejsca i roku uzyskania oraz tytuł rozprawy doktorskiej

2019 – stopień doktora nauk medycznych, nadany z wyróżnieniem przez Radę Nauk o Zdrowiu Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, tytuł rozprawy doktorskiej: „Wpływ głębokiej stymulacji jąder niskowzgórzowych mózgu na zaburzenia pozaruchowe w chorobie Parkinsona ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń snu”, promotor: prof. dr hab. n. med. Jarosław Sławek

2018 – tytuł specjalisty w dziedzinie neurologii, nadany przez Państwową Komisję Egzaminacyjną w Łodzi, kierownik specjalizacji: prof. dr hab. n. med. Jarosław Sławek

2012 – Lekarski Egzamin Państwowy (wynik powyżej 99 percentyla), Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi

2011 – tytuł zawodowy lekarza, nadany przez Wydział Lekarski Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu

2022 - obecnie – pracownik naukowy, Klinika Mayo w Jacksonville w Stanach Zjednoczonych

2019 - obecnie – adiunkt, Zakład Pielęgniarstwa Neurologiczno-Psychiatrycznego, Gdański Uniwersytet Medyczny

2018 - 2019 – asystent, Zakład Pielęgniarstwa Neurologiczno-Psychiatrycznego, Gdański Uniwersytet Medyczny

2018 - obecnie – specjalista neurologii, Oddział Neurologiczny i Udarowy, Szpital Św. Wojciecha w Gdańsku, Copernicus PL Sp. z o.o.

2012 - 2017 – szkolenie specjalizacyjne w neurologii w ramach rezydentury, Oddział Neurologiczny i Udarowy, Szpital Św. Wojciecha w Gdańsku, Copernicus PL Sp. z o.o.

2011- 2012 – staż podyplomowy, Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej MSWiA w Gdańsku

4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2021r. poz. 478 z późn. zm.)

4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego

Badania nad podłożem genetycznym, obrazem fenotypowym oraz możliwościami terapii w wybranych schorzeniach rzadkich ze spektrum parkinsonizmu

4.2. Wykaz publikacji stanowiących cykl habilitacyjny

- 1) Ł. Milanowski, E.J. Sitek, **J. Dulski**, C. Cerquera-Cleves, J.D. Gomez, B. Brockhuis, M. Schinwelski, K. Kluj-Kozłowska, O.A. Ross, J. Sławek, Z.K. Wszolek, Cognitive and behavioral profile of Perry syndrome in two families, *Parkinsonism Relat. Disord.* 77 (2020) 114–120.

Charakt. merytoryczna: Praca oryginalna;

IF= 4.891; MEiN=100.000;

Mój wkład w publikację: współtworzenie projektu badania, zbieranie i analiza materiału badawczego (głównie aspektów neurologicznych), rewizja manuskryptu.

- 2) **J. Dulski**, C. Cerquera-Cleves, L. Milanowski, A. Kidd, E.J. Sitek, A. Strongosky, A.M. Vanegas Monroy, D.W. Dickson, O.A. Ross, J. Pentela-Nowicka, J. Sławek, Z.K. Wszolek,

Clinical, pathological and genetic characteristics of Perry disease-new cases and literature review, Eur J Neurol 28(12) (2021) 4010-4021.

Charakt. merytoryczna: Praca oryginalna;

IF= 6.288; MEiN=100.000;

Mój wkład w publikację: współtworzenie koncepcji pracy, zbieranie, kompilacja i analiza materiału badawczego, interpretacja wyników, wiodąca rola w przygotowaniu pierwonej wersji i rewizji manuskryptu.

- 3) **J. Dulski**, T. Konno, Z. Wszolek, DCTN1-Related Neurodegeneration, in: M.P. Adam, H.H. Ardinger, R.A. Pagon, S.E. Wallace, L.J. Bean, G. Mirzaa, A. Amemiya (Eds.), GeneReviews®, University of Washington, Seattle, Seattle (WA), 1993.

Charakt. merytoryczna: Monografia naukowa

Mój wkład w publikację: współtworzenie koncepcji pracy, wiodąca rola w aktualizacji manuskryptu.

- 4) **J. Dulski**, C. Cerquera-Cleves, L. Milanowski, J. Kwiatek-Majkusiak, D. Koziorowski, O.A. Ross, J. Pentela-Nowicka, J. Sławek, Z.K. Wszolek, L-Dopa response, choreic dyskinesia, and dystonia in Perry syndrome, Parkinsonism Relat Disord 100 (2022) 19-23.

Charakt. merytoryczna: Praca oryginalna;

IF=4.100; MEiN=100.000;

Mój wkład w publikację: współtworzenie hipotezy badawczej i koncepcji pracy, zbieranie, kompilacja i analiza materiału badawczego, interpretacja wyników, wiodąca rola w przygotowaniu pierwonej wersji i rewizji manuskryptu.

- 5) **J. Dulski**, M.G. Heckman, L.J. White, K. Żur-Wyrozumska, T.C. Lund, Z.K. Wszolek, Hematopoietic Stem Cell Transplantation in CSF1R-Related Leukoencephalopathy: Retrospective Study on Predictors of Outcomes, Pharmaceutics 14(12) (2022).

Charakt. merytoryczna: Praca oryginalna;

IF=5.400; MEiN=100.000;

Mój wkład w publikację: współtworzenie hipotezy badawczej i koncepcji pracy, kompilacja i analiza materiału badawczego, interpretacja wyników, wiodąca rola w przygotowaniu pierwonej wersji i rewizji manuskryptu.

- 6) **J. Dulski**, S. Koga, D.W. Dickson, Z.K. Wszolek, Report of A Family with Adult-Onset Leukoencephalopathy with Axonal Spheroids and Pigmented Glia (ALSP) Without Mutations in CSF1R, AARS1 or AARS2, *Mov Disord Clin Pract* 10(2) (2023) 307-312.
Charakt. merytoryczna: Praca kazuistyczna.
IF=4.000; MEiN=20.000;
Mój wkład w publikację: współtworzenie hipotezy badawczej i koncepcji pracy, kompilacja i analiza materiału badawczego, interpretacja wyników, przygotowanie pierwonej wersji i rewizji manuskryptu.
- 7) **J. Dulski**, M.G. Heckman, J.M. Nowak, Z.K. Wszolek, Protective Effect of Glucocorticoids against Symptomatic Disease in CSF1R Variant Carriers, *Mov Disord* 38(8) (2023) 1545-1549.
Charakt. merytoryczna: Praca oryginalna;
IF=8.600; MEiN=140.000;
Mój wkład w publikację: współtworzenie hipotezy badawczej i koncepcji pracy, zbieranie, kompilacja i analiza materiału badawczego, interpretacja wyników, wiodąca rola w przygotowaniu pierwonej wersji i rewizji manuskryptu.
- 8) **J. Dulski**, S. Koga, M. Prudencio, P.W. Tipton, S. Ali, A.J. Strongosky, J.H. Rose, Z.A. Parrales, J.A. Dunmore, K. Jansen-West, L. Petrucelli, D.W. Dickson, Z.K. Wszolek, Perry syndrome: Novel DCTN1 mutation in a large kindred and first observation of prodromal disease, *Parkinsonism & Related Disorders* 112 (2023) 105481.
Charakt. merytoryczna: Praca oryginalna;
IF=4.100; MEiN=100.000;
Mój wkład w publikację: współtworzenie koncepcji pracy, zbieranie, kompilacja i analiza materiału badawczego, interpretacja wyników, wiodąca rola w przygotowaniu pierwonej wersji i rewizji manuskryptu.
- 9) **J. Dulski**, J. Souza, M.L. Santos, Z.K. Wszolek, Brain abnormalities, neurodegeneration, and dysosteosclerosis (BANDDOS): new cases, systematic literature review, and associations with CSF1R-ALSP, *Orphanet J Rare Dis* 18(1) (2023) 160.
Charakt. merytoryczna: Praca pogładowa;
IF=3.700; MEiN=100.000;

Mój wkład w publikację: współtworzenie koncepcji pracy, kompilacja i analiza materiału badawczego, interpretacja wyników, wiodąca rola w przygotowaniu pierwonej wersji i rewizji manuskryptu.

- 10) **J. Dulski**, S. Koga, P.P. Liberski, E.J. Sitek, A.A. Butala, J. Sławek, D.W. Dickson, Z.K. Wszolek, Perry Disease: Expanding the Genetic Basis, *Mov Disord Clin Pract* 10(7) (2023) 1136-1142.

Charakt. merytoryczna: Praca oryginalna;

IF=4.000; MEiN=20.000;

Mój wkład w publikację: współtworzenie koncepcji pracy, zbieranie, kompilacja i analiza materiału badawczego, interpretacja wyników, wiodąca rola w przygotowaniu pierwonej wersji i rewizji manuskryptu.

- 11) V. Chitu, F. Biundo, J. Oppong-Asare, Ş. Gökhan, J.T. Aguilan, **J. Dulski**, Z.K. Wszolek, S. Sidoli, E.R. Stanley, Prophylactic effect of chronic immunosuppression in a mouse model of CSF-1 receptor-related leukoencephalopathy, *Glia* 71(11) (2023) 2664-2678.

Charakt. merytoryczna: Praca oryginalna;

IF=6.200; MEiN=140.000;

Mój wkład w publikację: zbieranie (głównie w zakresie części klinicznej) i analiza materiału badawczego, edycja i rewizja manuskryptu.

4.3. Omówienie celu naukowego w ww. pracy i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

4.3.1. Cele naukowe prezentowanego osiągnięcia

Wiodącym celem mojego badania było poszerzenie spektrum genotypowego i fenotypowego oraz możliwości terapii wybranych schorzeń rzadkich ze spektrum parkinsonizmu. Cele szczegółowe obejmowały:

1. Badania nad podłożem genetycznym oraz obrazem fenotypowym zespołu Perry’ego.
2. Badania nad możliwościami terapii w zespole Perry’ego
3. Badania nad podłożem genetycznym oraz obrazem fenotypowym leukoencefalopatii o początku w wieku dorosłym ze sferoidami aksonalnymi i pigmentacją gleju (ang. adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia, ALSP).

4. Badania nad możliwościami terapii w ALS.

4.3.2. Wstęp

Choroby rzadkie są różnie definiowane w Europie i Stanach Zjednoczonych, ale ich cechą szczególną jest niska częstość występowania [1]. W Europie schorzenie przyjmuje się za chorobę rzadką, jeżeli dotyka mniej niż 5 na 10.000 osób [1]. Dotychczas opisano ponad 7.000 chorób rzadkich, które łącznie dotyczą ponad 300.000 milionów osób na całym świecie (6-8% światowej populacji) [1]. Szacuje się, że w Polsce żyje do 3 milionów osób cierpiących na choroby rzadkie [2]. Tym samym, wbrew nazwie, choroby rzadkie jako grupa dotyczą dużej liczby pacjentów, a uwzględnivszy rodziny i opiekunów chorych, skala problemu jest bardzo duża.

Około 80% chorób rzadkich na podłożu genetyczne, a ponad połowa manifestuje się objawami neurologicznymi [1; 3]. Dzięki postępowi nauki i techniki, w ostatnich latach powiększył się arsenał leczniczy dla pacjentów z chorobami rzadkimi [1; 3]. W 2022 roku ponad połowa zatwierdzonych nowych leków przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration) dotyczyła terapii dla chorób rzadkich [4]. W Polsce w 2021 roku przyjęto Plan dla Chorób Rzadkich, który ma na celu poprawić dostęp do procesu diagnostycznego i terapeutycznego dla pacjentów z tymi chorobami.

Parkinsonizm to zespół objawów klinicznych obejmujący spowolnienie ruchowe (bradykinezję), sztywność mięśniową, drżenie i zaburzenia postawy [5]. Objawy te najczęściej stwierdza się w chorobie Parkinsona (tzw. parkinsonizm typowy) [5]. Jednak inne choroby neurodegeneracyjne również mogą objawiać się parkinsonizmem (tzw. parkinsonizm atypowy) [5]. Schorzenia z tej grupy zalicza się do spektrum chorób rzadkich i należą do nich m.in. zanik wieloukładowy, postępujące porażenie nadjądrowe, zwyrodnienie korowo-podstawne, zespół Perry'ego, leukoencefalopatia o początku w wieku dorosłym ze sferoidami aksonalnymi i pigmentacją gleju (ang. adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia, ALS), oraz inne rzadkie choroby neurodegeneracyjne [5; 6].

Zespół Perry'ego jest dziedziczną autosomalnie dominującą chorobą neurodegeneracyjną, charakteryzującą się parkinsonizmem, objawami psychiatrycznymi (najczęściej depresją i

apatia), centralnymi zaburzeniami oddychania i utratą wagi [7]. Spowodowany jest mutacjami w genie *DCTN1*, który koduje białko dynaktynę odgrywającą ważną rolę w wewnątrzkomórkowym transporcie aksonalnym wstecznym i w procesie autofagii [7; 8]. Wszystkie dotychczas potwierdzone neuropatologicznie przypadki zespołu Perry'ego były spowodowane mutacjami w obrębie ewolucyjnie konserwatywnej domeny CAP-Gly w eksonie 2 genu *DCTN1*, która koduje największą podjednostkę kompleksu dynaktyny [7]. W obrazie patologicznym zespół Perry'ego charakteryzuje się złoгами białka TDP-43 o specyficznym rozkładzie, głównie w jądrach podstawy [9]. Zespół Perry'ego cechuje się wysoką penetracją, szybkim postępem i prowadzi do śmierci w ciągu średnio 5,5 roku od początku objawów [7; 10]. Dotychczas nie opracowano terapii modyfikującej przebieg choroby i leczenie pozostaje wyłącznie objawowe [7].

