



**Instytut Matki i Dziecka
Zakład Genetyki Medycznej**

Dr n. biol. Dorota Hoffman – Zacharska

Autoreferat

Tytuł osiągnięcia naukowego:

Identyfikacja i charakterystyka podłoża molekularnego chorób neurogenetycznych jako klucz do zrozumienia ich patogenezy i zmienności fenotypowej.

(wersja w języku polskim)

Spis treści

Posiadane dyplomy, stopnie naukowe

Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu

Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (DZ.U. nr 65, poz. 595 ze zm).

Osiągnięcia naukowo-badawcze i aktywność naukowa habilitanta (wg #3 rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 1 września 2011)

Osiągnięcia naukowo-badawcze i aktywność naukowa habilitanta (wg #4 rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 1 września 2011)



1. **Imię Nazwisko:** Dorota Hoffman-Zacharska

2. **Posiadane dyplomy, stopnie naukowe – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej**

1997 – stopień doktora nauk biologicznych w zakresie genetyki, nadany uchwałą Rady Wydziału Biologii Uniwersytetu Warszawskiego z dn. 17.02.1997.

Tytuł rozprawy doktorskiej „*Zastosowanie badań polimorfizmu fragmentów restrykcyjnych DNA w taksonomii molekularnej rodzaju *Aspergillus*.*”

Promotorem w przewodzie doktorskim był prof.dr hab. Piotr Stępień (Wydział Biologii UW), recenzenci prof. dr hab Magdalena Fikus (Instytut Biochemii i Biofizyki PAN) oraz prof. dr hab. Andrzej Batko (Wydział Biologii UW).

1986 – tytuł magistra biologii, po odbyciu wyższych studiów magisterskich – dziennych w zakresie biologii ze specjalnością mikrobiologia, Zakład Genetyki Instytutu Botaniki, Wydział Biologii Uniwersytetu Warszawskiego

Tytuł pracy magisterskiej „*Opracowanie metody izolacji, analiza restrykcyjna, klonowanie mitochondrialnego DNA *Pachysolen tannophilus*.*”

Praca wykonana pod kierownictwem prof.dr. hab. Piotra Węgleńskiego, opiekun naukowy dr Ryszard Maleszka (Wydział Biologii UW), recenzent prof.dr hab. Andrzej Paszewski (Zakład Genetyki, IBB PAN)

Dyplomy, świadectwa

2012 – świadectwo Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego i Université Paris-Est Marne-la-Vallee ukończenia studiów podyplomowych w zakresie *Etyki praktyki lekarskiej i opieki medycznej*. Temat pracy dyplomowej „*Pacjent rozszerzony – chory i jego rodzina; konflikty interesów w kontekście badań genetycznych.*”

2007 - dyplom Akademii Medycznej w Warszawie (14/2007) uzyskania tytułu specjalisty w dziedzinie *Laboratoryjnej genetyki medycznej*.

2003 – uprawnienia do wykonywania zawodu diagnosty laboratoryjnego, przyznane przez Krajową Radę Diagnostów Laboratoryjnych przy Krajowej Izbie Diagnostów Laboratoryjnych

3. **Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych**

2006 – obecnie Instytut Genetyki i Biotechnologii, Wydział Biologii, Uniwersytet Warszawski, adiunkt (0.5 etatu)

2003 – obecnie Zakład Genetyki Medycznej, Instytut Matki i Dziecka w Warszawie, adiunkt, kierownik Pracowni Neurogenetyki

1994 - 2002 Zakład Genetyki, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, asystent, od 03.1997 adiunkt, w okresie 2001-2002 kierownik Pracowni Analizy DNA

1992 - 1994 Zakład Genetyki, Wydział Biologii, Uniwersytet Warszawski asystent

1986 - 1992 Ośrodek Badawczo- Rozwojowy Biotechnologii; Warszawa, biolog (pracownik naukowy)

4. **Wskazanie osiągnięcia* wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (DZ.U. nr 65, poz. 595 ze zm).**

*w przypadku, gdy osiągnięciem tym jest praca/prace wspólne, należy przedstawić oświadczenia wszystkich jej współautorów, określając indywidualny wkład każdego z nich w jej powstanie

A) Tytuł osiągnięcia naukowego:

Identyfikacja i charakterystyka podłoża molekularnego chorób neurogenetycznych jako klucz do zrozumienia ich patogenezy i zmienności fenotypowej.

B) Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego:

Prace oryginalne:

1. Sułek A., **Hoffman-Zacharska D.**, Zdzienicka E., Zaremba J. (2003) SCA8 repeats expansion coexists with SCA1 – not only with SCA6. *American Journal of Human Genetics*; 73(4):972-974
IF=11.602 [MNISW 24], indeks cytowań: 23, udział 40%
Wkład habilitanta: wykonanie badań molekularnych genu SCN1A, analiza mutacji, współudział w redagowaniu manuskryptu
 2. Sułek A., **Hoffman-Zacharska D.**, Bednarska-Makaruk M., Szirkowiec W., Zaremba J. (2004) Polymorphism of trinucleotide repeats in non-translated regions of SCA8 and SCA12 loci – characterization of the Polish healthy group. *Journal Applied Genetics*; 45/1:101-107
[MNISW 10], indeks cytowań: 9, udział 40%
Wkład habilitanta: wykonanie badań molekularnych, analiza mutacji, współudział w redagowaniu manuskryptu
 3. Wojaczyńska–Stanek K., Adamek D., Marszał E., **Hoffman-Zacharska D.** (2006) Huntington's disease at 9 year-old boy. Clinical course and neuropathological examination. *J Child Neurol*; 21(12):1068-73
IF=1.350 [MNISW 20], indeks cytowań: 8, udział 40%
Wkład habilitanta: wykonanie badań molekularnych, współudział w redagowaniu manuskryptu
 4. Koziorowski D., **Hoffman-Zacharska D.**, Sławek J., Szirkowiec W., Janik P., Bal J., Friedman A. (2010) Low frequency of the *PARK2* gene mutations in Polish patients with the early-onset form of Parkinson Disease. *Parkinsonism and Related Disorders*; 16(2): 136-8
IF=3.245 [MNISW 27], indeks cytowań: 12, udział 40%
Wkład habilitanta: koncepcja, współudział w wykonaniu badań molekularnych (analiza mutacji w genie *PARK2*) współudział w redagowaniu manuskryptu
 5. Koziorowski D., **Hoffman-Zacharska D.**, Sławek J., Jamrozik Z., Janik P., Potulska-Chromik A., Roszmann A., Tataj R., Bal J., Friedman A (2013) Częstość występowania mutacji w genach *PARK2*, *PINK1*, *PARK7* w grupie polskich pacjentów z chorobą Parkinsona o wczesnym początku. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*; 47(4):319-324.
IF=0.537 [MNISW 15], indeks cytowań: 4, udział 40%
Wkład habilitanta: koncepcja, charakterystyka molekularna pacjentów (wykonanie badań molekularnych i analiza wyników), współudział w redagowaniu manuskryptu
-

-
6. **Hoffman-Zacharska D**, Koziorowski D, Ross OA, Milewski M, Poznański J, Jurek M, Wszolek ZK, Soto-Ortolaza A, Sławek J, Janik P, Jamrozik Z, Potulska-Chromik A, Jasińska-Myga B, Opala G, Krygowska-Wajs A, Czyżewski K, Dickson DW, Bal J, Friedman A (2013) Novel A18T and A29S substitutions in α -synuclein may be associated with sporadic Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 19(11):1057-60
IF=4.126 [MNISW 35], indeks cytowań: 9, udział 40%
Wkład habilitanta: koncepcja, wykonanie badań molekularnych, analiza wyników badań molekularnych, opracowanie i przygotowanie manuskryptu
 7. **Hoffman-Zacharska D**, Kmiec T, Poznański J, Jurek M, Bal J. (2013) Mutations in the *PLP1* gene residue p.Gly198 as the molecular basis of Pelizaeus-Merzbacher phenotype. *Brain Dev.*;35(9):877- 880
IF=1.542 [MNSW 20], indeks cytowań: 1, udział 70%
Wkład habilitanta: koncepcja, wykonanie badań molekularnych, analiza wyników badań molekularnych, przygotowanie manuskryptu
 8. **Hoffman-Zacharska D**, Mierzewska H, Szczepanik E, Poznański J, Mazurczak T, Jakubiuk-Tomaszuk A, Mądry J, Kierdaszuk A, Bal J (2013) The spectrum of *PLP1* gene mutations in patients with classical form of Pelizaeus-Merzbacher disease. *Medycyna Wieku Rozwojowego* 17(4): 293-300
[MNISW 7], indeks cytowań: 1, udział 60%
Wkład habilitanta: koncepcja, badania molekularne, zestawienie danych klinicznych i molekularnych, redakcja manuskryptu
 9. Charzewska A, Rzońca S, Janeczko M, Nawara M, Smyk M, Bal J, **Hoffman-Zacharska D** (2015) A duplication of the whole *KIAA2022* gene validates the gene role in the pathogenesis of intellectual disability and autism. *Clinical Genetics*; 88(3): 297-299
IF= 3.931 [MNSW 30], indeks cytowań: 0, udział 20%
Wkład habilitanta: koncepcja, analiza wyników badań molekularnych, współudział w redagowaniu manuskryptu
 10. **Hoffman-Zacharska D**, Szczepanik E., Terczyńska I., Goszczanska-Ciuchta A., Zalewska-Miszkurka Z., Tataj R., Bal J. (2015) From focal epilepsy to Dravet syndrome - heterogeneity of the phenotype due to *SCN1A* mutations of the p.Arg1596 amino acid residue in the Nav1.1 subunit. *Neurol Neurochir Pol* 2;49(4):258-266
IF= 0.641 [MNISW 15], indeks cytowań: 0, udział 60%
Wkład habilitanta: koncepcja, badania molekularne i analiza wyników, opracowanie i redagowanie manuskryptu
 11. **Hoffman-Zacharska D**, Mazurczak T, Zajkowski T, Tataj R, Górka-Skoczylas P, Połatyńska K, Kępczyński Ł, Bal J (2016) Friedreich ataxia is not only GAA repeats expansion disorder- implications for molecular testing and counselling. *Journal Applied Genetics*. Feb 23 DOI 10.1007/s13353-015-0331-4
IF= 1.477 [MNISW 20], indeks cytowań: 0, udział 60%
Wkład habilitanta: koncepcja, badania molekularne i analiza wyników, opracowanie i redagowanie manuskryptu
 12. Szczepanik E., Terczyńska I, Kruk M., Lipiec A, Dudko E, Tryfon J, Jurek M, **Hoffman-Zacharska D**. (2015) Glucose transporter type 1 deficiency due to *SLC2A1* gene mutations – a rare but treatable cause of metabolic epilepsy and extrapyramidal movement disorder; own experience and literature review. *Developmental Period Medicine* XIX,4:454-463
[MNISW 13], indeks cytowań 0, Udział 60%
-

Wkład habilitanta: koncepcja, badania molekularne i analiza wyników, redagowanie manuskryptu

Prace przeglądowe:

13. **Hoffman-Zacharska D.** (2014) Niezależność jednostki a determinizm genetyczny – decyzje w obliczu możliwości wykonania badań przedobjawowych w chorobie Huntingtona.; w Etnografie biomedycyny. Red. Radkowska-Walkowicz M., Wierciński H.; Wydawnictwo Uniwersytetu Warszawskiego
14. **Hoffman-Zacharska D.** (2015) „Pacjent rozszerzony” – chory i jego rodzina. Konflikty interesów wynikające z możliwości przeprowadzenia badań genetycznych. *Developmental Period Medicine* Wydanie specjalne 10.2015; 63-73 [MNISW 13], indeks cytowań 0
15. Duszyc K, Terczynska I, **Hoffman-Zacharska D** (2015) Epilepsy and mental retardation restricted to females - X-linked epileptic infantile encephalopathy of unusual inheritance. *Journal Applied Genetics* 56(1): 49-56
IF= 1.477 [MNISW 20], indeks cytowań: 1, udział 50%
Wkład habilitanta: koncepcja, analiza wyników badań molekularnych, współudział w redagowaniu manuskryptu

Dane bibliometryczne prac wchodzących w skład doniesienia naukowego:

IF = 29,982

Punktacja MNISW = 256

Indeks cytowań = 68

C) Omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników

Identyfikacja i charakterystyka podłoża molekularnego chorób neurogenetycznych jako klucz do zrozumienia ich patogenezy i zmienności fenotypowej.

Choroby układu nerwowego stanowią jeden z istotnych problemów zdrowotnych wszystkich społeczeństw. Wynika to ze specyfiki tych jednostek chorobowych, w większości przewlekłych o dewastującym charakterze, zarówno dla pacjenta jak i jego bliskich. Schorzenia te nie tylko, że wpływają na zaburzenie funkcjonowanie organizmu, ale także na sferę psychiczną i zachowanie chorego. Wiele chorób neurologicznych uniemożliwia samodzielne funkcjonowanie, prowadząc do niepełnosprawności pacjentów i ich alienacji. Dodatkowym problemem, oprócz ograniczeń socjalnych i ekonomicznych, jest również stygmatyzacja chorych/rodzin dotkniętych chorobami neurologicznymi. Jak podaje Światowa Organizacja Zdrowia choroby neurologiczne traktować należy obecnie jako jedno z największych zagrożeń dla zdrowia publicznego. Szacuje się, że w Europie na choroby neurologiczne cierpi niemal 165 milionów osób, co stanowi około 38% populacji a 6,8 miliona chorych umiera rocznie z ich powodu (www.who.int).

Choroby neurologiczne to szereg różnych jednostek (do chwili obecnej opisano ponad 600) o różnej etiologii, objawach i przebiegu oraz możliwościach leczenia. Wszystkie definiowane jako zaburzenia prawidłowego funkcjonowania układu nerwowego wynikające z zaburzeń pobudliwości neuronalnej i/lub przetwarzania sygnału oraz przewodnictwa nerwowego. W ostatnim okresie coraz wyraźniej widoczny jest udział czynników genetycznych w etiologii chorób neurologicznych, czego dowodem jest rozwój *neurogenetyki* i rosnąca liczba jednostek chorobowych klasyfikowanych jako *choroby neurogenetyczne*. Analiza transkryptomu wykazuje, że 67% wszystkich białek człowieka ulega ekspresji układzie nerwowym, przy czym ponad 1000 genów charakteryzuje się podwyższoną ekspresją w mózgu w stosunku do pozostałych tkanek (www.proteinatlas.org/humanproteome/brain). Obecnie już kilkaset chorób neurologicznych może być diagnozowanych na poziomie molekularnym.