Leukoencefalopatia o początku w wieku dorosłym ze sferoidami aksonalnymi i pigmentacją gleju (ang. adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia, ALSP) jest rodzinną chorobą neurozwyrodnieniową w większości przypadków spowodowaną mutacjami w genie *CSF1R* [11]. Gen *CSF1R* koduje białko o tej samej nazwie, które jest niezbędne do prawidłowego rozwoju, różnicowania, funkcjonowania i przetrwania mikrogleju [11; 12]. Mutacje w genie *CSF1R* prowadzą do haploinsuficencji i skutkują mikroglejem o nieprawidłowej budowie i funkcji [13]. Opisano również rodziny z ALSP na podłożu mutacji w genach *AARS1* i *AARS2* [12]. ALSP-*CSF1R* dziedziczy się w sposób autosomalnie dominujący i średni czas przeżycia od rozwoju pierwszych objawów wynosi około 7 lat [11]. Choroba objawia się klinicznie szybko postępującym otępieniem ze zmianami zachowania, parkinsonizmem, zespołem piramidowym, ataksją, nietrzymaniem moczu i stolca [11]. Radziej pacjenci prezentują napady padaczkowe i epizody udaropodobne [11]. W badaniu rezonansu magnetycznego mózgowia widoczne są rozsiane zmiany w istocie białej, które z czasem stają się zlewne, poszerzenie komór bocznych wtórne do zaniku tkanki mózgowej i ścieńczenie ciała modzelowatego [11]. W badaniu tomografii komputerowej można uwidocznic charakterystyczne zwapnienia w istocie białej okołospoidłowej tzw. stepping stone [11]. W badaniu neuropatologicznym stwierdza się nasilone zmiany zwyrodnieniowe istoty białej z utratą osłonek mielinowych i aksonów, liczne sferoidy neuroaksonalne i pigmentowane makrofagi obciążone lipidami [11]. W ostatnich latach opisano również kilku pacjentów z mutacjami biallelicznymi *CSF1R*, które manifestowały się dużo cięższym fenotypem, z wadami wrodzonymi mózgu, postępującą neurodegeneracją i zaburzeniami kostnymi (ang. brain abnormalities, neurodegeneration, and

dysosteosclerosis, BANDDOS) [14]. Dotychczas leczenie pozostawało objawowe, jednak w ostatnich latach podjęto próby leczenia przeszczepem komórek krwiotwórczych szpiku kostnego (ang. hematopoietic cell transplantation, HSCT) celem zastąpienia nieprawidłowego mikrogleju [12].

4.3.3. Omówienie publikacji wchodzących w cykl habilitacyjny

Dane naukometryczne jedenastu prac wchodzących w skład osiągnięcia habilitacyjnego:

Sumaryczny IF publikacji = 51.279

Sumaryczna wartość punktów MEiN = 920

Prace na temat zespołu Perry'ego:

W pracy numer 1 opracowano charakterystykę profilu neuropsychologicznego pacjentów z zespołem Perry'ego. W pracy numer 2 przeanalizowano wszystkie opublikowane przypadki zespołu Perry'ego w latach 1975-2021, łącznie 160 pacjentów z 31 rodzin, wraz z nowymi przypadkami z Kolumbii, Nowej Zelandii i Polski, celem uaktualnienia charakterystyki genetycznej, klinicznej, radiologicznej i patologicznej choroby oraz określenia optymalnego leczenia objawowego. Praca numer 3 stanowi internetowy rozdział na temat zespołu Perry'ego i innych chorób związanych z mutacjami w genie *DCTN1*. Opracowano w niej aktualny stan wiedzy na temat etiopatogenezy, diagnostyki, obrazu klinicznego i postępowania terapeutycznego w zespole Perry'ego. W pracy numer 4 zaprezentowano wyniki badania skupiającego się na fenomenologii parkinsonizmu i innych objawów ruchowych oraz ich leczenia w zespole Perry'ego. Zawarto w niej aktualny stan wiedzy na temat zespołu Perry'ego oraz omówiono dwie polskie rodziny dotknięte tą chorobą. W pracy numer 8 zaprezentowano wyniki badania nad dużą rodziną z Luizjany w Stanach Zjednoczonych (n=104) dotkniętą zespołem Perry'ego, po raz pierwszy opisując objawy okresu prodromalnego w tej chorobie. W tej samej pracy opisano nową mutację genetyczną odpowiedzialną za zespół Perry'ego. W pracy numer 10 opisano pierwszy przypadek zespołu Perry'ego potwierdzony neuropatologicznie, który był spowodowany przez mutację poza domeną CAP-Gly genu *DCTN1*. W pracy również zaprezentowano wyniki pierwszego badania neuropatologicznego pacjenta z zespołem Perry'ego z Polski.

Prace na temat leukoencefalopatii o początku w wieku dorosłym ze sferoidami aksonalnymi i pigmentacją gleju (ang. adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia, ALSP):

W pracy numer 5 przedstawiono wyniki badania nad predyktorami dobrej i złej odpowiedzi na przeszczep komórek krwiotwórczych szpiku kostnego w leczeniu ALSP. W pracy numer 6 przedstawiono pierwszy opis rodziny z ALSP niespodowodowanej mutacjami w genach *CSF1R*, *AARSI* i *AARS2*. W pracy numer 7 zaprezentowano wyniki badania nad ochronnym działaniem kortykosteroidów u nosicieli mutacji w genie *CSF1R* przeciw rozwojowi objawowej postaci ALSP. W pracy numer 9 przeanalizowano wszystkie opublikowane przypadki homozygot lub złożonych heterozygot z mutacjami w genie *CSF1R*, wraz z nowymi przypadkami z Brazylii, celem uaktualnienia charakterystyki genetycznej, klinicznej, radiologicznej i patologicznej choroby związanej z biallelicznymi mutacjami *CSF1R* i porównania jej z monoalleliczną postacią choroby. W pracy numer 11 zaprezentowano wyniki badania na modelu mysim ALSP nad ochronnym działaniem kortykosteroidów u nosicieli mutacji w genie *CSF1R*.

4.3.4. Omówienie celów szczegółowych, oraz najważniejszych wyników z badań wraz z ich ewentualnym zastosowaniem

Cel szczegółowy nr 1:

Badania nad podłożem genetycznym oraz obrazem fenotypowym zespołu Perry’ego

Zespół Perry’ego został po raz pierwszy opisany w 1975 roku [15]. Z uwagi na heterogenny i niekompletnie scharakteryzowany obraz kliniczny postawienie diagnozy było trudne i rozpoznano tylko pojedyncze rodziny [16]. Odkrycie genetycznej przyczyny choroby w 2009 roku, umożliwiło przyżyciowe postawienie diagnozy i zwiększyło rozpoznawalność choroby [8]. W tym samym roku opisano charakterystyczne zmiany w badaniu neuropatologicznym, które rzuciły nowe światło na patomechanizm choroby [17]. Od tego czasu chorobę stwierdzono u pacjentów rozsianych na różnych kontynentach [7]. W naszym kraju potwierdzono jeden przypadek choroby [7]. Dotychczas najczęstszą przyczyną zespołu Perry’ego były mutacje *DCTN1* Gly71Arg i Gly71Glu, a pozostałe mutacje patogenne zostały opisane tylko u pojedynczych rodzin [7]. Co więcej, mutacje w genie *DCTN1* stwierdzano również w dziedzicznej neuropatii ruchowej 7B (ang. hereditary motor neuropathy 7B,

HMN7B), stwardnieniu zanikowym bocznym (ang. amyotrophic lateral sclerosis, ALS) i rzadko w innych chorobach neurozwyrodnieniowych [7]. Dotychczas większość badań nad zespołem Perry’ego dotyczyła pacjentów pełnoobjawowych i niewiele było wiadomo o bezobjawowych nosicielach mutacji *DCTN1* i ich konwersji do stadium objawowego. Tym samym, genetyczne podłoże choroby, zależności genotyp-fenotyp, naturalna progresja choroby i obraz kliniczny były tylko częściowo poznane. Z uwagi na specyficzną przyczynę genetyczną i obraz neuropatologiczny, zespół Perry’ego jest doskonałym modelem do badania zależności genotyp-fenotyp. Wnioski z badań nad zespołem Perry’ego mogą być potencjalnie przełożone do innych chorób neurodegeneracyjnych uwarunkowanych genetycznie oraz związanych z patologią białkową TDP-43.

Najważniejsze wnioski z opublikowanych prac wraz z ich ewentualnym wykorzystaniem:

1) Zespół Perry’ego jest spowodowany mutacjami *DCTN1*, również poza domeną CAP-Gly [Prace nr 1, 2, 3, 4, 8, 10].

W toku prowadzonych badań zidentyfikowano nowe przypadki choroby, spośród których wszystkie były spowodowane mutacjami w eksonie 2 genu *DCTN1*. Zidentyfikowano dwie nowe patogenne mutacje *DCTN1* powodujące zespół Perry’ego: Gly42Ser i Gly67Val. Na przykładzie mutacji Gly42Ser, dowiedziono, że mutacje poza domeną CAP-Gly, mogą prowadzić do typowego obrazu klinicznego i patologicznego zespołu Perry’ego. Analiza za pomocą narzędzi predykcyjnych *in silico* wskazywała na duży efekt i patogenny charakter nowo zidentyfikowanych, jak i opisanych wcześniej, mutacji *DCTN1* powodujących zespół Perry’ego.

Poczynione obserwacje mają praktyczne zastosowanie w diagnostyce genetycznej pacjentów z podejrzeniem rodzinnego parkinsonizmu. Poszerzenie listy patogennych mutacji bezpośrednio przekłada się na szybszą ścieżkę diagnostyczną dla nosicieli wariantów Gly42Ser i Gly67Val w genie *DCTN1*. Informacja, że patogenne mutacje *DCTN1* odpowiedzialne za zespół Perry’ego mogą być poza domeną CAP-Gly, ma również istotne przełożenie na interpretację wyników kolejnych nosicieli wariantów w tym genie. Obserwacja, że dotychczas zidentyfikowane patogenne mutacje *DCTN1* mają duży efekt w modelach predykcyjnych *in silico*, ułatwia ocenę kolejnych osób z tzw. wariantami o niepewnym znaczeniu (ang. variant of uncertain significance, VUS). Poszerzenie

spektrum mutacji patogennych w zespole Perry'ego umożliwiło również większy wgląd w zależności genotyp-fenotyp i patomechanizm choroby.

2) Nosiciele mutacji DCTN1 mogą prezentować objawy okresu prodromalnego [Praca nr 8].

Na podstawie badania dużej wielopokoleniowej rodziny z Luizjany w Stanach Zjednoczonych ze średnim początkiem objawów w 60 roku życia, udało się zidentyfikować 3 nosicieli mutacji *DCTN1* Gly67Val w 3-5 dekadzie życia z izolowanymi niewielkimi objawami choroby (tj. jednostronne ograniczenie balansowania ramieniem, ograniczenie ruchów gałek ocznych w pionie, osłabienie odruchów ścięgowych). Na tej podstawie wysunięto podejrzenie stadium prodromalnego w zespole Perry'ego.

Stwierdzenie objawów okresu prodromalnego u nosicieli patogennych mutacji *DCTN1* odpowiedzialnych za zespół Perry'ego ma istotne znaczenie naukowe i kliniczne. Identyfikacja stadium prodromalnego rzuca nowe światło na czas trwania i dynamikę procesu chorobowego, zmienia podejście diagnostyczno-terapeutyczne, oraz ułatwia znalezienie biomarkerów konwersji ze stadium bezobjawowego, poprzez prodromalne do pełnoobjawowego. Pacjenci z objawami prodromalnymi są najlepszymi kandydatami do badań klinicznych nad lekami modyfikującymi przebieg choroby.

Wnioski z pracy nad rodziną z Luizjany w Stanach Zjednoczonych zaprezentowałem w formie prezentacji ustnej na XXVIII Światowym Kongresie Choroby Parkinsona i Schorzeń Pokrewnych w Chicago w Stanach Zjednoczonych. Za prezentację otrzymałem pierwszą nagrodę [18].

3) Zespół Perry'ego charakteryzuje się wysoką penetracją [Prace nr 2, 3, 8].

W toku prowadzonych badań nie stwierdzono bezobjawowych nosicieli patogennych mutacji *DCTN1* starszych niż typowy wiek pierwszych objawów w tej chorobie. Tym samym umocniono poprzednie obserwacje na temat wysokiej penetracji zespołu Perry'ego. Obserwacja ma istotne znaczenie dla członków rodzin pacjentów dotkniętych zespołem Perry'ego, planowania rodziny i ogólnie poradnictwa genetycznego.

4) Polskie rodziny z zespołem Perry’ego pochodzą od wspólnego przodka [Prace nr 2 i 4].

W pracach opublikowano informacje na temat nowej polskiej rodziny z zespołem Perry’ego oraz zaktualizowano informacje na temat poprzednio raportowanej polskiej rodziny. W obydwu polskich rodzinach choroba była spowodowana mutacją *DCTN1* Gly71Glu. Na podstawie analizy haplotypów, wykazano, że obydwie polskie rodziny oddziedziczyły mutację po wspólnym przodku.

Obserwacja wnosi wkład w epidemiologię zespołu Perry’ego, potwierdzając, że mutacje *de novo* w eksonie 2 genu *DCTN1* są rzadkie. Jednocześnie wyniki przekładają się na zastosowania praktyczne w diagnostyce – polscy pacjenci z podejrzeniem zespołu Perry’ego powinni być w pierwszej kolejności badani w kierunku mutacji *DCTN1* Gly71Glu.

5) Parkinsonizm w zespole Perry’ego może przypominać typową chorobę Parkinsona [Praca nr 4].

W badaniu wykazano, że pacjenci z zespołem Perry’ego mogą prezentować typowy parkinsonizm, z asymetrią objawów, dominującym drżeniem, dobrą odpowiedzią na lewodopę i dyskinezami płasawiczymi szczytu dawki. W poprzednich pracach podkreślano atypowy charakter parkinsonizmu w zespole Perry’ego, z symetrycznością objawów i krótkotrwałą odpowiedzią na lewodopę. Obserwacje poczynione w naszym badaniu dostarczyły istotnych przesłanek do uwzględnienia zespołu Perry’ego w diagnostyce różnicowej rodzinnej choroby Parkinsona.

6) Dystonia jest jednym z objawów zespołu Perry’ego [Praca nr 4].

W badaniu wykazano, że dystonia jest jednym z objawów ruchowych zespołu Perry’ego. Dystonia była najbardziej wyrażona w obrębie mięśni twarzy i szyi. Charakter objawów dystonii w zespole Perry’ego był najbardziej zbliżony do objawów stwierdzanych w zaniku wieloukładowym i postępującym porażeniu nadjądrowym. Jednak w przeciwieństwie do tych chorób, leczenie lewodopą zmniejszało objawy dystonii w zespole Perry’ego. Poczynione obserwacje mają istotne znaczenie w diagnostyce różnicowej parkinsonizmu i

przyczyniają się do lepszego zrozumienia spektrum dystonii wrażliwej na leczenie dopaminergiczne.

7) Zaburzenia autonomiczne są jednymi z głównych manifestacji zespołu Perry'ego [Prace nr 1, 2, 3, 4, 8, 10].

Dotychczas niewiele uwagi poświęcano zaburzeniom układu autonomicznego w zespole Perry'ego. W toku badań wykazano, że większość pacjentów rozwija objawy ze spektrum dysautonomii, najczęściej zaparcie, nietrzymanie moczu, hipotonię ortostatyczną, i zaburzenia potencji i potliwości.

Poczynione obserwacje oraz ich popularyzacja w literaturze medycznej, przełożą się na zwiększenie rozpoznawalności tych objawów u pacjentów z zespołem Perry'ego. Dodatkowo wyniki z badania przyczyniły się do lepszego zrozumienia fenomenologii tej choroby.