Choroby neurogenetyczne, podobnie jak i inne choroby dziedziczne powodowane są zarówno zaburzeniami strukturalnymi chromosomów jak i mutacjami

w pojedynczych (dziedziczenie monogenowe, mendlowskie) lub wielu genach. W ostatnim wypadku należy raczej mówić o wariantach genetycznych, które w kontekście czynników środowiskowych prowadzą do wyrażenia fenotypu (dziedziczenie wieloczynnikowe). Wprawdzie choroby jednogenowe stanowią tylko niewielki odsetek chorób dziedzicznych, to jednak to właśnie one stanowią klucz do zrozumienia patologii molekularnej dla poszczególnych fenotypów, a w przypadku stosunkowo dużej grupy chorób neurogenetycznych mamy właśnie do czynienia z dziedziczeniem mendlowskim. Badania ostatnich lat z zastosowaniem sekwencjonowania genomowego/eksomowego następnej generacji (*ang.* Next Generation Sequencing, NGS) wykazały istotny udział w patogenezie chorób z tej grupy powstających *de novo* mutacji o charakterze dominujących, które zazwyczaj nie są przekazywane następnym pokoleniom ze względu na ich letalność lub obniżenie czy uniemożliwienie prokreacji. Są to przede wszystkim mutacje identyfikowane u pacjentów z ciężkimi schorzeniami ujawniającymi się w wieku rozwojowym, takimi jak encefalopatie padaczkowe (*ang.* Epileptic Encephalopathies, EE), choroby migracji neuronalnej (*ang.* Neuronal Migration Disorders, NMD) czy niepełnosprawność intelektualna (*ang.* Intellectual Disability, ID). Wyniki badań z zastosowaniem NGS wykazały, że nie są to, jak uprzednio sądzono pojedyncze jednostki chorobowe o głównie poligenowym podłożu, ale raczej zbiory rzadkich chorób monogenowych (dla NI zidentyfikowano jest ponad 100 genów, dla EE już ponad 35). Chorób na tyle rzadkich, że do identyfikacji ich podłoża molekularnego konieczna jest analiza dużych grup pacjentów o dobrze scharakteryzowanych fenotypach, możliwych do uzyskania tylko w szeroko zakrojonej współpracy międzynarodowych konsorcjów badawczych. Przykładem takiej współpracy były badania nad identyfikacją nowych genów zaangażowanych w patogenezę wczesnodziecięcych encefalopatii padaczkowych (*ang.* Early Infantile Epileptic Encephalopathies, EIEE) prowadzone przez EuroEPINOMICS-RES Consortium, w których brałam udział jako kierownik polskiego projektu „*Charakterystyka kliniczna i molekularna padaczek zespołów padaczkowych z grupy niemowlęcych i wczesnodziecięcych encefalopatii padaczkowych.*” [Pkt 6F], a które pozwoliły na opisanie szeregu nowych genów zaangażowanych w patogenezę tej grupy chorób (*CHD2*, *HCN1*, *DNM1*, *STBX1*) jak również charakterystykę fenotypów powiązanych z mutacjami w konkretnych genach (*SCN8A*, *KCN2A*) co pozwoliło na wyodrębnienie nowych zespołów chorobowych [Pkt 5A, 19, 20, 24, 26-28 publikacje habilitanta nie wchodzące w skład osiągnięcia naukowego].

Badania identyfikujące geny, których mutacje związane są z ekspresją danego fenotypu, stanowią jednak dopiero pierwszy etap prowadzący do poznania patomechanizmów poszczególnych chorób. Choroby neurogenetyczne to bardzo heterogenna grupa jednostek, których obraz kliniczny jest wynikiem określonych dysfunkcji układu nerwowego. Te same zaburzenia – objawy, identyfikowane są w różnych jednostkach chorobowych. Świadczy to o zaangażowaniu w ekspresję określonych cech fenotypowych wspólnych mechanizmów molekularnych i szlaków komórkowych, pomimo że patogenne mutacje dotyczą różnych genów. Taka heterogenność powoduje trudności diagnostyczne zarówno od strony klinicznej jak i genetycznej. Dlatego też istotnym kierunkiem badań nad podłożem molekularnym chorób neurogenetycznych powinna być wnikliwa analiza zmienności fenotypowej również w kontekście heterogenności *locus*, jak i zmienności allelicznej.

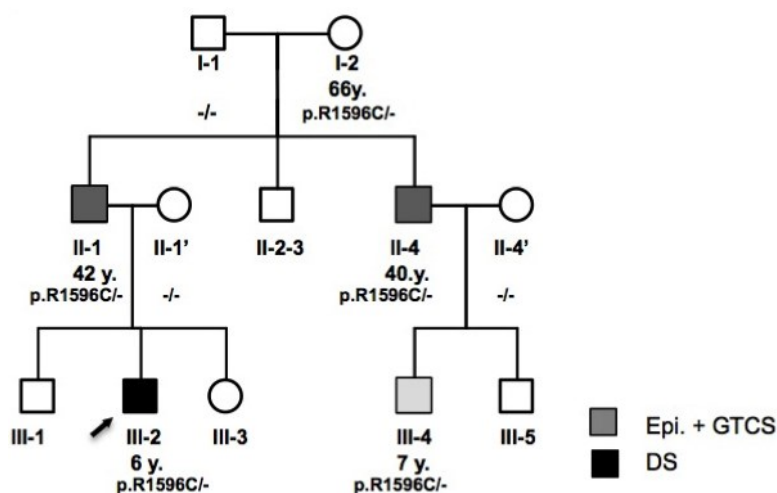
Padaczki i zespoły padaczkowe, które stanowią główny przedmiot moich zainteresowań od momentu rozpoczęcia pracy w Zakładzie Genetyki Medycznej Instytutu Matki i Dziecka (IMiD) oraz zorganizowania Pracowni Neurogenetyki, są jednostkami chorobowymi charakteryzującymi się wysoką heterogennością. Na padaczkę zgodnie z danymi WHO choruje około 50 milionów osób, co czyni tę chorobę jednym z najczęstszych schorzeń neurologicznych (www.who.int). Jest to choroba przewlekła, charakteryzująca się występowaniem spontanicznych i nawracających napadów. Padaczka stanowi jeden z podstawowych problemów neurologii dziecięcej i wieku rozwojowego (80% przypadków zachorowań dotyczy osób poniżej 20 r.ż., choruje około 1/200 dzieci) zarówno jako choroba podstawowa i jako objaw towarzyszący w przypadku innych schorzeń. Udział czynników genetycznych w etiopatologii padaczki szacuje się na około 40%-60%. Padaczka ujawnia się najczęściej w pierwszym roku życia i w tej grupie wiekowej pacjentów częste są zespoły uwarunkowane genetycznie. Należą do nich między innymi wczesnodziecięce encefalopatie padaczkowe. Są to lekooporne, określane niejednokrotnie jako „katastroficzne” zespoły o niekorzystnym rokowaniu dla pacjenta, związane z zahamowaniem lub regresem rozwoju psychoruchowego, które pojawiają się u początkowo prawidłowo rozwijających się dzieci, a są wynikiem napadów padaczkowych i podklinicznych wyładowań, prowadzących do zaburzeń funkcji mózgu.