8) Profil zaburzeń neuropsychiatrycznych w zespole Perry'ego [Prace nr 1, 2, 3, 4, 8, 10].

Zaburzenia neuropsychiatryczne występowały u większości pacjentów z zespołem Perry'ego i najczęściej przyjmowały postać apatii i depresji. Często były związane z myślami i próbami samobójczymi. U większości pacjentów doszło również do pogorszenia funkcji poznawczych, głównie w zakresie funkcji wykonawczych, pamięci operacyjnej i uwagi. U części pacjentów obserwowano zaburzenia zachowania, hiperoralność, zespół zaburzeń kontroli impulsów, rozhamowanie i stereotypie. Podsumowując, profil zaburzeń neuropsychologicznych był najbardziej zbliżony do tego obserwowanego w wariacie behawioralnym otępienia czołowo-skroniowego.

Wyniki przyczyniły się do lepszego zrozumienia objawów neuropsychiatrycznych w zespole Perry'ego, poprawiając jakość opieki psychologicznej i wgląd w możliwe trudności napotymane przez opiekunów pacjentów z zespołem Perry'ego.

9) W zespole Perry'ego nie stwierdza się zaburzeń węchu [Praca nr 8].

Przeprowadzono pierwsze badanie wężu u objawowych i bezobjawowych nosicieli mutacji w genie *DCTN1*, nie stwierdzając nieprawidłowości. Poczyniona obserwacja jest ważna dla diagnostyki różnicowej parkinsonizmu.

10) Zaburzenia oddechowe w czasie snu mogą przypominać zaburzenia zachowania w czasie snu REM (ang. REM sleep behavior disorder). [Prace nr 4, 8, 10].

W toku badania stwierdzono, że w zespole Perry'ego objawy sugerujące zaburzenia zachowania w czasie snu REM mogą być wtórne do hipowentylacji w czasie snu. Poczyniona obserwacja ma praktyczne zastosowanie w diagnostyce zaburzeń oddychania w zespole Perry'ego. Ponadto obserwacja ma istotne znaczenie w diagnostyce różnicowej parkinsonizmu, w którym często współwystępują zaburzenia zachowania snu fazy REM i z tego względu, rzadko przeprowadza się szerszą diagnostykę tych zaburzeń (m.in. badanie polisomnograficzne). Wyniki naszego badania dowodzą, że pacjenci z objawami sugerującymi zaburzenia zachowania w czasie snu REM i parkinsonizmem powinni być zbadani pod kątem innym przyczyn obserwowanych objawów (np. hipowentylacji), zwłaszcza w przypadku pozytywnego wywiadu rodzinnego.

11) Charakterystyka pozostałych aspektów genetycznych i klinicznych w zespole Perry'ego [Prace nr 1, 2, 3, 4, 8, 10].

Na podstawie analizy wszystkich raportowanych przypadków od 1975 roku oraz nowo rozpoznanych w toku badania, uaktualniono charakterystykę genetyczną, kliniczną i radiologiczną choroby. Stwierdzono m.in. że pacjenci z mutacją *DCTN1* Gly71Ala mają mniejszą predylekcję do rozwoju zaburzeń oddychania, a mutacja *DCTN1* Phe52Leu cechuje się późnym początkiem objawów i łagodnym przebiegiem. Pogłębiono charakterystykę zaburzeń oddechowych i snu. Uszczegółowiono opis zaburzeń połykania oraz utraty wagi. Pogłębiono obraz kliniczny zespołów nakładania się m.in. z postępującym porażeniem nadjądrowym.

Poczynione obserwacje przyczyniły się do lepszego poznania genetyki i fenotypu choroby, oraz mają praktyczne zastosowanie w diagnostyce różnicowej pacjentów z podejrzeniem zespołu Perry'ego.

12) Zespół Perry’ego należy do odrębnej kategorii w obrębie spektrum patologii TDP-43 [Prace nr 1, 2, 3, 4, 8, 10].

Po raz pierwszy scharakteryzowano obraz patologiczny pacjentów z mutacjami *DCTN1* Gly42Ser i Gly67Val. Uszczegółowiono obraz patologiczny pozostałych mutacji w genie *DCTN1*, na podstawie badań nad pacjentami z Polski (po raz pierwszy), Kolumbii i Stanów Zjednoczonych. Pogłębiono obraz neuropatologiczny zespołu Perry’ego stwierdzając, że wszystkie dotychczas rozpoznane przypadki cechowały się patologią TDP-43 najbardziej wyrażoną w jądrach podstawy, która stanowiła nowy odrębny podtyp od obecnie znanych podtypów A-E patologii TDP-43.

Cel szczegółowy nr 2:

Badania nad możliwościami terapii w zespole Perry’ego

Dotychczas parkinsonizm w zespole Perry’ego był uważany za oporny na leczenie dopaminergiczne, z odpowiedzią na leczenie na wczesnych etapach choroby i na duże dawki lewodopy (powyżej 2000mg/dzień). [7; 16]. U pacjentów z zaburzeniami oddychania stosowano sztuczne nieinwazyjne lub inwazyjne wspomaganie oddychania, jednak nie było sugestii która z tych opcji jest postępowaniem z wyboru [7; 19]. Profil zaburzeń neuropsychologicznych nie był dostatecznie poznany, a zaburzenia autonomiczne nie były często rozpatrywane, dlatego zaburzenia te mogły być leczone suboptymalnie.

Najważniejsze wnioski z opublikowanych prac wraz z ich ewentualnym wykorzystaniem.

1) Lewodopa jest korzystna w parkinsonizmie w zespole Perry’ego na wszystkich etapach choroby [Praca nr 4].

Przeprowadzone badanie wykazało, że wielu pacjentów z zespołem Perry’ego odnosi znaczną korzyść z leczenia lewodopą. Parkinsonizm poprawiał się w ocenie subiektywnej i obiektywnej u większości zbadanych pacjentów. Średnia skuteczna dawka lewodopy wynosiła 625mg/dzień i była mniejsza niż wcześniej sugerowana. Dobra odpowiedź na lewodopę utrzymywała się nawet do 12 lat od czasu rozpoczęcia leczenia. Ponadto lewodopa przynosiła poprawę w zakresie innych objawów tj. dystonia i zaburzenia

nastroju. Jednocześnie lewodopa była lekiem z najłagodniejszym profilem działań niepożądanych pod względem wpływu na układ autonomiczny spośród leków dopaminergicznych. Z tego względu u pacjentów z zespołem Perry'ego, lewodopa jest lekiem pierwszego wyboru. Wyniki mają bezpośrednie przełożenie na codzienną praktykę kliniczną w opiece nad pacjentami z zespołem Perry'ego.

2) Dwufazowa wentylacja dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych (ang. biphasic positive airway pressure, ang. BiPAP) jest sugerowanym leczeniem pierwszego rzutu w leczeniu zaburzeń oddychania w przebiegu zespołu Perry'ego [Prace nr 2 i 3].

Na podstawie analizy literatury oraz własnych doświadczeń, stwierdzono, że BiPAP jest opcją pierwszego wyboru do leczenia zaburzeń oddychania w przebiegu zespołu Perry'ego. Leczeniem drugiego wyboru jest terapia stałym dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych (ang. Continuous Positive Airway Pressure, CPAP) i mechaniczne wspomaganie oddechu. Wyniki mają przełożenie na praktyczne postępowanie kliniczne.

3) Badanie polisomnograficzne zaleca się wykonać u każdego pacjenta z rozpoznaniem zespołu Perry'ego [Prace nr 4, 8, 10].

W toku badania pogłębiono charakterystykę zaburzeń oddychania występujących u pacjentów z zespołem Perry'ego. Na tej podstawie analizy literatury oraz własnych doświadczeń zasugerowano wykonanie badania polisomnograficznego u każdego pacjenta z zespołem Perry'ego. Jednocześnie zauważono, że u niektórych pacjentów z ośrodkową hipowentylacją, badanie polisomnograficzne może nie uchwycić zaburzeń oddechu nawet u pacjentów z klinicznymi objawami ośrodkowej hipowentylacji. W związku z tym w przypadku niestwierdzenia hipowentylacji w badaniu polisomnograficznym, badanie należy powtarzać. Wyniki przekładają się bezpośrednio na praktykę kliniczną dostarczając nowych informacji na temat diagnostyki ośrodkowej hipowentylacji w zespole Perry'ego. Z uwagi na to, że wczesne zdiagnozowanie hipowentylacji umożliwi wdrożenie leczenia i przedłuży życie pacjenta z zespołem Perry'ego, wnioski z badania mają istotne znaczenie dla postępowania klinicznego.

Cel szczegółowy nr 3:

Badania nad podłożem genetycznym oraz obrazem fenotypowym leukoencefalopatii o początku w wieku dorosłym ze sferoidami aksonalnymi i pigmentacją gleju (ang. adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia, ALSP).

W 1936 roku opublikowano pierwsze doniesienie na temat leukodystrofii z ortochromatycznym pigmentowaniem (ang. pigmentary orthochromatic leukodystrophy, POLD) [11; 20]. Pół wieku później opisano dziedziczną rozсіяną leukoencefalopatię ze sferoidami (ang. hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids, HDLS)[11; 21]. Na początku XXI wieku wykazano podobieństwa pomiędzy obrazem klinicznym i neuropatologicznym POLD i HDLS i zaproponowano dla nich nowe określenie zbiorcze - leukoencefalopatia o początku w wieku dorosłym ze sferoidami aksonalnymi i pigmentacją gleju (ang. adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia, ALSP)[22]. Odkrycie mutacji w genie *CSF1R* jako wspólnej przyczyny genetycznej POLD i HDLS potwierdziło zasadność kwalifikacji obydwu tych jednostek chorobowych łącznie jako ALSP [11]. W ostatnich latach opisano pojedyncze rodziny z ALSP na podłożu mutacji *AARS1* i *AARS2*, jednak nadal zdecydowana większość pacjentów z tą chorobą jest spowodowana monoallelicznymi mutacjami w genie *CSF1R* [12]. Dodatkowo niedawno opisano pacjentów z homozygotycznymi i złożonymi heterozygotycznymi mutacjami w genie *CSF1R*, którzy cechowali się cięższym fenotypem i przebiegiem choroby, z wadami wrodzonymi mózgu, postępującą neurodegeneracją i zaburzeniami kostnymi (ang. brain abnormalities, neurodegeneration, and dysosteosclerosis, BANDDOS) [14]. Podsumowując, w ostatnich latach znacznie pogłębiono charakterystykę ALSP, jednak w dalszym ciągu pełne spektrum genotypowo-fenotypowe tego schorzenia nie jest w pełni poznane.

Najważniejsze wnioski z opublikowanych prac wraz z ich ewentualnym wykorzystaniem:

1) Mutacje w genie *CSF1R*, zarówno w układzie heterozygotycznym, złożonym heterozygotycznym jak i homozygotycznym, manifestują się objawami należącymi do jednego spektrum fenotypowego [Praca nr 9].

Przeprowadzona analiza wykazała, że mutacje w genie *CSF1R* manifestowały się wspólnym zakresem objawów klinicznych i neuropatologicznych, jednak różniły się stopniem nasilenia objawów. Do głównych objawów klinicznych mutacji w genie *CSF1R*

należały zaburzenia mowy (najczęściej dyzartria), zaburzenia poznawcze, objawy piramidowe, parkinsonizm, dysfagia, a w badaniach neuropatologicznych stwierdzano zaburzenia mikrogleju, zanik istoty białej ze sferoidami aksonalnymi, glejozą i dystroficznymi zwapnieniami. Różnice w ciężkości fenotypów wynikały z genotypu *CSF1R* (heterozygota, złożona heterozygota, homozygota) oraz charakteru i lokalizacji mutacji, które prowadziły do różnego stopnia deficytu białka CSF1R. Wyniki pogłębiają rozumienie związku genotyp-fenotyp oraz przemawiają za tym, że ALSP i BANDDOS znajdują się na jednym kontinuum choroby zależnej od mutacji w genie *CSF1R*. Poczynione obserwacje mają również praktyczne zastosowanie kliniczne w postępowaniu diagnostycznym.

2) Do spektrum ALSP należy nowa jednostka chorobowa, niezwiązana z mutacjami w genach *CSF1R*, *AARS1* i *AARS2* [Praca nr 6].

W toku przeprowadzonego badania scharakteryzowano pierwszą rodzinę z klinicznym, radiologicznym i neuropatologicznym obrazem typowym dla ALSP, natomiast bez mutacji w genach *CSF1R*, *AARS1* i *AARS2*. Poczyniona obserwacja poszerzyła spektrum etiologiczne ALSP i ma praktyczne zastosowanie kliniczne w diagnostyce różnicowej ALSP.

Cel szczegółowy nr 4:

Badania nad możliwościami terapii leukoencefalopatii o początku w wieku dorosłym ze sferoidami aksonalnymi i pigmentacją gleju (ang. adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia, ALSP).

W ostatnich latach podjęto próby leczenia ALSP przeszczepem komórek krwiotwórczych szpiku kostnego (ang. hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) [11]. U części pacjentów z ALSP obserwowano zatrzymanie progresji choroby, a nawet poprawę pod wpływem leczenia HSCT [23]. Niestety u wielu pacjentów pomimo leczenia HSCT, następował dalszy postęp choroby i efekty były niezadowalające [23]. Dodatkowo sama procedura związana z przeszczepem była obciążona ryzykiem poważnych komplikacji, w tym zgonu [23]. Z tego względu jedną z najistotniejszych kwestii pozostawało określenie predyktorów dobrej i złej odpowiedzi na leczenie HSCT w ALSP. Jednocześnie trwały badania nad innymi opcjami terapeutycznymi, które byłyby mniej inwazyjne i skuteczniejsze

niż HSCT. Ponadto jedną z priorytetowych kwestii było znalezienie profilaktycznego leczenia dla obecnie bezobjawowych dzieci pacjentów z ALSP, spośród których wiele jest nosicielami mutacji w genie *CSF1R* i w przyszłości rozwinię objawy choroby.

Najważniejsze wnioski z opublikowanych prac wraz z ich ewentualnym wykorzystaniem:

1) Kortykosteroidy mają ochronne działanie u nosicieli mutacji w genie *CSF1R* przed rozwojem objawowej postaci choroby [Prace nr 7 i 11].