Epileptogeneza jest procesem obejmującym kaskadę zaburzeń na poziomie molekularnym, komórkowym i sieci neuronalnych. Zaburzenia wczesne, występujące w okresie od kilku minut do dni po wystąpieniu czynnika patogenego

mają charakter ostry i obejmują szybką zmianę kinetyki kanałów jonowych, zaburzenia post-translacyjne białek czy aktywację ekspresji niektórych genów. Zaburzenia podostre występują w okresie od kilku godzin do kilku tygodni od wystąpienia czynnika epileptogennego i obejmują zmiany transkrypcyjne, uruchomienie ścieżek zapalnych i apoptotycznych. Rozwijające się później zmiany chroniczne prowadzą do zmian anatomicznych, reorganizacji sieci neuronalnej i gliozy. Istotne jest, że procesy epileptogenezy są regulowane rozwojowo co ma wpływ na różnice w ich rozwoju w dla OUN w okresie dojrzłym i rozwojowym powodując występowanie mechanizmów wiekowo-specyficznych. Okres rozwojowy mózgu, a w szczególności ostatni okres rozwoju prenatalnego i pierwsze dwa lata rozwoju postnatalnego to tzw. „okres krytyczny” formowania równowagi pomiędzy procesami pobudzenia i hamowania neuronalnego OUN. Jest to okres w którym charakterystyczne jest obniżenie progu pobudliwości związane z nierównowagą ekspresji np. kanałów jonowych pobudzających w stosunku do hamujących, skutkującą podwyższoną podatnością na wystąpienie napadów, które mogą prowadzić do zaburzenia procesów synaptogenezy i prawidłowego rozwoju sieci neuronalnych [Rakhade, Jensen 2009].

Zespół Dravet (ang. Dravet Syndrome, DS.; EIEEE6) jest jednym z zespołów zaliczanych do wczesnodziecięcych encefalopatii padaczkowych. Należy do grupy chorób powodowanych mutacjami w genie *SCN1A*, określanych obecnie jako „choroby związane z genem *SCN1A*” (ang. *SCN1A*-related disorders). Stanowią one szerokie spektrum jednostek od stosunkowo łagodnych w przebiegu drgawek gorączkowych i drgawek gorączkowych plus (ang. Febrile Seizures, FS/FS+), przez heterogeny zespół genetycznej padaczki z drgawkami gorączkowymi plus (ang. genetic epilepsy with febrile seizures plus type 2, GEFS+2) aż do lekoopornych encefalopatii padaczkowej DS i padaczki z napadami uogólnionymi toniczno-klonicznymi (ang. generalized epilepsy with tonic-clonic seizures; GETCS). Wszystkie te jednostki powodowane są dysfunkcją kodowanej przez gen *SCN1A* podjednostki α (Nav1.1) napięciowozależnego kanału sodowego ulegającego ekspresji w neuronach ośrodkowego układu nerwowego (OUN). W budowie kanałów sodowych wyróżniamy jeszcze podjednostki β , modulujące aktywność podjednostki α . Jednakże to podjednostka α jest niezbędna, ale i wystarczająca, do utworzenia funkcjonalnego kanału. Do chwili obecnej w genie *SCN1A* opisano ponad 1200 różnych mutacji (<http://www.gzneurosci.com/scn1adatabase>), są to zarówno mutacje punktowe (nonsens, missens, frameshift), jak również większe rearanżacje (głównie delecje

obejmujące cały gen lub jego fragmenty). Mutacje genu *SCN1A* identyfikuje się u większości pacjentów z rozpoznaniem DS oraz u około 10% pacjentów z GEFS+. O ile jednak w pierwszym przypadku są to głównie mutacje *de novo* (>90%), to w drugim zawsze mają charakter dziedziczny. Poza delecjami identyfikowanymi tylko u pacjentów z DS oraz tzw. zespołami granicznymi DS (*ang.* DS Borderline, DSB) brak jest korelacji pomiędzy końcowym fenotypem a typem mutacji i jej lokalizacją w genie. Obraz fenotypowy zaburzeń padaczkowych związanych z mutacjami genu *SCN1A* nie jest na tyle swoisty, aby umożliwić pewne kliniczne rozpoznanie zespołu i dlatego w wielu przypadkach schorzenia te nie są dobrze zdiagnozowane. Prawidłowe rozpoznanie jest w tym przypadku bardzo istotne i ma duże implikacje dla dalszego postępowania terapeutycznego (np. farmakoterapia z zastosowaniem leków działających głównie na mechanizmy GABA-ergiczne i nie stosowanie leków działających w mechanizmie blokowania potencjałozależnych kanałów jonowych Na⁺). Jak wykazują badania, na co również zwracamy uwagę w pracy „*From focal epilepsy to Dravet syndrome - heterogeneity of the phenotype due to SCN1A mutations of the p.Arg1596 amino acid residue in the Nav1.1 subunit.*” (Hoffman-Zacharska i wsp. 2015, poz. 10) ta sama mutacja może powodować zmienność obrazu klinicznego nie tylko międzyrodzinną, ale i wewnątrzrodzinną. Jak ma to miejsce w jednym z prezentowanych w ww. pracy przykładzie, gdzie obserwujemy ewolucję międzypokoleniową obrazu klinicznego choroby od padaczki uogólnionej z napadami toniczno-klonicznymi do klasycznego zespołu Dravet (Ryc.1).



Ryc.1 Rodzinyk prezentujący dziedziczną postać padaczki o różnym fenotypie związanej z mutacją missens p.Arg1596Cys. (Epi.+GTCS padaczka z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi, DS. Zespół Dravet, encefalopatia padaczkowa); wg. Hoffman-Zacharska i wsp. (2015) *From focal epilepsy to Dravet syndrome - heterogeneity of the phenotype due to SCN1A mutations of the p.Arg1596 amino acid residue in the Nav1.1 subunit.* NNP2;49(4):258-266

Dokładna charakterystyka kliniczna takich rodzin wyraźnie wskazuje, że w przypadku mutacji missens trudno jest jednoznacznie przewidzieć rozwój fenotypu u pacjenta. Opisane w ww. pracy sytuacje identyfikacji powtarzających się u różnych probandów mutacji genu *SCN1A* o dziedzicznym charakterze są niezwykle rzadkie, natomiast przeprowadzona dla nich analiza tzw. *tła genetycznego* (np. zmienności polimorficznej innych kanałów jonowych sugerowanej jako modyfikatory genetyczne fenotypów padaczek i zespołów padaczkowych; Klassen i wsp. 2011) może pozwolić na wyłonienie czynników modyfikujących fenotyp, oczywiście w kontekście określonej dysfunkcji Nav1.1 – braku ekspresji funkcjonalnego białka, zaburzenia potencjału spoczynkowego oraz powstawania i propagacji potencjału czynnościowego. Ten kierunek badań podejmuję obecnie w ramach projektu „Przyczyny zmienności fenotypowej zespołów padaczkowych uwarunkowanych mutacjami kanału jonowego sodowego Nav1.1.” [Pkt. 6F].