Przeprowadzone badanie retrospektywne nad nosicielami mutacji w genie *CSF1R*, wykazało, że ryzyko rozwoju objawów było znamienne niższe u osób, które były poddane ekspozycji na kortykosteroidy w okresie bezobjawowym. Ponadto kortykosteroidy istotnie zmniejszały ryzyko stania się zależnym w aktywnościach dniach codziennego oraz rozwoju typowych zmian radiologicznych dla ALSP w obrazie rezonansu magnetycznego mózgowia. Obserwacje z badania zostały potwierdzone na modelu mysim *Csf1r^{+/-}*. Wyniki stanowią przełom w postępowaniu leczniczym dla rodzin z ALSP dostarczając dowodów na zasadność profilaktycznego stosowania kortykosteroidów u bezobjawowych nosicieli mutacji w genie *CSF1R*. Co prawda, przewlekłe stosowanie kortykosteroidów wiąże się z istotnymi działaniami niepożądanymi, ale są one nieporównywalnie łagodniejsze, od tych związanych z leczeniem HSCT jak i samym przebiegiem objawowej choroby.

2) Przebieg choroby i odpowiedź na leczenie przeszczepem komórek krwiotwórczych szpiku kostnego (ang. hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) w ALSP różni się w zależności od dominujących objawów klinicznych [Praca nr 5].

Przeprowadzono analizę wszystkich znanych przypadków ALSP leczonych HSCT, która wykazała istnienie dwóch fenotypów ALSP z odmiennym rokowaniem i odpowiedzią na leczenie HSCT. Pacjenci z zaburzeniami chodu jako pierwszą i główną manifestacją ALSP cechowali się łagodniejszym przebiegiem choroby i dobrą odpowiedzią na leczenie HSCT. Na drugim końcu spektrum znajdowali się pacjenci z dominującymi zaburzeniami poznawczymi, którzy odnosili najmniejszą korzyść z leczenia HSCT. Wyniki przekładają się na praktykę kliniczną dostarczając istotnych informacji prognostycznych, które

umożliwiają optymalizację kwalifikacji i informowanie pacjentów o spodziewanych efektach leczenia. Ponadto poczynione obserwacje pogłębiają rozumienie fenotypu ALSP.

3) Leczenie HSCT może być opcją terapeutyczną dla pacjentów z biallelicznymi mutacjami w genie *CSF1R* [Praca nr 9].

Dotychczas nie było dostępnego leczenia dla pacjentów z biallelicznymi mutacjami w genie *CSF1R*. Ze względu na stwierdzone podobieństwa w patomechanizmie i spektrum fenotypowym u nosicieli monoallelicznych i biallelicznych mutacji w genie *CSF1R*, zaproponowano rozważenie leczenia HSCT również u tych drugich. Poczynione obserwacje z badania nad predyktorami odpowiedzi na leczenie HSCT u nosicieli monoallelicznych mutacji *CSF1R* umożliwiają kwalifikację do leczenia HSCT pacjentów z biallelicznymi mutacjami w genie *CSF1R*, którzy mają szansę odnieść największą korzyść z terapii. Wyniki mają praktyczne zastosowanie w postępowaniu leczniczym.

4.3.5. Współpraca wielośrodkowa w czasie realizacji badań

Badania prowadziłem we współpracy wielośrodkowej z:

- jednostkami krajowymi:
 - Warszawski Uniwersytet Medyczny (Prace nr 1, 2, 4, 7)
 - Uniwersytet Medyczny w Łodzi (Prace nr 2, 4, 10)
 - Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie (Praca nr 5)
- jednostkami zagranicznymi:
 - Klinika Mayo w Jacksonville w Stanach Zjednoczonych (Prace nr: 1-11)
 - Kolumbijska Klinika Uniwersytecka w Bogocie w Kolumbii (Prace nr 1, 2, 4)
 - Papieski Uniwersytet Ksaweriański w Bogocie w Kolumbii (Prace nr 1, 2, 4)
 - Instytut Badań nad Mózgiem na Uniwersytecie Niigata, w Niigata w Japonii (Praca nr 3)
 - Klinika Genetyczna NZ Ltd. w Christchurch w Nowej Zelandii (Praca nr 2)
 - Kolegium Medyczne im. Alberta Einsteina w Nowym Jorku w Stanach Zjednoczonych (Praca nr 11)
 - Papieski Uniwersytet Katolicki w Kurytybie w Brazylii (Praca nr 9)
 - Szpital Dziecięcy Małego Księcia w Kurytybie w Brazylii (Praca nr 9)
 - Uniwersytet Minnesoty w Minneapolis w Stanach Zjednoczonych (Praca nr 5)

- Uniwersytet Kalifornii w San Francisco w Stanach Zjednoczonych (Praca nr 5)

4.3.6. Podsumowanie badań

Badania skupiały się na dwóch schorzeniach rzadkich ze spektrum parkinsonizmu – zespole Perry’ego i leukoencefalopatii o początku w wieku dorosłym ze sferoidami aksonalnymi i pigmentacją gleju (ang. adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia, ALSP). Badania przyczyniły się do lepszego poznania podłoża genetycznego, obrazu fenotypowego oraz możliwości terapii w zespole Perry’ego i ALSP.

W zespole Perry’ego zidentyfikowano nowe mutacje patogenne w genie *DCTN1*, w tym poza domeną CAP-Gly, która jest typowym miejscem mutacji dla tej choroby. Charakterystyka nowych i poprzednio zidentyfikowanych mutacji umożliwiła lepszy wgląd w zależności genotyp-fenotyp, patomechanizm i epidemiologię choroby. Pogłębiono również obraz kliniczny zespołu Perry’ego, opisując nowe objawy jak i uszczegóławiając opis tych raportowanych wcześniej. Przeprowadzono analizę neuropatologiczną, która przyczyniła się do lepszego poznania zmian patologicznych w zespole Perry’ego. Poczynione obserwacje dostarczyły praktycznych informacji, istotnych zarówno w diagnostyce jak i leczeniu objawowym zespołu Perry’ego, umożliwiając przedłużenie i poprawę jakości życia pacjentów dotkniętych tą chorobą.

Badania nad ALSP dostarczyły dowodów, że mutacje mono- i bi-alleliczne *CSF1R* manifestują się objawami należącymi do jednego spektrum fenotypowego, którego nasilenie zależy od stopnia deficytu białka CSF1R. Wobec tego, zasugerowano przełożenie istniejących opcji terapeutycznych z ALSP dla pacjentów z wadami wrodzonymi mózgu, postępującą neurodegeneracją i zaburzeniami kostnymi (ang. brain abnormalities, neurodegeneration, and dysosteosclerosis, BANDDOS), u których dotychczas nie było dostępnego leczenia. Dodatkowo dowiedziono istnienie nowej, dotychczas niezidentyfikowanej, choroby genetycznej manifestującej się klinicznie i neuropatologicznie jako ALSP. Ponadto zidentyfikowano fenotypy kliniczne ALSP (odmienne rokowanie i odpowiedź na leczenie) umożliwiając optymalizację kwalifikacji do leczenia przeszczepem komórek krwiotwórczych szpiku kostnego. Zbadano kortykosteroidy jako leczenie ochronne przed rozwojem objawów choroby u nosicieli mutacji w genie *CSF1R*, za pomocą retrospektywnego badania klinicznego i w warunkach laboratoryjnych na modelu mysim choroby. Wnioski z badań sugerują, że kortykosteroidy mogą być potencjalnym leczeniem modyfikującym przebieg choroby związanej z mutacjami w genie *CSF1R*.

5. Opis pozostałego dorobku i osiągnięć naukowych

5.1. Pozostały dorobek naukowy

5.1.2. Badania nad genetyką choroby Parkinsona

Prowadziłem badania nad zależnościami genotyp-fenotyp oraz markerami genetycznymi poszczególnych fenotypów klinicznych.

Brałem udział w badaniu asocjacyjnym całego genomu na grupie pacjentów z chorobą Parkinsona (n=799). Pacjentów podzielono na cztery podtypy kliniczne: z dominującym drżeniem (n=345), spowolnieniem ruchowym i sztywnością (n=227), z zaburzeniami chodu (n=82) oraz z fenotypem mieszanym (n=145). Po raz pierwszy wykryto istotnie statystyczny związek na poziomie genomowym ($P < 5 \times 10^{-8}$) pomiędzy *MIR3976HG* rs7504760 a podtypem klinicznym z dominującym spowolnieniem ruchowym i sztywnością ($p = 2.57 \times 10^{-8}$). Zaobserwowano także szereg innych sugestywnych związków pomiędzy wariantami genetycznymi i podtypami klinicznymi choroby Parkinsona. Z uwagi na to, że poszczególne podtypy kliniczne choroby Parkinsona różnią się przebiegiem choroby, odpowiedzią na leczenie i ogólnie rokowaniem, obserwacje z badania przyczyniają się do lepszego poznania różnic pomiędzy nimi, ich genetycznych uwarunkowań, oraz dają nadzieję na zastosowanie badań genetycznych do prognozowania rokowania i odpowiedzi na leczenie.

Przeprowadziłem badanie nad znaczeniem heterozygotycznych mutacji w genie *PTPA* w chorobie Parkinsona. Przyczynkiem do badania była obserwacja na temat związku mutacji homozygotycznych z chorobą Parkinsona. W czasie realizacji projektu przebadano grupę pacjentów z chorobą Parkinsona z postacią o wczesnym początku (n=204) i postacią rodzinną (n=766), oraz grupę kontrolną (n=885). Wyniki badania nie potwierdziły związku pomiędzy heterozygotycznymi mutacjami w genie *PTPA*, a chorobą Parkinsona.

Przeprowadziłem analizę literatury na podstawie której uaktualniłem stan wiedzy na temat etiopatogenezy, obrazu klinicznego, radiologicznego choroby Parkinsona zależnej od mutacji w genie *VPS35*.

Brałem również udział w badaniu nad występowaniem rodzinnych postaci choroby Parkinsona w Europie Centralnej, w którym wykazano rzadkie występowanie mutacji w genach *PRKN*, *PINK1* i *DJI* wśród pacjentów o wczesnym początku choroby.

Ponadto brałem udział w badaniu na temat mutacji w genie *CTSB* w patogenezie choroby Parkinsona. W ramach badania zidentyfikowano nową rzadką mutację w genie *CTSB*

związaną z rodzinną postacią choroby Parkinsona. Badanie na grupie 2077 pacjentów z chorobą Parkinsona z Europy i Stanów Zjednoczonych było negatywne.

Publikacje:

- 1) M. Milanowski Ł, J.A. Lindemann, D. Hoffman-Zacharska, A.I. Soto-Beasley, M. Barcikowska, M. Boczarska-Jedynak, A. Deutschlander, G. Kłodowska, **J. Dulski**, L. Fedoryshyn, A. Friedman, Z. Jamrozik, P. Janik, K. Karpinsky, D. Kozirowski, A. Krygowska-Wajs, B. Jasińska-Myga, G. Opala, A. Potulska-Chromik, A. Pulyk, I. Rektorova, Y. Sanotsky, J. Siuda, J. Sławek, K. Śmiłowska, L. Szczechowski, M. Rudzińska-Bar, R.L. Walton, O.A. Ross, Z.K. Wszolek, Frequency of mutations in PRKN, PINK1, and DJ1 in Patients With Early-Onset Parkinson Disease from neighboring countries in Central Europe, *Parkinsonism Relat Disord* 86 (2021) 48-51.
- 2) **J. Dulski**, R.J. Uitti, O.A. Ross, Z.K. Wszolek, Genetic architecture of Parkinson's disease subtypes - Review of the literature, *Front Aging Neurosci* 14 (2022) 1023574.
- 3) L.M. Milanowski, X. Hou, J.M. Bredenberg, F.C. Fiesel, L.T. Cocker, A.I. Soto-Beasley, R.L. Walton, A.J. Strongosky, A.H. Faroqi, M. Barcikowska, M. Boczarska-Jedynak, **J. Dulski**, L. Fedoryshyn, P. Janik, A. Potulska-Chromik, K. Karpinsky, A. Krygowska-Wajs, T. Lynch, D.A. Olszewska, G. Opala, A. Pulyk, I. Rektorova, Y. Sanotsky, J. Siuda, M. Widlak, J. Sławek, M. Rudzińska-Bar, R. Uitti, M. Figura, S. Szlufik, S. Rzonca-Niewczas, E. Podgorska, P.J. McLean, D. Kozirowski, O.A. Ross, D. Hoffman-Zacharska, W. Springer, Z.K. Wszolek, Cathepsin B p.Gly284Val Variant in Parkinson's Disease Pathogenesis, *Int J Mol Sci* 23(13) (2022).
- 4) **J. Dulski**, O.A. Ross, Z.K. Wszolek, VPS35-Related Parkinson Disease, in: M.P. Adam, G.M. Mirzaa, R.A. Pagon, S.E. Wallace, L.J.H. Bean, K.W. Gripp, A. Amemiya (Eds.), *GeneReviews*(®), University of Washington, Seattle Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved., Seattle (WA), 1993.
- 5) **J. Dulski**, A.I. Soto-Beasley, R.J. Uitti, Z.K. Wszolek, O.A. Ross, PTPA variants are rare in early-onset and familial Parkinson's disease, *Brain* (2023).

- 6) **J. Dulski**, R.J. Uitti, A.I. Soto-Beasley, D. Hernandez, V.K. Ramanan, E.J. Cahn, Y. Ren, P.W. Johnson, Z.S. Quicksall, Z.K. Wszolek, O.A. Ross, M.G. Heckman. Genetic architecture of Parkinson's disease heterogeneity: Genome-Wide Association Study of Parkinson's disease subtypes. (w recenzji)

5.1.2. Badania nad ataksjami dziedzicznymi

Prowadziłem badania nad zależnościami genotyp-fenotyp w dziedzicznych ataksjach, w szczególności ataksjach rdzeniowo-mózdkowych typu 3 i 7. W ramach projektu scharakteryzowano genetycznie, klinicznie i radiologicznie trzy pierwsze rodziny z Polski z ataksją rdzeniowo-mózdkową typu 3. Zbadano również manifestację mutacji ekspansywnej w genie ATXN3 pod postacią choroby neuronu ruchowego. Ponadto scharakteryzowano genetycznie, klinicznie i radiologicznie dwie pierwsze rodziny z Polski z ataksją rdzeniowo-mózdkową typu 7. Na podstawie badań nad jedną z polskich rodzin wysunięto sugestię o możliwej manifestacji ataksji rdzeniowo-mózdkowej typu 7 o początku w wieku dorosłym pod postacią zaburzeń kardiologicznych. W celu promowania wiedzy na temat ataksji dziedzicznych wśród lekarzy w Polsce i poprawy postępowania diagnostyczno-leczniczego, opublikowałem pracę przeglądową w języku polskim na temat etiopatogenezy, obrazu klinicznego, diagnostyki różnicowej i leczenia ataksji rdzeniowo-mózdkowych występujących w naszym kraju.