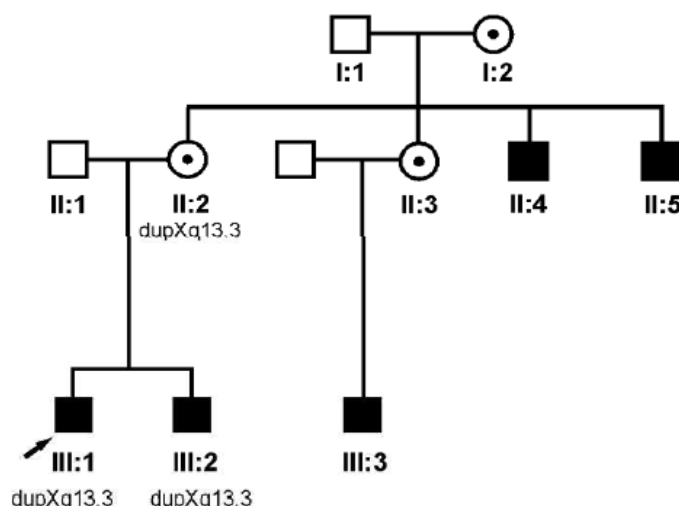
Mutacje w genie *SCN1A* jako podłoże encefalopatii padaczkowej o obrazie klinicznym DS/DSB identyfikowane są u ponad 80% pacjentów z tym rozpoznaniem, wśród pozostałych identyfikuje się mutacje w genie *PCDH19* a także, chociaż rzadko w genach *SCN2A*, *SCN8A*, *SCN1B*, *GABRA1*, *GABRG2*, *KCNA2*, *CHD2* oraz *STXBP1*. Geny te kodują białka zaangażowane w różne procesy komórkowe, głównie są to jednak białka kanałów jonowych oraz białka zaangażowane w synaptogenezę i przekazywanie synaptyczne. Gen *PCDH19*, w którym mutacje identyfikowane są najczęściej, koduje białko błonowe, protokadherynę 19. Funkcja tego białka nie jest do końca znana, należy ono jednak do nadrodziny kadheryn, białek modulujących adhezję komórek. Protokadheryna 19 może być zaangażowana w przekazywanie sygnałów międzykomórkowych a także tworzenie i integrację sieci synaptycznej ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Zaburzenia tych procesów we wczesnym okresie rozwojowym, mogą prowadzić do wystąpienia EIEE. Charakterystykę tej encefalopatii przedstawiliśmy w pracy „*Epilepsy and mental retardation restricted to females - X-linked epileptic infantile encephalopathy of unusual inheritance.*” (Duszyk, Terczyńska, Hoffman-Zacharska 2015, poz. 15).

Gen *PCDH19* zlokalizowany jest na chromosomie X, a jego mutacje stanowią podłoże zespołu upośledzenia umysłowego i padaczki ograniczonego do kobiet (*ang.* Epilepsy in females with mental retardation, EFMR, EIEE9). Zespół ten charakteryzuje się bardzo specyficznym wzorem dziedziczenia – objawy (padaczka

oraz *PCDH19*. Z podobną sytuacją mamy do czynienia w przypadku genów *SCN8A* i *CHD2*. Powodowane przez nie zespoły zostały wyłączone z grupy DS-like jako odrębne jednostki, odpowiednio EIEE typ 13 oraz encefalopatia padaczkowa związana z genem *CHD2* (ang. *CHD2 related epileptic encephalopathy; CHD2 EE*) [Pkt 5A, 19, 26 publikacje habilitanta nie wchodzące w skład osiągnięcia naukowego].

Zaangażowanie białek związanych ze stabilizacją sieci neuronalnych w patogenezę epilepsji wyraźnie wskazuje, że zaburzenia równowagi pomiędzy procesami pobudzenia i hamowania neuronalnego OUN są wynikiem nie tylko dysfunkcji kanałów jonowych, ale także przekazywania synaptycznego i zachowania równowagi formowania synaps pobudzających i hamujących w procesach rozwojowych OUN (Gatto CL, Broadie K; 2010). Mutacje w genach kontrolujących te procesy stanowią podłoże molekularne szeregu chorób neurorozwojowych w tym niepełnosprawności intelektualnej i autyzmu. Obecnie szacuje się, że na choroby ze spektrum autyzmu, podobnie jak w przypadku padaczki, cierpi około 1% populacji. Autyzm może być klinicznie zdiagnozowany u pacjentów w wieku około 3 lat, natomiast objawy z grupy komunikacji społecznej i interakcji są obserwowane już w 12 miesiącu życia. Wczesne wystąpienie objawów sugeruje występowanie zaburzeń rozwojowych mózgu w okresie prenatalnym lub we wczesnej fazie postnatalnej, co wskazuje właśnie na zaangażowanie w patogenezę mechanizmów formowania połączeń neuronalnych. W pracy **„A duplication of the whole KIAA2022 gene validates the gene role in the pathogenesis of intellectual disability and autism.”** (Charzewska i wsp. 2014, poz. 9) prezentujemy przykład rodzinnej postaci współwystępowania objawów NI i autyzmu, związanych z mutacją zlokalizowanego na chromosomie X genu *KIAA2022* (Ryc.3). Zespół niepełnosprawności intelektualnej sprzężonej z chromosomem X (ang. X-linked intellectual disability, XLID) powodowanej mutacjami *KIAA2022*, jako niezależna jednostka chorobowa, został opisany już w 2004 roku, aczkolwiek później gen ten znalazł się w grupie genów XLID, których związek z fenotypem wymagał potwierdzenia. Wyniki naszych badań przedstawione w ww. pracy, podobnie jak Van Maldergem'a i wsp. (2013) potwierdzają zaangażowanie *KIAA2022* w patogenezę NI współwystępującej z autyzmem, lub zaburzeniami ze spektrum autyzmu. Rola białka *KIAA2022* pozostaje nieznana, wiadomo że ulega ono ekspresji w mózgu. U pacjentów z mutacjami w genie *KIAA2022* obserwuje się obniżony poziom transkrypcji, lub brak białka w komórkach. Badania *in vitro* na modelu komórkowym szczura (neurony hipokampa) wykazały udział białka *KIAA2022* w procesach rozwojowych neuronów

(brak białka zaburza tworzenie neurytów, zarówno aksonów jak i dendrytów, Van Maldergem'a i wsp., 2013).

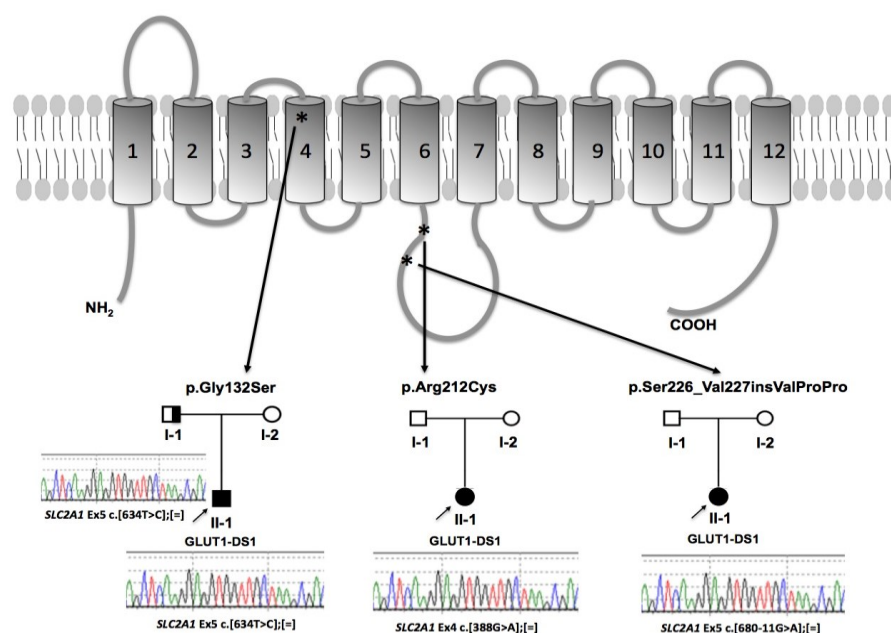


Ryc.3 Rodowód rodziny obciążonej XLID, której podłoże molekularne stanowi duplikacja fragmentu na chromosomie X - dupXq13.3 (chrX: 73,899,064-74,262,928; hg19), obejmująca cały gen KIAA2022. Opisany w pracy przypadek duplikacji genu prowadzi do zahamowania jego ekspresji. Wg. Charzewska i wsp. (2014) A duplication of the whole *KIAA2022* gene validates the gene role in the pathogenesis of intellectual disability and autism. *Clinl Genet*; 88(3): 297-299