Publikacje:

- 1) **J. Dulski**, R.H. Al-Shaikh, A. Sulek, J. Kasprzak, J. Sławek, Z.K. Wszolek, First report on spinocerebellar ataxia type 3 (Machado-Joseph disease) in Poland, *Parkinsonism Relat Disord* 105 (2022) 39-42.
- 2) **J. Dulski**, R.H. Al-Shaikh, A. Sulek, J. Kasprzak, J. Sławek, Z.K. Wszolek, Spinocerebellar ataxia type 3 (Machado-Joseph disease), *Pol Arch Intern Med* 132(10) (2022).
- 3) **J. Dulski**, A.E.S. Piña, R.H. Al-Shaikh, L. Petrucelli, Z.K. Wszolek, Predominant motor neuron involvement as a manifestation of pathogenic (full range) ATXN3 mutations, *Neurol Sci* 44(1) (2023) 389-392.

- 4) **J. Dulski**, A. Sułek, J. Sławek, Z. Wszolek, Ataksje rdzeniowo-mózdzkowe w Polsce, *Polski Przegląd Neurologiczny* 19(2) (2023) 102-113.
- 5) **J. Dulski**, R.H. Al-Shaikh, M. Prudencio, L. Petrucelli, A. Sułek, K. Bernatowicz, J. Sławek, Z.K. Wszolek, First families with spinocerebellar ataxia type 7 in Poland, *Neurol Neurochir Pol* 57(3) (2023) 310-313.

5.1.2. Badanie wybranych zagadnień z zakresu etiopatogenezy i postępowania klinicznego w chorobie Parkinsona

Brałem udział w projektach, których celem było pogłębienie rozumienia etiopatogenezy i poprawa leczenia technikami zaawansowanymi choroby Parkinsona. Przeprowadziłem badanie nad wpływem głębokiej stymulacji jąder niskowzgórzowych mózgu na zespół niespokojnych nóg w chorobie Parkinsona. Brałem udział w projektach badających wpływ infekcji SARS-CoV-2 na pacjentów z chorobą Parkinsona m.in. w badaniu nad znaczeniem amantadyny na grupie 552 pacjentów z chorobą Parkinsona, w którym nie wykazano wpływu leku na przebieg infekcji SARS-CoV-2. Badałem wybrane aspekty patogenezy choroby Parkinsona m.in. rolę dynamiki sieci mitochondrialnych oraz zależności pomiędzy funkcjami poznawczymi i układem autonomicznym. Pracowałem nad optymalizacją postępowania w praktyce klinicznej z pacjentami z chorobą Parkinsona leczonymi głęboką stymulacją jąder niskowzgórzowych mózgu i ciągłym dojelitowym wlewie lewodopy/karbidopy. Brałem udział w pracach nad walidacją międzynarodowych skal do oceny zaawansowania choroby Parkinsona w języku polskim, celem zwiększenia dostępności tych narzędzi dla lekarzy praktyków w codziennej pracy klinicznej.

Publikacje:

- 1) M.J. Schinwelski, **J. Dulski**, W. Łuczak, W. Libionka, T. Mandat, J. Sławek, Radiation therapy in patients with implanted deep brain stimulation, *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 54 (2020) 280–283.

- 2) M.J. Schinwelski, **J. Dulski**, W. Łuczak, W. Libionka, T. Mandat, J. Sławek, Reply to the Letter to the Editors: DBS patient with diagnosed Non-Hodgkin's lymphoma: is radiation therapy safe?, *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 54 (2020) 358–359.
- 3) J. Siuda, M. Boczarska-Jedynak, S. Budrewicz, M. Figura, U. Fiszer, A. Gajos, A. Gorzkowska, E. Koziorowska-Gawron, D. Koziorowski, A. Krygowska-Wajs, M. Rudzińska-Bar, J. Sławek, X. Ren, S. Luo, P. Martinez-Martin, G. Stebbins, C.G. Goetz, G. Opala, A. Bogucki, **J. Dulski**, P. Janik, M. Koszewicz, M. Leńska-Mieciek, M. Michałowska, M. Piaścik-Gromada, K. Potasz-Kulikowska, M. Śmiłowski, A. Wasielewska, M. Wójcik-Pędziwiatr, Validation of the Polish version of the Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS), *Neurol Neurochir Pol*. 54 (2020) 416–425.
- 4) J. Siuda, M. Boczarska-Jedynak, S. Budrewicz, **J. Dulski**, M. Figura, U. Fiszer, A. Gajos, A. Gorzkowska, E. Koziorowska-Gawron, D. Koziorowski, A. Krygowska-Wajs, M. Rudzińska-Bar, J. Sławek, M. Toś, M. Wójcik-Pędziwiatr, J. Lin, S. Luo, P. Martinez-Martin, G.T. Stebbins, C.G. Goetz, A. Bogucki, P. Janik, M. Koszewicz, M. Leńska-Mieciek, M. Michałowska, M. Piaścik-Gromada, K. Potasz-Kulikowska, M. Śmiłowski, A. Wasilewska, G. Opala, Validation of the Polish version of the Unified Dyskinesia Rating Scale (UDysRS), *Neurol Neurochir Pol*. 55 (2021) 186–194.
- 5) **J. Dulski**, T. Mandat, J. Sławek, Postępowanie w przypadku powikłań i problemów diagnostyczno-terapeutycznych u chorych po zabiegu głębokiej stymulacji mózgu, *Polski Przegląd Neurologiczny*. 16 (2020) 145–160.
- 6) F. Przytuła, **J. Dulski**, M. Sobstyl, J. Sławek, Battery for deep brain stimulation depletion in Parkinson's Disease and dystonia patients - a systematic review, *Neurol Neurochir Pol*. 55 (2021) 346–350.
- 7) **J. Dulski**, P. Wąż, A. Konkel, K. Grabowski, W. Libionka, M. Schinwelski, E.J. Sitek, J. Sławek, The Impact of Subthalamic Deep Brain Stimulation on Restless Legs Syndrome in Parkinson's Disease, *Neuromodulation* 25(6) (2022) 904-910.

- 8) P. Bastian, **J. Dulski**, A. Roszmann, D. Jacewicz, A. Kuban-Jankowska, J. Sławek, M. Wozniak, M. Gorska-Ponikowska, Regulation of Mitochondrial Dynamics in Parkinson's Disease-Is 2-Methoxyestradiol a Missing Piece?, *Antioxidants (Basel)*. 10 (2021) 248.
- 9) E.J. Sitek, **J. Dulski**, The role of neuropsychologist in qualifying patients with movement disorders for deep brain stimulation, *Aktualn Neurol* 21 (4) (2021) p. 224–230.
- 10) M. Kwaśniak-Butowska, **J. Dulski**, A. Pierzchlińska, M. Białecka, D. Wieczorek, J. Sławek, Cardiovascular dysautonomia and cognition in Parkinson's Disease - a possible relationship, *Neurol Neurochir Pol.* 55(6) (2021) 525-535.
- 11) F. Przytuła, J. Kasprzak, **J. Dulski**, D. Kozirowski, M. Kwaśniak-Butowska, W. Sołtan, A. Roszmann, K. Śmiłowska, M. Schinwelski, J. Sławek, Morbidity and severity of COVID-19 in patients with Parkinson's disease treated with amantadine - A multicenter, retrospective, observational study, *Parkinsonism Relat Disord* 106 (2023) 105238.
- 12) R. Piekarski, A. Roszmann, **J. Dulski**, J. Sławek, Acute/subacute demyelinating polyneuropathy in Parkinson's Disease patients on levodopa-carbidopa intestinal gel therapy: systematic review with new case report, *Neurol Neurochir Pol* 57(2) (2023) 169-176.
- 13) **J. Dulski**, J. Sławek, Incidence and characteristics of post-COVID-19 parkinsonism and dyskinesia related to COVID-19 vaccines, *Neurol Neurochir Pol* 57(1) (2023) 53-62.
- 14) R. Piekarski, A. Roszmann, **J. Dulski**, J. Sławek, Response to 'Before blaming levodopa/carbidopa intestinal gel for demyelinating polyneuropathy, all differential aetiologies must be ruled out', *Neurol Neurochir Pol* 57(4) (2023) 403-404.
- 15) P. Bastian, L. Konieczna, **J. Dulski**, A. Daca, D. Jacewicz, A. Płoska, N. Knap, J. Sławek, T. Bączek, L. Kalinowski, J. Drzeżdżon, A. Roszmann, M. Belka, M.

Górska-Ponikowska, 2-Methoxyestradiol and Hydrogen Peroxide as Promising Biomarkers in Parkinson's Disease, *Mol Neurobiol* (2023).

5.1.2. Badanie nad fałszywie ujemnymi wynikami testów genetycznych w chorobie Huntingtona

W ramach badania wykryto rzadką sekwencję przed ciągiem CAG w genie HTT, która uniemożliwiała przyłączenie się primerów i przeprowadzenie reakcji PCR na allelu z mutacją ekspansywną genu HTT, co skutkowało powtarzanymi fałszywie ujemnymi wynikami testów genetycznych w kierunku choroby Huntingtona. Opracowano nowe primery, które umożliwiły przeprowadzenie reakcji PCR i wykrycie nieprawidłowej ekspansji w obrębie genu HTT. Zastosowanie nowych narzędzi w bazie pacjentów z ujemnymi wynikami badań genetycznych w kierunku choroby Huntingtona pozwoliło zidentyfikować kolejnych 5 nowych pacjentów.

Publikacja:

***J. Dulski**, A. Sulek, M. Krygier, W. Radziwonik, J. Slawek, False-negative tests in Huntington's disease: A new variant within primer hybridization site, *Eur J Neurol*. 28 (2021) 2103–2105.

*Za publikację otrzymałem w 2021 roku od Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Neurologicznego Nagrodę Naukową im. J. Babińskiego za najlepszą pracę oryginalną opublikowaną w latach 2017-2021.

5.1.2. Badania nad poszerzeniem spektrum genetycznego i fenotypowego innych chorób neurologicznych.

Prowadziłem badania również nad innymi chorobami neurozwyrodnieniowymi, w ramach których m.i.n.:

- opisałem pierwsze zastosowanie toksyny botulinowej w postępującym kostniejącym zapaleniu mięśni,

- opracowałem charakterystykę hemosyderozy powierzchniowej, ze szczególnym uwzględnieniem diagnostyki i leczenia,
- opisałem korzyści kliniczne z zastosowania 7-teslowego aparatu do rezonansu magnetycznego w leukoencefalopatii o początku w wieku dorosłym ze sferoidami aksonalnymi i pigmentacją gleju,
- brałem udział w badaniu oceniającym skuteczność leczenia dystonii szyjnej toksyny botulinowej przy pomocy ultrasonografii w porównaniu do oceny anatomicznej,
- scharakteryzowałem pierwszą rodzinę z mutacją Arg1007Lys w genie KIF5A ze stwardnieniem zanikowym bocznym i zespołem nakładania się

Publikacje

- 1) **J. Dulski**, J. Sławek, Fibrodysplasia ossificans progressiva as a form of pseudodystonia, *Parkinsonism Relat. Disord.* 77 (2020) 180–181.
- 2) M. Kwaśniak-Butowska, **J. Dulski**, M. Schinwelski, J. Sławek, Powierzchniowa hemosyderoza ośrodkowego układu nerwowego, *Polski Przegląd Neurologiczny.* 16 (2020) 52–55.
- 3) **J. Dulski**, E.H. Middlebrooks, Z.K. Wszolek, Novel Application of 7T MRI in CSF1R-Related Leukoencephalopathy, *Neurology* 99(24) (2022) 1110-1111.
- 4) M. Tyślerowicz, **J. Dulski**, J. Gawryluk, J. Sławek, Does Ultrasound Guidance Improve the Effectiveness of Neurotoxin Injections in Patients with Cervical Dystonia? (A Prospective, Partially-Blinded, Clinical Study), *Toxins (Basel)* 14(10) (2022).
- 5) **J. Dulski**, A.J. Strongosky, R.H. Al-Shaikh, Z.K. Wszolek, Expanding the spectrum of KIF5A mutations-case report of a large kindred with familial ALS and overlapping syndrome, *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* (2023) 1-4.

5.2. Realizacja projektów finansowanych zewnętrznie

5.2.1. Genetyka ataksji dziedzicznych i innych chorób neurodegeneracyjnych

Projekt realizowany w zespole prof. Wszolka w Klinice Mayo na Florydzie w Stanach Zjednoczonych w okresie 01.01.2023-01.07.2023, finansowany przez program WALCZAK 2022 Narodowej Agencji Wymiany Akademickiej. W ramach projektu prowadziłem badania nad aspektami genetycznymi i fenotypowymi ataksji i innych chorób neurodegeneracyjnych uwarunkowanych genetycznie. W toku przeprowadzonych badań udało się pogłębić zależności genotyp-fenotyp mutacji związanych z genami *ATXN3*, *ATXN7*, *KIF5A*, *CSF1R* i *DCTN1*. Scharakteryzowano nową dziedziczną postać leukoencefalopatii o początku w wieku dorosłym ze sferoidami aksonalnymi i pigmentacją gleju nie związaną z mutacjami w genach *CSF1R*, *AARSI* i *AARS2*. Przeprowadzono badanie asocjacyjne całego genomu na grupie pacjentów z chorobą Parkinsona (n=799) celem lepszego zrozumienia zależności genotyp-fenotyp oraz identyfikacji markerów genetycznych poszczególnych fenotypów klinicznych. Zbadano również znaczenie mutacji w genie *PTPA* w chorobie Parkinsona w postaci rodzinnej i o wczesnym początku.

5.2.2. Charakterystyka genetyczna, kliniczna, radiologiczna, i patologiczna chorób neurodegeneracyjnych

Projekt realizowany w zespole prof. Wszolka w Klinice Mayo na Florydzie w Stanach Zjednoczonych w okresie od 02.07.2023 do 20.06.2024 (planowana data zakończenia), finansowany przez Haworth Family Professorship in Neurodegenerative Diseases Fund. W ramach projektu kontynuuję badania nad chorobami neurodegeneracyjnymi ze szczególnym uwzględnieniem tych ze spektrum parkinsonizmu. W trakcie projektu planujemy m.in.:

- Zbadać potencjalne zastosowanie biopsji skóry z badaniem mikroskopii elektronowej w diagnostyce i monitorowaniu bezobjawowych i objawowych nosicieli mutacji w genie *CSF1R*. W części pilotażowej badania pobierzemy wycinki skóry od 15 pacjentów z mutacjami patogennymi w genie *CSF1R* oraz od 5 zdrowych ochotników i przeprowadzimy badanie za pomocą mikroskopii elektronowej. W przypadku obiecujących wyników przeprowadzimy badanie na większej grupie pacjentów z mutacjami patogennymi *CSF1R*

- Pogłębić charakterystykę i zależności genotyp-fenotyp u nosicieli mutacji Arg1007Lys w genie KIF5A. Badanie będzie prowadzone we współpracy z dr Jie Jiang z Kliniki Emory w Atlancie w Stanach Zjednoczonych. W ramach badania udam się z zespołem Prof. Wszolka do Kansas City w stanie Missouri, gdzie zbierzemy dane kliniczne i próbki biologiczne od kolejnych nosicieli tej mutacji, które umożliwią nam pogłębienie badań nad tą mutacją i genem *KIF5A* w szerszej perspektywie.
- Zbadać zastosowanie PET TSPO w chorobie Parkinsona i innych schorzeniach neurodegeneracyjnych, oraz w ostrym zapaleniu mięśnia sercowego. W ramach współpracy Kliniki Neurologii, Kliniki Radiologii oraz Kliniki Kardiologii, Kliniki Mayo na Florydzie, planujemy rozwinąć badanie pozytronowej tomografii emisyjnej (ang. positron emission tomography, PET) z radioligandem C-11 ER176, który wiąże białko translokacyjne (ang. translocator protein 18 kDa, TSPO). Badanie PET z radioligandami wiążącymi TSPO, który jest markerem aktywacji mikrogleju i stanu zapalnego, jest obiecującą metodą obrazowania w chorobie Parkinsona i innych schorzeniach neurodegeneracyjnych. Zwiększenie aktywności mikrogleju jest jedną z cech charakterystycznych neurodegeneracji w chorobie Parkinsona, natomiast w leukoencefalopatii o początku w wieku dorosłym ze sferoidami aksonalnymi i pigmentacją gleju (ang. adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia, ALSP) stwierdza się uszkodzenie i zanik mikrogleju. Dodatkowo wykazano, że wiązanie radioligandów TSPO jest również podwyższone w zapaleniu mięśnia sercowego. W ramach badania użyjemy PET C-11 ER176 i zbadamy pacjentów z chorobą Parkinsona (n=10), ALSP (n=10) i zapaleniem mięśnia sercowego (n=10). Każdy z pacjentów zostanie równocześnie przebadany za pomocą PET z fluorodeoksyglukozą (PET FDG) oraz szczegółowo oceniony za pomocą narzędzi klinicznych.

5.3. Aktywny udział w konferencjach naukowych

Od 2013 roku brałem aktywny udział w najważniejszych konferencjach krajowych i międzynarodowych z tematyki parkinsonizmu i innych chorób neurodegeneracyjnych. Ponadto brałem aktywny udział w warsztatach i szkoleniach organizowanych przez krajowe i międzynarodowe towarzystwa naukowe i instytucje medyczne.

Wybrane prezentacje:

2013 - "Mioklonie plus z dobrą odpowiedzią na lewetyracetam" – prezentacja ustna, I Kongres Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych, Łódź

2014 - "Neuroacanthocytosis - clinical variability (a report on six cases)" – plakat, Osiemnasty Międzynarodowy Kongres Choroby Parkinsona i Zaburzeń Ruchowych, Sztokholm, Szwecja

2014 - "A progressive syndrome of tics, chorea and severe oromandibular dyskinesia" - prezentacja ustna, Siódma Letnia Szkoła Młodych Neurologów Sekcji Europejskiej Towarzystwa Zaburzeń Ruchowych, Barcelona, Hiszpania

2015 - "Deafness-dystonia syndrome" – prezentacja ustna, COST Dystonia Training School, Groningen, Holandii

2015 - "Ostra dystonia twarzy, dyzartria, dysfagia i monopareza kończyny górnej" – prezentacja ustna, II Kongres Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych, Warszawa

2016 - "Facial dystonia and hemiparesis" – prezentacja ustna, Drugi Kongres Europejskiej Akademii Neurologii, Kopenhaga, Dania

2016 - "Tetanus presented as hemiparesis and facial dystonia" – prezentacja ustna, Dwudziesty Międzynarodowy Kongres Choroby Parkinsona i Zaburzeń Ruchowych, Berlin, Niemcy

2017 - "Wpływ DBS-STN na sen i inne zaburzenia pozaruchowe w chorobie Parkinsona" – prezentacja ustna, XXIII Kongres Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, Gdańsk

2018 - "Wpływ DBS na zaburzenia pozaruchowe w chorobie Parkinsona" – prezentacja ustna, III Kongres Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych, Katowice

2018 – „Wpływ DBS na zaburzenia snu” – wykład plenarny, V Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Neurodegeneracje, Wrocław

- 2019 – „Rola suplementacji żywieniowej w chorobach neurodegeneracyjnych” – wykład plenarny, Postępy neurologii i neurofizjologii klinicznej, Polanica
- 2019 - „Wprowadzenie do leczenia suplementacyjnego w chorobach neurodegeneracyjnych” – wykład plenarny, VI Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Neurodegeneracje, Warszawa
- 2020 – „Fakty i mity o toksynie botulinowej” – wykład plenarny, Repetytorium z Neurologii, Gdańsk
- 2020 – “The impact of DBS-STN on restless legs syndrome (RLS) and periodic limb movements of sleep (PLMS): clinical and polysomnography (PSG) study” – prezentacja ustna, Szósty Kongres Europejskiej Akademii Neurologii, on-line
- 2020 – „Terapie zaawansowane: DBS” – wykład plenarny, Konferencja Edukacyjna PTChPiIZR i Sekcji Schorzeń Pozapiramidowych PTN, Warszawa
- 2022 – “L-Dopa responsiveness in Perry syndrome (parkinsonism, depression, weight loss, hypoventilation)” – plakat, XXVII Światowy Kongres Choroby Parkinsona i Schorzeń Pokrewnych, Praga, Czechy
- 2021 – „Chory po operacji głębokiej stymulacji mózgu” – wykład plenarny, VI Konferencja Neurologia - problemy interdyscyplinarne, on-line
- 2021 – „Głęboka stymulacja mózgu najważniejsze zagadnienia w praktyce klinicznej” – wykład plenarny, Wiosenna Szkoła Młodych Neurologów, on-online
- 2021 – „Głęboka stymulacja mózgu (DBS)” – wykład plenarny, Szkolenie dla lekarzy ośrodków przygotowujących się do prowadzenia terapii infuzyjnych, on-line
- 2021 – „DBS, duodopa, apomorfina – wpływ na zaburzenia ruchowe i pozaruchowe” – wykład plenarny, VIII Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Neurodegeneracje, on-line
- 2022 - „Leczenie toksyną botulinową spastyeczności u dzieci i dorosłych (update)” – wykład plenarny, III Gdyńskie Spotkania Neurologiczne, Gdynia

2022 – “L-Dopa responsiveness in Perry syndrome (parkinsonism, depression, weight loss, hypoventilation)” – prezentacja ustna, Mayo Clinic – Karolinska Institutet Research Meeting 2022, Klinika Mayo, Jacksonville, Stany Zjednoczone

2022 – “Perry syndrome (parkinsonism, depression, hypoventilation, weight loss)” – wykład plenarny, Neurology Grand Rounds, Klinika Mayo, Jacksonville, Stany Zjednoczone

2023 – “Perry syndrome – the genetic, clinical, and pathological characteristics of the disease” – plakat, “A large kindred with familial ALS due to the KIF5A p.Arg1007Lys mutation” – plakat, “Predictors of good and bad outcomes of hematopoietic stem cell transplantation in CSF1R-related leukoencephalopathy” – plakat, Konferencja Amerykańskiej Akademii Neurologii 2023, Boston, Stany Zjednoczone

2023 - “Parkinson’s disease genes and the role of routine clinical testing” – wykład plenarny, “Perry syndrome (parkinsonism, neuropsychiatric symptoms, weight loss, hypoventilation): large new pedigree and first study on prodromal stage of the disease ” – prezentacja ustna*, “Expanding the genetic basis of PD heterogeneity: Genome-Wide Association Study on PD subtypes” - prezentacja ustna, “Predictors of bone marrow transplant outcomes in CSF1R-related adult-onset” – plakat, “Expanding the phenotypic spectrum of CSF1R variant carriers” – plakat, XXVIII Światowy Kongres Choroby Parkinsona i Schorzeń Pokrewnych, Chicago, Stany Zjednoczone

*Za prezentację przyznano mi pierwszą nagrodę [18].

2023 – “Parkinson’s disease genes in the clinic” – wykład plenarny, Parkinson’s Disease Joint Laboratory Meeting, Klinika Mayo, Jacksonville, Stany Zjednoczone

2023 – “Genetic factors and clinical heterogeneity of Parkinson’s disease: genomewide association study on PD subtypes” – plakat, 148 Konferencja Amerykańskiego Towarzystwa Neurologicznego, Filadelfia, Stany Zjednoczone

5.4. Opracowanie recenzji grantów

- Narodowe Centrum Nauki

Pełnię funkcję recenzenta od 2022 roku. Dotychczas recenzowałem 3 wnioski o finansowanie w ramach programu OPUS.

- Health Research Board (irlandzka agencja rządowa)

Pełnię funkcję recenzenta od 2023 roku. Dotychczas recenzowałem 1 wniosek o finansowanie w ramach Applied Programme Grants (APRO) 2023

- European Leukodystrophies Association

Pełnię funkcję recenzenta od 2023 roku. Dotychczas recenzowałem 1 wniosek o finansowanie w ramach ELA 2023.

5.5. Członkostwo w komitetach redakcyjnych czasopism naukowych.

- Neurologia i Neurochirurgia Polska (IF=2.9).

Jestem członkiem Editorial Advisory Board od 2021 roku.

- Frontiers of Aging Neuroscience (IF=4.8).

Od 2022 roku pełnię funkcję Review Editor w sekcji Parkinson's Disease and Aging-related Movement Disorders.

5.6. Opracowanie recenzji artykułów naukowych

W ciągu ostatnich dwóch lat recenzowałem artykuły naukowe dla następujących czasopism międzynarodowych:

- Ageing and Neurodegenerative Diseases
- Alzheimer's & Dementia
- Annals of Clinical and Translational Neurology
- Behavioural Brain Research
- European Journal of Neurology

- Frontiers in Aging Neuroscience
- Frontiers in Neurology
- Frontiers in Public Health
- Journal of Clinical Medicine
- Neurologia i Neurochirurgia Polska
- Parkinsonism & Related Disorders
- Medicina
- Metabolic Brain Disease
- Movement Disorders Clinical Practice
- Movement Disorders
- Neurologist

6. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni, w szczególności zagranicznej

6.1. Współpraca z innymi jednostkami uczelni

1) „Biologiczne znaczenie metabolitów 17 β -estradiolu w patogenezie i progresji choroby Parkinsona i innych atypowych parkinsonizmów”

Projekt realizowany we współpracy Zakładu Pielęgniarstwa Neurologiczno-Psychiatrycznego GUMed z Katedrą i Zakładem Chemii Medycznej GUMed, Katedrą i Zakładem Chemii Farmaceutycznej GUMed, Katedrą Chemii Ogólnej i Nieorganicznej UG, oraz Oddziału Neurologicznego i Udarowego Szpitala Św. Wojciecha w Gdańsku. Czas trwania projektu: 08.09.2020-01.06.2026. Główni badacze: dr hab. Magdalena Górską-Ponikowska, prof. uczelni, prof. dr hab. Jarosław Sławek, **dr n. med. Jarosław Dulski**, mgr. farm. Paulina Przychodzeń. Celem projektu jest:

- zbadanie korelacji między poziomem 17 β -estradiolu i jego metabolitów w surowicy, moczu i ślinie, i profilami metabolomicznymi u pacjentów z chorobą Parkinsona i atypowymi parkinsonizmami, ze szczególnym uwzględnieniem ogólnego postępu choroby
- określenie markerów stresu nitro-oksydacyjnego (tlenek azotu, pochodne, anionorodnik

ponadtlenkowy, nadtlenek wodoru, białka szoku termicznego) w surowicy, moczu i ślinie, pacjentów z chorobą Parkinsona i atypowymi parkinsonizmami, i korelacja z profilami metabolomicznymi, ze szczególnym uwzględnieniem ogólnego postępu choroby

- przeprowadzenie badań porównawczych zmian w mikrobiomie skórny i jelitowym u osób chorych i zdrowych

Dotychczasowe badania przyniosły rezultaty, które stanowiły podstawę do opatentowania wynalazku „Zastosowanie nadtlenku wodoru oraz 17 β -estradiolu i jego metabolitów jako biomarkerów w sposobie diagnozowania in vitro chorób neurodegeneracyjnych”. Numer patentu: P.441360, mój wkład: 10%.

Wspólne publikacje:

- a) P. Bastian, **J. Dulski**, A. Roszmann, D. Jacewicz, A. Kuban-Jankowska, J. Sławek, M. Wozniak, M. Górska-Ponikowska, Regulation of Mitochondrial Dynamics in Parkinson's Disease-Is 2-Methoxyestradiol a Missing Piece?, *Antioxidants* (Basel). 10 (2021) 248.
- b) P. Bastian, L. Konieczna, **J. Dulski**, A. Dąca, D. Jacewicz, A. Płoska, N. Knap, J. Sławek, T. Bączek, L. Kalinowski, J. Drzeżdżon, A. Roszmann, M. Belka, M. Górska-Ponikowska, 2-Methoxyestradiol and Hydrogen Peroxide as Promising Biomarkers in Parkinson's Disease, *Mol Neurobiol* (2023).
- c) Adamski, N. Knap, C. Musiał, P. Bastian, A. Kuban-Jankowska, A. Roszmann, **J. Dulski**, A.M. Gammazza, F. Cappello, J. Sławek, M. Górska-Ponikowska. Gut microbiome - little friends of the brain - the connection between dysbiosis of gut microbiome and oxidative stress as a potential cause of Parkinson's disease. Evaluation of clinically useful biomarkers. (w recenzji)

2) Współpraca z Zakładem Medycyny Nuklearnej (prof. dr. hab. Piotr Wąż i dr. n. med. Bogna Brockhuis).

W ramach współpracy badaliśmy wpływ głębokiej stymulacji jąder niskowzgórzowych mózgu na objawy pozaruchowe w chorobie Parkinsona oraz pogłębialiśmy spektrum fenotypowe zespołu Perry'ego.