Biorąc pod uwagę mechanizmy prowadzące do dysfunkcji/degeneracji neuronów można wyróżnić dwie podstawowe grupy chorób neurogenetycznych, choroby będące wynikiem zaburzenia prawidłowej ekspresji genów w neuroektodermie oraz jednostki, w których charakter neurologiczny choroby powodowany jest pośrednio przez defekt genu nie ulegającego ekspresji w neuronach. Jedną z takich jednostek chorobowych jest zespół niedoboru transportera glukozy GLUT1. Jest to choroba, początkowo identyfikowana w przypadkach dziecięcych encefalopatii padaczkowych opisanych jako zespół niedoboru transportera glukozy typ 1 (*ang.* GLUT1 deficiency syndrome-1, GLUT1-DS1). Obecnie możemy mówić już o szeregu chorób allelicznych powodowanych dysfunkcją tego transportera - GLUT1-DS2/DYT18 (dystonia typ 18, *ang.* dystonia 18, DYT18) oraz kriohydrocytoza z objawami neurologicznymi (*ang.* stomatin-deficient cryohydrocytosis with neurologic defects, SDCHCN). Wszystkie te jednostki związane są z heterozygotycznymi mutacjami w genie *SLC2A1* kodującym białko GLUT1, które jest głównym transporterem glukozy bariery krew mózg oraz erytrocytów. Mutacje w tym genie wiązane są również z podatnością na wystąpienie

uogólnionej padaczki idiopatycznej (*ang.* epilepsy, idiopathic generalized, susceptibility type 12, IGE). Wśród opisanych w literaturze przypadków zespołów dominuje klasyczny zespół GLUT1-DS1 (~90%), zespoły bez padaczki opisywane są tylko w 10%. W pracy „*Glucose transporter type 1 deficiency due to SLC2A1 gene mutations – a rare but treatable cause of metabolic epilepsy and extrapyramidal movement disorder; own experience and literature review.*” (Szczepanik i wsp. 2015, poz. 12) przedstawiamy pacjentów z molekularnie potwierdzonym zespołem GLUT1-DS1 zwracając uwagę na zmienność fenotypową choroby nawet w odniesieniu do takich samych mutacji. Biorąc pod uwagę współwystępowanie u pacjentów padaczki i zaburzeń ruchowych/napadowych należy być może traktować neurologiczne zespoły powodowane mutacjami genu *SLC2A1* jako jeden zespół GLUT1-DS o różnej konstelacji objawów. Na zmienność fenotypową wpływać może również zjawisko niepełnej penetracji mutacji genu *SLC2A1*. W analizowanym w ww. pracy materiale jedna z mutacji miała charakter dziedziczny, proband odziedziczył ją od ojca ze zdiagnozowaną schizofrenią (Ryc.4). Związek mutacji w genie *SLC2A1* i wystąpienia schizofrenii nie został jeszcze udowodniony. Zgodnie z hipotezą zaproponowaną przez McDermott’a i de Silva (2005) dysfunkcja transporterów GLUT1 i GLUT3 może prowadzić do wewnątrzkomórkowej hipoglikemii neuronów i astrocytów OUN, czego efektem, w sytuacjach wysokiego zapotrzebowania energetycznego mogą być zaburzenia percepcji, niepokój i rozdrażnienie – typowe objawy okresu prodromalnego i początku schizofrenii. Długotrwały efekt hipoglikemii może hamować wzrost neuronów i zaburzenia formowania połączeń synaptycznych, a w konsekwencji powodować wystąpienie zaburzeń kognitywnych.

W przypadkach podejrzenia choroby ze spektrum GLUT1-DS, jako podstawowy marker diagnostyczny powinno być taktowane obniżenie stężenie glukozy w płynie mózgowo-rdzeniowym i niski indeks glukozowy. Nie zawsze jednak u pacjentów z nieprawidłowymi parametrami glukozy identyfikuje się mutacje w genie *SLC2A1*, co wskazuje na heterogenność podłoża tego typu zaburzeń. Istotne jest jednak potwierdzenie/różnicowanie molekularne choroby. Jeżeli związana jest z dysfunkcją transportera GLUT1, stanowi rzadki przypadek zespołu neurologicznego, możliwego do leczenia, w tym przypadku przez wprowadzenie diety ketogennej. Jak sugerują McDermott i de Silva (2005) można również rozważać zasadność analizy genu *SLC2A1* kontekście fenotypów schizofrenii biorąc pod uwagę farmakoterapię np. klozapiną, która blokując transportery GLUT zwiększa ryzyko wystąpienia cukrzycy.

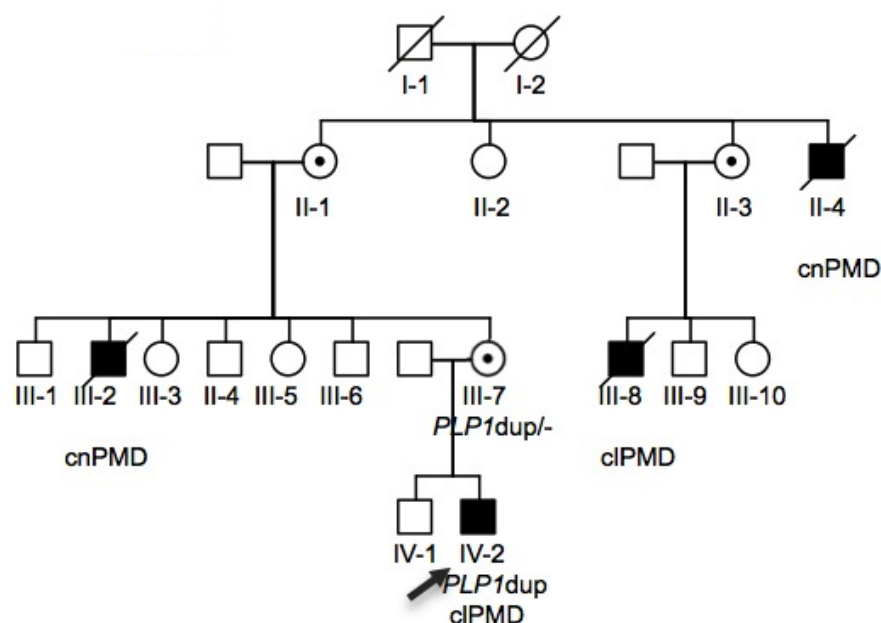


Ryc.4 Charakterystyka mutacji w genie *SLC2A1* zidentyfikowanych u pacjentów z GLUT1-DS1. Zaznaczono lokalizację poszczególnych mutacji na schemacie białka GLUT1. Rodowody wskazują na sposób dziedziczenia zidentyfikowanych mutacji. Tylko w przypadku substytucji p.Arg212Cys mutacja została odziedziczona od ojca ze zdiagnozowaną schizofrenią. Wg Szczepanik i wsp. (2015) Glucose transporter type 1 deficiency due to *SLC2A1* gene mutations – a rare but treatable cause of metabolic epilepsy and extrapyramidal movement disorder; own experience and literature review. *Developmental Period Medicine*