Wspólne publikacje:

- a) **J. Dulski**, M. Schinwelski, A. Konkel, K. Grabowski, W. Libionka, P. Wąż, S. E J, J. Sławek, The impact of subthalamic deep brain stimulation on polysomnographic sleep pattern in patients with Parkinson's disease - Preliminary report, *Neurol. Neurochir. Pol.* 52 (2018) 514–518.
- b) **J. Dulski**, M. Schinwelski, A. Konkel, K. Grabowski, W. Libionka, P. Wąż, E.J. Sitek, J. Sławek, The impact of subthalamic deep brain stimulation on sleep and other non-motor symptoms in Parkinson's disease, *Parkinsonism Relat. Disord.* 64 (2019) 138–144.
- c) Ł. Milanowski, E.J. Sitek, **J. Dulski**, C. Cerquera-Cleves, J.D. Gomez, B. Brockhuis, M. Schinwelski, K. Kluj-Kozłowska, O.A. Ross, J. Sławek, Z.K. Wszolek, Cognitive and behavioral profile of Perry syndrome in two families, *Parkinsonism Relat. Disord.* 77 (2020) 114–120.
- d) **J. Dulski**, P. Wąż, A. Konkel, K. Grabowski, W. Libionka, M. Schinwelski, E.J. Sitek, J. Sławek, The Impact of Subthalamic Deep Brain Stimulation on Restless Legs Syndrome in Parkinson's Disease, *Neuromodulation* 25(6) (2022) 904-910.

3) Współpraca z Kliniką Psychiatrii Dorosłych

W ramach współpracy przeprowadziliśmy badanie oceniające wpływ głębokiej stymulacji jąder niskowzgórzowych mózgu na zaburzenia snu w chorobie Parkinsona. Na podstawie badania uzyskałem tytuł doktora nauk medycznych.

Wspólne publikacje:

- a) **J. Dulski**, M. Schinwelski, A. Konkel, K. Grabowski, W. Libionka, P. Wąż, S. E J, J. Sławek, The impact of subthalamic deep brain stimulation on polysomnographic sleep pattern in patients with Parkinson's disease - Preliminary report, *Neurol. Neurochir. Pol.* 52 (2018) 514–518.
- b) **J. Dulski**, M. Schinwelski, A. Konkel, K. Grabowski, W. Libionka, P. Wąż, E.J. Sitek, J. Sławek, The impact of subthalamic deep brain stimulation on sleep and other non-motor symptoms in Parkinson's disease, *Parkinsonism Relat. Disord.* 64 (2019) 138–144.
- c) **J. Dulski**, P. Wąż, A. Konkel, K. Grabowski, W. Libionka, M. Schinwelski, E.J. Sitek, J. Sławek, The Impact of Subthalamic Deep Brain Stimulation on Restless Legs Syndrome in Parkinson's Disease, *Neuromodulation* 25(6) (2022) 904-910.

4) Współpraca z Kliniką Neurologii Rozwojowej

W ramach współpracy scharakteryzowaliśmy przypadek zespołu głuchota-dystonia leczony głęboką stymulacją gałek błędnych z najdłuższym dotychczasowo okresem obserwacji. Ponadto w ramach współpracy opublikowaliśmy pracę na temat fałszywie ujemnych wyników badań genetycznych w diagnostyce choroby Huntingtona.

Wspólne publikacje:

- a) **J. Dulski**, M. Schinwelski, T. Mandat, K. Pienczk-Ręclawowicz, J. Sławek, Long-Term Follow-Up with Video of a Patient with Deafness-Dystonia Syndrome Treated with DBS-GPi, *SFN.* 94 (2016) 123–125.
- b) **J. Dulski**, A. Sulek, M. Krygier, W. Radziwonik, J. Sławek, False-negative tests in Huntington's disease: A new variant within primer hybridization site, *Eur J Neurol.* 28 (2021) 2103–2105.

6.2. Udział w badaniach wielośrodkowych i projektach międzynarodowych

1) Badania nad podłożem genetycznym, obrazem fenotypowym oraz możliwościami terapii w zespole Perry'ego (opisane w pkt. 4.1-4.3)

Projekt realizowałem we współpracy wielośrodkowej, z jednostkami krajowymi (Warszawski Uniwersytet Medyczny, Uniwersytet Medyczny w Łodzi) oraz zagranicznymi (Instytut Badań nad Mózgiem na Uniwersytecie Niigata, w Niigata w Japonii, Klinika Genetyczna NZ Ltd. w Christchurch w Nowej Zelandii, Klinika Mayo w Jacksonville w Stanach Zjednoczonych, Kolumbijska Klinika Uniwersytecka w Bogocie w Kolumbii, Papieski Uniwersytet Ksaweriański w Bogocie w Kolumbii, Uniwersytet Johna Hopkinsa w Baltimore w Stanach Zjednoczonych).

2) Badania nad podłożem genetycznym, obrazem fenotypowym oraz możliwościami terapii w leukoencefalopatii o początku w wieku dorosłym ze sferoidami aksonalnymi i pigmentacją gleju (ang. adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia, ALSP) (opisane w pkt. 4.1-4.3)

Projekt realizowałem we współpracy wielośrodkowej, z jednostkami krajowymi (Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, Warszawski Uniwersytet Medyczny) oraz jednostkami zagranicznymi (Klinika Mayo w Jacksonville w Stanach Zjednoczonych, Kolegium Medyczne im. Alberta Einsteina w Nowym Jorku w Stanach Zjednoczonych, Papieski Uniwersytet Katolicki w Kurytybie w Brazylii, Szpital Dziecięcy Małego Księcia w Kurytybie w Brazylii, Uniwersytet Kalifornii w San Francisco w Stanach Zjednoczonych, Uniwersytet Minnesoty w Minneapolis w Stanach Zjednoczonych).

3) Badania nad poszerzeniem charakterystyki klinicznej neuroakantocytozy

Projekt realizowano we współpracy wielośrodkowej, z jednostkami krajowymi (Śląski Uniwersytet Medyczny, Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku) oraz jednostkami zagranicznymi (Instytut Transfuzjologii i Międzynarodowe Laboratorium Referencyjne Grupy Krwi w Bristolu w Wielkiej Brytanii, Klinika Mayo w Jacksonville w Stanach Zjednoczonych, Pierwszy Wydział Lekarski i Główny Szpital

Uniwersytecki w Pradze w Czechach, Szpital Centralny w Växjö w Szwecji, Uniwersytet Skåne w Lund w Szwecji).

Wyniki projektu prezentowałem na konferencjach krajowych i zagranicznych (m.in. w 2014 roku na Osiemnastym Międzynarodowym Kongresie Choroby Parkinsona i Zaburzeń Ruchowych, Sztokholm, Szwecja). Rezultaty badania zostały podsumowane w publikacji:

J. Dulski, W. Sołtan, M. Schinwelski, M. Rudzińska, M. Wójcik-Pędziwiatr, L. Wictor, F. Schön, A. Puschmann, J. Klempíř, L. Tilley, J. Roth, P. Tacik, S. Fujioka, W. Drozdowski, E.J. Sitek, Z. Wszolek, J. Sławek, Clinical variability of neuroacanthocytosis syndromes— a series of six patients with long follow-up, *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 147 (2016) 78–83.

4) Badania nad genetyką choroby Parkinsona (opisane w pkt 5.1.1).

Projekt realizowano we współpracy wielośrodkowej, z jednostkami krajowymi (m.in. Instytut Matki i Dziecka, Warszawski Uniwersytet Medyczny) oraz jednostkami zagranicznymi (m.in. Klinika Mayo w Jacksonville w Stanach Zjednoczonych, Klinika Mayo w Rochester w Stanach Zjednoczonych, Narodowy Instytut Zdrowia w Bethesda w Stanach Zjednoczonych).

5) Badania nad ataksjami dziedzicznymi (opisane w pkt 5.1.2)

Projekt realizowano we współpracy wielośrodkowej, z jednostkami krajowymi (Instytut Psychiatrii i Neurologii, Uczelnia Łazarskiego) oraz jednostkami zagranicznymi (Autonomiczny Uniwersytet Meksyku, Klinika Mayo w Jacksonville w Stanach Zjednoczonych).

6) Badanie wybranych zagadnień z zakresu etiopatogenezy i postępowania klinicznego w chorobie Parkinsona (opisane w pkt 5.1.3)

Projekt realizowano we współpracy wielośrodkowej z jednostkami krajowymi m.in. Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, Instytutem Psychiatrii i Neurologii, Krakowską Akademią im Andrzeja Frycza Modrzewskiego, Narodowym Instytutem Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowym Instytutem Badawczym,

Śląskim Uniwersytetem Medycznym, Warszawskim Uniwersytetem Medycznym, Uniwersytetem Medycznym w Łodzi i Uniwersytetem Medycznym we Wrocławiu.

7) Badania nad fałszywie ujemnymi wynikami testów genetycznych w chorobie Huntingtona (opisane w pkt 5.1.4).

Projekt realizowano we współpracy z Instytutem Psychiatrii i Neurologii.

8) Udział w badaniach klinicznych nad chorobą Parkinsona i innymi chorobami neurodegeneracyjnymi:

- Główny badacz (Principal Investigator): PROGRESS (2021-2022), VERCISE DBS Registry (2021-2022)
- Badacz (subinvestigator): CVT-301-005 (2015-2017), CVT – 301-004 (2016-2017), PROGRESS (2018-2021), VERCISE DBS Registry (2018-2021), GDNF Gene Therapy for Multiple System Atrophy (2020-), BN42358/PADOVA (2021-)

6.3. Wpływ działalności naukowej na funkcjonowanie społeczeństwa i gospodarki

W toku mojej działalności naukowej przeprowadziłem szereg badań, z których wyniki i wnioski były publikowane w prestiżowych periodykach. Zainteresowanie moimi badaniami i mój wpływ jest odzwierciedlony przez szybko rosnącą liczbę cytowań – na dzień 12 września 2023, moje prace były łącznie cytowane 143 razy, z czego ponad połowa cytowań pochodziła z ostatnich dwóch lat (2022 rok: n=43, 2023 rok: n=39). Ponadto jestem regularnie zapraszany do recenzowania artykułów naukowych, oraz od 2022 roku również do ewaluacji grantów krajowych i zagranicznych.

Jednymi z głównych założeń przyjętego w 2021 roku przez Rząd RP Planu dla Chorób Rzadkich jest poprawa jakości opieki medycznej oraz poszerzenie wiedzy o chorobach rzadkich. Prowadzone przeze mnie badania nad poszerzeniem spektrum genotypowego i fenotypowego oraz poprawy leczenia w zespole Perry’ego i leukoencefalopatii o początku w wieku dorosłym ze sferoidami aksonalnymi i pigmentacją gleju odpowiadają na potrzeby zdrowotne rosnącej populacji polskich pacjentów z chorobami rzadkimi. Przedmiotem moich badań były również markery genetyczne i pozostałe biologiczne związane z chorobą Parkinsona i innymi chorobami neurodegeneracyjnymi. Identyfikacja biomarkerów związanych z poszczególnymi chorobami neurodegeneracyjnymi, ich różnymi fenotypami i przebiegiem choroby, jak i ogólnie rokowaniem, wpłynie na zwiększenie

możliwości diagnostycznych, prognostycznych (również na etapie bezobjawowym) i poprawi skuteczność leczenia m.in. poprzez optymalizację kwalifikacji do konkretnych terapii (medycyna zindywidualizowana). Dostępność biomarkerów, które umożliwiają obiektywną ocenę progresji choroby, zachęci także koncerny farmaceutyczne do prowadzenia badań klinicznych i w dłuższej perspektywie przyczyni się do nowych opcji terapeutycznych w tych chorobach. Jednym z najbardziej obiecujących biomarkerów jest 17β -estradiol i jego metabolity, który już został opatentowany do diagnostyki chorób neurodegeneracyjnych in vitro (nr P.441360, mój wkład: 10%).

Wielokrotnie prowadziłem warszaty, ćwiczenia i wykłady dla lekarzy praktyków prezentujące najważniejsze praktyczne implikacje z moich badań oraz metody poprawy diagnostyki i leczenia w codziennej pracy klinicznej. Skrócenie ścieżki diagnostycznej i szybkie wdrożenie leczenia poprawia rokowanie oraz zmniejsza koszty ochrony zdrowia. Poprawa jakości leczenia np. głęboką stymulacją mózgu w chorobie Parkinsona umożliwia często pacjentom powrót do wcześniej zaprzestanej działalności zawodowej. Główną przyczyną niepowodzeń w leczeniu głęboką stymulacją mózgu jest nieodpowiednia kwalifikacja. Z tego względu, od wielu lat wraz z prof. dr. hab. Jarosławem Sławkiem i prof. dr. hab. Emilią Sitek, zarówno w szkoleniach jak i publikacjach krajowych i międzynarodowych, podkreślamy konieczność kwalifikacji pacjentów do leczenia głęboką stymulacją mózgu przez zespół wielodyscyplinarny (m.in. neurolog, neurochirurg, neuropsycholog i radiolog). Obecnie w Ministerstwie Zdrowia jest opracowywany program dla leczenia głęboką stymulacją mózgu, który uwzględni nasze postulaty, z korzyścią zarówno dla pacjentów jak i budżetu państwa (zmniejszenie liczby nieprawidłowych kwalifikacji i tym samym niepowodzeń w leczeniu oraz związanych z nimi kosztów).

7. Osiągnięcia dydaktyczne, organizacyjne oraz promujące naukę

7.1. Zajęcia dydaktyczne na uczelni

Od 2018 roku prowadzę zajęcia ze studentami Wydziału Nauk o Zdrowiu z Instytutem Medycyny Morskiej i Tropikalnej na kierunkach pielęgniarstwo, położnictwo i psychologia zdrowia.

Dotychczas byłem promotorem dwóch prac magisterskich na Wydziale Nauk o Zdrowiu na kierunku Pielęgniarstwo i Fizjoterapia.