Wśród chorób neurogenetycznych o podłożu metabolicznym znajdują się również leukodystrofie, grupa rzadkich chorób powodowanych zaburzeniami mielinizacji w mózgu, rdzeniu kręgowym i często nerwów obwodowych. Jest to grupa bardzo niejednorodna, każdy typ leukodystrofii związany jest z inną patologią mieliny – wrodzonej wady wytwarzania prawidłowej i dojrzałej mieliny (choroby hipomielinizacyjne) lub degradacji prawidłowej mieliny (choroby demielinizacyjne) powodowanej przez mutacje w różnych genach. Jedną z dziedzicznych, sprzężonych z chromosomem X chorób hipomielinizacyjnych jest choroba Pelizaeusa-Merzbachera (*ang.* Pelizaeus-Merzbacher disease; PMD) do której odnoszą się prace: ***The spectrum of PLP1 gene mutations in patients with classical form of Pelizaeus-Merzbacher disease.*** (Hoffman-Zacharska i wsp. 2013, poz. 8) oraz ***„Mutations in the PLP1 gene residue p.Gly198 as the molecular basis of Pelizeaus-Merzbacher phenotype.”*** (Hoffman-Zacharska i wsp. 2013, poz. 7). Podłoże molekularne PMD stanowią mutacje w genie *PLP1* kodującym główne białko otoczki mielinowej OUN, białko proteolipidu 1 (*ang.* proteolipid protein 1, PLP1). Choroba charakteryzuje się heterogennością obrazu klinicznego a jej wyróżniane postaci – wrodzona (*ang.* connatal - cnPMD), przejściowa (*ang.* intermediate, transitional) i klasyczna (classic – clPMD), wiązane są z różnymi

rodzajami mutacji w genie *PLP1*, częściowo korelującymi z fenotypem. U pacjentów z PMD najczęściej (około 70% przypadków) identyfikowane są duplikacje genu, są to głównie chorzy z rozpoznaniem cPMD. Mutacje punktowe identyfikujemy we wszystkich formach PMD a fenotyp pacjenta zależy od lokalizacji tej mutacji w białku. Formą alleliczną PMD jest choroba o znacznie łagodniejszym przebiegu spastyczna parapareza typu 2 (*ang.* spastic paraplegia type 2, SPG2).

Korelacje fenotypowo-genotypowe związane z mutacjami w genie *PLP1* tłumaczy się zaangażowaniem w patogenezę różnych mechanizmów komórkowych. Mutacje punktowe prowadzą do aktywacji szlaku apoptozy poprzez uruchomienie komórkowego mechanizmu obronnego znanego jako odpowiedź na nieprawidłowo złożone białka (*ang.* Unfolded Protein Response, UPR) aktywowanego obecnością białka PLP1 o złej konformacji. Duplikacje genu *PLP1* powodują jego nadekspresję, a w efekcie zaburzenie „równowagi białkowej” poprzez sekwestrację innych białek w związku z nadmiarem PLP1 akumulowanego w endosomach/lizosomach. Efektem mutacji typu „null” jest brak białka PLP1 i brak odpowiednio ustrukturyzowanej mieliny, co z czasem powoduje obumieranie neuronów obwodowych. Wśród probandów badanych w IMiD pod kątem mutacji w genie *PLP1* nie stwierdziliśmy przypadków SPG2 jedynie różne formy PMD, głównie cPMD. U pacjentów z taką samą częstością identyfikowane były mutacje punktowe jak i duplikacje genu. W badanym materiale, u pacjentów z duplikacjami genu *PLP1* można było obserwować praktycznie pełne spektrum fenotypów PMD. W grupie badanych rodzin zidentyfikowany został przypadek, gdzie choroba była wynikiem duplikacji genu a w rodzinie opisano występowanie dwóch form choroby, zarówno cPMD jak i cnPMD (Ryc.5). Jest to kolejny przykład, jak trudno przewidzieć fenotyp nawet w przypadku dobrze poznanych mutacji jakimi są duplikacje genu *PLP1*. Mutacje typu missens są niejednokrotnie trudne do interpretacji i jak wskazuje przykład substytucji w pozycji p.Gly198 białka PLP1 mogą prowadzić do wystąpienia atypowych postaci choroby. W prezentowanym w ww. pracy przypadku o późniejszym wieku zachorowania, łagodniejszym przebiegu i nie w pełni charakterystycznym obrazie MRI. Dopiero rozpatrzenie wszystkich danych klinicznych w kontekście pełnego fenotypu i danych opisanych w literaturze dla pacjentów z mutacjami w tej samej domenie białka umożliwiły jednoznaczną diagnozę. Takie analizy pozwalają też na podjęcie próby wyjaśnienia na poziomie molekularnym mechanizmów prowadzących do zmienności klinicznej (np. jak w danym przypadku różny stopień akumulacji zmutowanych białek w retikulum endoplazmatycznym, Kibe i wsp., 2009)



Ryc.5 Rodowód rodziny obciążonej PMD. Podłoże molekularne choroby stanowi duplikacja 744 tys. pz w *locus* Xq22.1 – Xq22.2 obejmująca cały gen *PLP1*. W rodzinie obserwujemy heterogenność fenotypu, u pacjentów wystąpiła zarówno wrodzona (cnPMD) jak i łagodniejszą, klasyczną (clPMD) postać choroby. Wg Hoffman-Zacharska i wsp. (2013) The spectrum of *PLP1* gene mutations in patients with classical form of Pelizaeus-Merzbacher disease. *Developmental Period Medicine*

Choroby neurodegeneracyjne to grupa trudna do sklasyfikowania od strony klinicznej, dlatego jedną z propozycji ich usystematyzowania jest podział odpowiadający klasyfikacji pacjentów w systemie opieki zdrowotnej – neurologia dziecięca i wieku rozwojowego oraz neurologia dorosłych. Około 90% chorób monogenowych ujawnia się przed okresem dojrzewania, a zdecydowana większość z nich ma komponentę neurologiczną, tak więc to zazwyczaj pediatrzy i neurologicy dziecięcy pierwsi rozpoznają/podejrzewają chorobę genetyczną i w związku z tym identyfikują rodziny ryzyka, które powinny zostać skierowane pod opiekę poradni genetycznej. Monogenowe choroby neurogenetyczne wieku rozwojowego to zaburzenia neurorozwojowe, postępujące choroby neurodegeneracyjne wieku rozwojowego, niepostępujące choroby neurometaboliczne i choroby nerwowo-mięśniowe. W wieku dorosłym dominują postępujące choroby neurodegeneracyjne o tzw. późnym wieku zachorowania oraz postępujące choroby nerwowo-mięśniowe. Oczywiście obie kategorie obejmują szereg jednostek o podłożu wieloczynnikowym.