7.2. Kształcenie podyplomowe

Od 2014 regularnie prowadziłem szkolenia i warsztaty dla lekarzy, regionalne oraz w ramach konferencji ogólnopolskich m.in.:

- Kurs Spastyczność po udarze mózgu- terapia toksyna botulinową, który odbył się w Gdańsku w 2021 roku
- Cyklicznych stacjonarnych warsztatów dla lekarzy z leczenia spastyczności poudarowej kończyny górnej i dolnej toksyną botulinową pod kontrolą USG, które odbywały się w Gdańsku w 2021 roku
- Szkoleń (wykłady i ćwiczenia) dla lekarzy z zakresu leczenia toksyną botulinową dystonii i spastyczności poudarowej w latach 2014-2022 m.in. w trakcie Konferencji Edukacyjnej PTChPiIZR i Sekcji Schorzeń Pozapiramidowych PTN w 2020 roku, oraz w trakcie międzynarodowego szkolenia „Treatment of cervical dystonia and blepharospasm”, które odbyło się w Poznaniu w 2021 roku
- Szkoleń (wykłady i ćwiczenia) dla lekarzy z zakresu leczenia głęboką stymulacją mózgu choroby Parkinsona i dystonii w latach 2014-2022

Prowadziłem również wykłady w tej tematyce m.in. na:

- Konferencji Neurodegeneracje (od 2018 roku)
- Repetytorium z Neurologii (od 2020 roku)
- Wiosennej Szkole Młodych Neurologów (od 2021 roku)
- Szkoleniu dla lekarzy ośrodków przygotowujących się do prowadzenia terapii infuzyjnych oraz DBS w chorobie Parkinsona (2021 rok)
- Spastyczność UPDATE (od 2022 roku)
- Akademii Młodego Parkinsologa (2023 rok)

7.3. Osiągnięcia organizacyjne

Od 2014 roku uczestniczyłem w organizacji konferencji, szkoleń i warsztatów ogólnopolskich i regionalnych m.in.:

- XXIII Zjazdu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, który odbył się w Gdańsku w 2017 roku (pełnione funkcje: przygotowywanie oraz opieka nad warsztatami)
- Edycji II-V Konferencji Naukowo-Szkoleniowej Toksyna Botulinowa w Praktyce Neurologicznej, w latach 2014-2020 (pełnione funkcje: przygotowywanie oraz opieka nad warsztatami)
- Kurs Spastyczność po udarze mózgu- terapia toksyna botulinową, który odbył się w Gdańsku w 2021 roku (pełnione funkcje: przygotowywanie, opieka oraz prowadzenie warsztatów)
- Cyklicznych stacjonarnych warsztatów dla lekarzy z leczenia spastyczności poudarowej kończyny górnej i dolnej toksyną botulinową pod kontrolą USG, które odbywały się w Gdańsku w 2021 roku (pełnione funkcje: przygotowywanie, opieka oraz prowadzenie warsztatów)
- Szkoleń (wykłady i ćwiczenia) dla lekarzy z zakresu leczenia toksyną botulinową dystonii i spastyczności poudarowej w latach 2014-2022 m.in. w trakcie Konferencji Edukacyjnej PTChPiIZR i Sekcji Schorzeń Pozapiramidowych PTN w 2020 roku, oraz w trakcie międzynarodowego szkolenia „Treatment of cervical dystonia and blepharospasm”, które odbyło się w Poznaniu w 2021 roku (przygotowywanie oraz prowadzenie warsztatów)
- Szkoleń (wykłady i ćwiczenia) dla lekarzy z zakresu leczenia głęboką stymulacją mózgu choroby Parkinsona i dystonii w latach 2014-2022

7.4. Popularyzacja nauki

- Wystąpienia na regionalnych spotkaniach członków oddziałów PTN Gdańsko-Elbląskiego i Słupskiego
- Udział w projekcie „Gdansk the city of young scientists”, nagranie pt. “Genetic and clinical characteristics of parkinsonism and other neurogenerative diseases”
<https://youngscientists.mug.edu.pl/genetic-therapy/>
- Jestem pierwszym autorem pierwszego opracowania na temat zespołu Perry’ego w języku polskim: „Zespół Perry’ego (atypowy parkinsonizm połączony z utratą wagi, depresją i zaburzeniami oddechowymi)”, Polski Przegląd Neurologiczny 18(2) (2022) 85-94.

- Jestem pierwszym autorem rozdziału „Genetic parkinsonisms” w książce “International Association of Parkinsonism and Related Disorders textbook of movement disorders” pod redakcją Erika Wolters’a , Christiana Baumann’a i Daniela Truong’a (wyd. 2 – w druku).
- Jestem autorem rozdziału „Powikłania po zabiegach DBS i jak sobie z nimi radzić?” w książce „Mam chorobę Parkinsona Poradnik dla chorych i ich rodzin”, pod redakcją prof. dr hab. Jarosława Sławka (wyd. 2 – w druku)
- Jestem współautorem rozdziałów „Pacjent z encefalopatią Wernickego w oddziale ratunkowym”, „Pacjent z chorobą Parkinsona w oddziale ratunkowym”, „Pacjent z otępieniem w oddziale ratunkowym” w książce „Medycyna ratunkowa” pod red. prof. dr hab. Mariusza Siemińskiego (w druku)

8. Członkostwo w międzynarodowych i krajowych organizacjach oraz towarzystwach naukowych

Jestem sekretarzem Oddziału Gdańsko-Elbląskiego Polskiego Towarzystwa Neurologicznego i delegatem na walne zebranie Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. Ponadto jestem aktywnym członkiem:

- Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych
- Sekcji Schorzeń Pozapiramidowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego
- International Association of Parkinsonism and Related Disorders

9. Nagrody i stypendia

9.1. Wybrane nagrody:

- 2016 – Nagroda Polskiego Towarzystwa Neurologicznego za zajęcie pierwszego miejsca w “Interaktywnym teście z neurologii” podczas V Ogólnopolskiej Konferencji Naukowo-Szkoleniowej Polskiego Towarzystwa Neurologicznego w Mikołajkach
- 2018 – Nagroda Naukowa Zespołowa I stopnia Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

- 2020 – Nagroda Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego za wyróżnioną rozprawę doktorską
- 2021 – Trzy Nagrody Specjalne Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego za publikacje
- 2021 - Nagroda Naukowa im. J. Babińskiego od Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Neurologicznego za najlepszą pracę oryginalną opublikowaną w latach 2017-2021
- 2023 – Pierwsza nagroda za prezentację ustną na XXVIII Światowym Kongresie Choroby Parkinsona i Schorzeń Pokrewnych w Chicago w Stanach Zjednoczonych.

9.2. Wybrane stypendia:

- 2006-2011 - Stypendium naukowe od Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
- 2017 - Stypendium Europejskiej Akademii Neurologii na 6-tygodniowy staż kliniczny w Klinice Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Innsbrucku w Austrii
- 2018-2019 – Stypendium firmy Medtronic „Young Neurologists’ Training program”
- 2022 – stypendium od Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Neurologicznego na staż w Klinice Mayo w Jacksonville na Florydzie w Stanach Zjednoczonych
- 2022 – stypendium „Research Travel Grants” w ramach programu Inicjatywa Doskonałości – Uczelnia Badawcza na staż w Klinice Mayo w Jacksonville na Florydzie w Stanach Zjednoczonych

10. Analiza bibliometryczna (na podstawie danych z Biblioteki GUMed):

10.1 Impact Factor:

10.1.1 Prace wchodzące w skład osiągnięcia habilitacyjnego:

1. Liczba prac: 11
2. Sumaryczny IF publikacji = 51.279
3. Sumaryczna wartość punktów MEiN = 920

10.1.2 Prace przed doktoratem:

1. Liczba prac: 7
2. Sumaryczny IF publikacji = 10.608

3. Sumaryczna wartość punktów MEiN = 196

10.1.3. Prace po doktoracie (z wyłączeniem tych wchodzących w cykl habilitacyjny):

1. Liczba prac: 32
2. Sumaryczny IF publikacji = 112.388
3. Sumaryczna wartość punktów MEiN = 3260

10.1.2 Liczba cytowań publikacji wnioskodawcy, z oddzielnym uwzględnieniem autocytowań (dane ze strony Scopus na dzień 12.09.2023 r.):

1. Liczba cytowań: 143
2. Liczba cytowań bez autocytowań: 108

10.1.3 Indeks Hirscha (dane ze strony Scopus na dzień 12.09.2023 r.): 7

11. Bibliografia.

- [1] M. Mancuso, H. Graessner, M. de Visser, A. Arsovska, and K. Bhatia, Key priorities in rare neurological diseases: A statement from the Coordinating Panel on Rare Neurological Diseases of the European Academy of Neurology. *Eur J Neurol* 30 (2023) 1553-1554.
- [2] D. Waligórska, Dominika Waligórska, Ministerstwo Zdrowia, 2017.
- [3] H.A. Jinnah, A. Albanese, K.P. Bhatia, F. Cardoso, G. Da Prat, T.J. de Koning, A.J. Espay, V. Fung, P.J. Garcia-Ruiz, O. Gershanik, J. Jankovic, R. Kaji, K. Kotschet, C. Marras, J.M. Miyasaki, F. Morgante, A. Munchau, P.K. Pal, M.C. Rodriguez Oroz, M. Rodríguez-Violante, L. Schöls, M. Stamelou, M. Tijssen, C. Uribe Roca, A. de la Cerda, and E.M. Gatto, Treatable inherited rare movement disorders. *Mov Disord* 33 (2018) 21-35.
- [4] K.J. Lee, CDER Continues to Advance Rare Disease Drug Development with New Efforts, Including the Accelerating Rare Disease Cures (ARC) Program, Food and Drug Administration, 2023.
- [5] S.F. Han, SJ, Atypical Parkinsonian Syndromes. *Practical Neurology* (2022) 44-48.
- [6] A.B. Deuschländer, O.A. Ross, D.W. Dickson, and Z.K. Wszolek, Atypical parkinsonian syndromes: a general neurologist's perspective. *European Journal of Neurology* 25 (2018) 41-58.
- [7] T. Konno, O.A. Ross, H.A.G. Teive, J. Sławek, D.W. Dickson, and Z.K. Wszolek, DCTN1-related neurodegeneration: Perry syndrome and beyond. *Parkinsonism Relat Disord* 41 (2017) 14-24.
- [8] M.J. Farrer, M.M. Hulihan, J.M. Kachergus, J.C. Dächsel, A.J. Stoessl, L.L. Grantier, S. Calne, D.B. Calne, B. Lechevalier, F. Chapon, Y. Tsuboi, T. Yamada, L. Gutmann, B. Elibol, K.P. Bhatia, C.

- Wider, C. Vilariño-Güell, O.A. Ross, L.A. Brown, M. Castanedes-Casey, D.W. Dickson, and Z.K. Wszolek, DCTN1 mutations in Perry syndrome. *Nat Genet* 41 (2009) 163-5.
- [9] T. Mishima, S. Koga, W.L. Lin, K. Kasanuki, M. Castanedes-Casey, Z.K. Wszolek, S.J. Oh, Y. Tsuboi, and D.W. Dickson, Perry Syndrome: A Distinctive Type of TDP-43 Proteinopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 76 (2017) 676-682.
- [10] Y. Tsuboi, T. Mishima, and S. Fujioka, Perry Disease: Concept of a New Disease and Clinical Diagnostic Criteria. *J Mov Disord* 14 (2021) 1-9.
- [11] T. Konno, K. Kasanuki, T. Ikeuchi, D.W. Dickson, and Z.K. Wszolek, CSF1R-related leukoencephalopathy: A major player in primary microgliopathies. *Neurology* 91 (2018) 1092-1104.
- [12] S. Papapetropoulos, A. Pontius, E. Finger, V. Karrenbauer, D.S. Lynch, M. Brennan, S. Zappia, W. Koehler, L. Schoels, S.N. Hayer, T. Konno, T. Ikeuchi, T. Lund, J. Orthmann-Murphy, F. Eichler, and Z.K. Wszolek, Adult-Onset Leukoencephalopathy With Axonal Spheroids and Pigmented Glia: Review of Clinical Manifestations as Foundations for Therapeutic Development. *Front Neurol* 12 (2021) 788168.
- [13] V. Chitu, F. Biundo, and E.R. Stanley, Colony stimulating factors in the nervous system. *Semin Immunol* 54 (2021) 101511.
- [14] L. Guo, D.R. Bertola, A. Takanohashi, A. Saito, Y. Segawa, T. Yokota, S. Ishibashi, Y. Nishida, G.L. Yamamoto, J. Franco, R.S. Honjo, C.A. Kim, C.M. Musso, M. Timmons, A. Pizzino, R.J. Taft, B. Lajoie, M.A. Knight, K.H. Fischbeck, A.B. Singleton, C.R. Ferreira, Z. Wang, L. Yan, J.Y. Garbern, P.O. Simsek-Kiper, H. Ohashi, P.G. Robey, A. Boyde, N. Matsumoto, N. Miyake, J. Spranger, R. Schiffmann, A. Vanderver, G. Nishimura, M. Passos-Bueno, C. Simons, K. Ishikawa, and S. Ikegawa, Bi-allelic CSF1R Mutations Cause Skeletal Dysplasia of Dysosteosclerosis-Pyle Disease Spectrum and Degenerative Encephalopathy with Brain Malformation. *Am J Hum Genet* 104 (2019) 925-935.
- [15] T.L. Perry, P.J. Bratty, S. Hansen, J. Kennedy, N. Urquhart, and C.L. Dolman, Hereditary mental depression and Parkinsonism with taurine deficiency. *Arch Neurol* 32 (1975) 108-13.
- [16] T. Mishima, S. Fujioka, H. Tomiyama, I. Yabe, R. Kurisaki, N. Fujii, R. Neshige, O.A. Ross, M.J. Farrer, D.W. Dickson, Z.K. Wszolek, N. Hattori, and Y. Tsuboi, Establishing diagnostic criteria for Perry syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 89 (2018) 482-487.
- [17] C. Wider, D.W. Dickson, A.J. Stoessl, Y. Tsuboi, F. Chapon, L. Gutmann, B. Lechevalier, D.B. Calne, D.A. Personett, M. Hulihan, J. Kachergus, R. Rademakers, M.C. Baker, L.L. Grantier, O.K. Sujith, L. Brown, S. Calne, M.J. Farrer, and Z.K. Wszolek, Pallidonigral TDP-43 pathology in Perry syndrome. *Parkinsonism Relat Disord* 15 (2009) 281-6.
- [18] M. Omilian-Mucharska, Dr Jarosław Dulski nagrodzony na konferencji dotyczącej choroby Parkinsona. *Gazeta GUMed* 6 (2023) 11.
- [19] S. Ohshima, Y. Tsuboi, A. Yamamoto, M. Kawakami, M.J. Farrer, J. Kira, and H. Shii, Autonomic failures in Perry syndrome with DCTN1 mutation. *Parkinsonism Relat Disord* 16 (2010) 612-4.
- [20] L.N.R. Van Bogaert, Le type tardif de la leucodystrophie progressive familiale. *Rev Neurol*. 65 (1936) 21-45.
- [21] R. Axelsson, M. Røyttä, P. Sourander, H.O. Akesson, and O. Andersen, Hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 314 (1984) 1-65.
- [22] J.D. Marotti, S. Tobias, J.D. Fratkin, J.M. Powers, and C.H. Rhodes, Adult onset leukodystrophy with neuroaxonal spheroids and pigmented glia: report of a family, historical perspective, and review of the literature. *Acta Neuropathol* 107 (2004) 481-8.
- [23] P.W. Tipton, D. Kenney-Jung, B.K. Rush, E.H. Middlebrooks, D. Nascene, B. Singh, S. Holtan, E. Ayala, D.F. Broderick, T. Lund, and Z.K. Wszolek, Treatment of CSF1R-Related Leukoencephalopathy: Breaking New Ground. *Mov Disord* 36 (2021) 2901-2909.

Oświadczam, że nie ubiegałem się wcześniej o nadanie stopnia doktora habilitowanego.