Genetyczna diagnostyka molekularna możliwa jest już dla dużej grupy chorób neurogenetycznych monogenowych. Obejmuje ona zarówno jednostki wieku

rozwojowego, głównie zespoły związane z niepełnosprawnością intelektualną (izolowaną i zespołową), zaburzeniami poznawczymi, jak choroby ze spektrum autyzmu, padaczek i zespoły padaczkowe, czy wreszcie wady rozwojowe ośrodkowego układu nerwowego związane np. z zaburzeniami migracji neuronalnej, ale także szereg rodzinnych chorób neurodegeneracyjnych o późnym wieku zachorowania, dziedzicznych ataksji, neuropatii i chorób nerwowo-mięśniowych.

Ze względu na obserwowaną od wielu lat tendencją starzenia się społeczeństw wiele badań koncentruje się na chorobach neurodegeneracyjnych wieku starczego, w tym najczęściej diagnozowanych chorobie Alzheimera (*ang.* Alzheimer's disease, AD) i chorobie Parkinsona (*ang.* Parkinson's disease, PD). Obie jednostki chorobowe należą do proteinopatii – chorób związanych z tworzeniem w neuronach depozytów białkowych, z dominacją białka *tau* w AD (tauopatia) a α -synukleiny w PD (synukleinopatia), co związane jest z selektywnym i specyficznym dla każdej jednostki obumieraniem neuronów. Obie jednostki chorobowe zaliczamy do chorób częstych, dla których w populacji chorych dominują przypadki określone jako „sporadyczne” czy „idiopatyczne”, jednakże coraz więcej danych wskazuje na szeroki udział czynników genetycznych, zarówno sprawczych jak i predysponujących, w ich etiopatogenezie. W chwili obecnej dla wszystkich najczęstszych chorób neurodegeneracyjnych, nie tylko AD i PD ale także, między innymi, otępienia czołowo-skroniowego, otępienia z ciałami Lewy'ego czy stwardnienia zanikowego bocznego identyfikuje się, u niewielkiego odsetka chorych, ich monogenowe, rodzinne przypadki. Stąd też koncepcja występowania kontinuum czynników ryzyka zachorowania od postaci monogenowych, przez genetyczne czynniki predysponujące do postaci wieloczynnikowych o różnym zaangażowaniu czynników pozagenetycznych (Bertram, Tanzi 2005). Wyróżnienie monogenowych postaci chorób neurodegeneracyjnych umożliwiło zidentyfikowanie mechanizmów molekularnych leżących u podłoża ich etiopatogenezy. W przypadku AD i PD widoczna jest również zależność między postacią choroby a jej podłożem molekularnym - u większości chorych o wczesnym wieku zachorowania występuje mendlowska postać choroby. W PD obserwuje się ponadto zależność wieku zachorowania i sposobu dziedziczenia. Postaci choroby o wczesnym wieku zachorowania (<45 r.ż, *ang.* Early-Onset PD; EO-PD) dziedziczone są w sposób autosomalny recesywny, natomiast monogenowe postaci o późnym wieku zachorowania (*ang.* Late-Onset PD, LO-PD) w sposób autosomalny dominujący (AD). Znanych jest już 21 *loci* i genów (PARK 1–21) powiązanych zarówno z EO-PD jak i LO-PD (www.omim.org).

Próba charakterystyki podłoża molekularnego wczesnej postaci choroby Parkinsona była celem badań, które podsumowane zostały w pracach: „*Low frequency of the PARK2 gene mutations in Polish patients with the early-onset form of Parkinson Disease.*” (Koziorowski i wsp. 2010, poz. 4) oraz „*Częstość występowania mutacji w genach PARK2, PINK1, PARK7 w grupie polskich pacjentów z chorobą Parkinsona o wczesnym początku.*” (Koziorowski i wsp. 2013, poz 5). Były to pierwsze tak kompleksowe badania przeprowadzone dla polskich pacjentów. Wykazaliśmy, że mutacje w genach objętych badaniem, a wiązanych z EO-PD identyfikowane są w naszej populacji rzadko – w przypadku *PARK2* tylko u około 4% pacjentów, co odbiega od postulowanych częstości dla populacji europejskich, 50% dla przypadków rodzinnych i 19% dla sporadycznych (Lucking i wsp. 2000), *PINK1* u około 3%, mutacji w genie *DJ1* (*PARK7*) nie zidentyfikowano. Zarówno w genie *PARK2* jak i *PINK1* stwierdzono ponadto występowanie heterozygotycznych mutacji tylko jednego allelu. Rola takich mutacji w patogenezie PD, jako ewentualnego czynnika podatności na zachorowanie, wciąż jest dyskutowana. W grupie badanych pacjentów nie stwierdzono różnic fenotypowych pomiędzy osobami, u których zidentyfikowano mutacje w badanych genach i bez mutacji.

W etiopatogenezie PD istotną rolę odgrywa α -synukleina. W pracy „*Novel A18T and A29S substitutions in α -synuclein may be associated with sporadic Parkinson's disease.*” (Hoffman-Zacharska i wsp. 2013, poz. 6) scharakteryzowane zostały dwa nowe warianty typu missens zidentyfikowane w grupie polskich pacjentów z idiopatyczną postacią PD. Wprawdzie gen *SNCA* kodujący α -synukleinę był pierwszym genem powiązaniem z PD, jednakże mutacje opisywane są w nim rzadko. Przez wiele lat znane były tylko 3 substytucje (A53T, A30P, E46K) zidentyfikowane w rodzinnych przypadkach PD o dziedziczeniu dominującym. W większości badań u pacjentów z PD gen *SNCA* analizowano tylko pod ich kątem, dopiero jego szersza analiza np. poprzez sekwencjonowanie całego genu pozwoliła na identyfikację nowych zmian (do chwili obecnej 8), w tym 2 opisane w ww. pracy. Poznanie roli α -synukleiny i jej oddziaływań z innymi białkami wydaje się obecnie kluczem do zrozumienia patomechanizmu molekularnego PD.

Wszystkie zidentyfikowane produkty genów *loci* PARK powiązane są ze sobą w kilku ścieżkach sygnałowych i metabolicznych, które uważa się za zaangażowane w patogenezę PD. Badania wskazują że w PD dochodzi do komórkowego stresu oksydacyjnego (DJ-1), zaburzenia prawidłowego funkcjonowania szlaków lokalizacji białek w błonach biologicznych oraz przekaźnictwa synaptycznego

(α -synukleina, Parkina, PINK1, DJ-1, LRRK2), fosforylacji białek (PINK1, LRRK2), dysfunkcji mitochondriów (PINK1) a także degradacji białek na drodze ubiquitynizacji (UCHL-1, Parkina, PINK1, DJ-1, PINK1, FBXO7) i autofagii (ATP13A2). Procesy te prowadzą do agregacji α -synukleiny będącej podstawowym białkiem, które wchodzi w skład neuropatologicznych markerów PD jakimi są ciała Lewy'ego (Hatano i wsp. 2009).

Identyfikacja szlaków komórkowych i białek zaangażowanych w patogenezę PD pozwala, przy zastosowaniu metodologii sekwencjonowania eksomowego następnej generacji, na priorytyzację w analizie bioinformatycznej nowych wariantów w genach których produkty wchodzi w interakcje ze znanymi już białkami zaangażowanymi w PD, lub należą do tych samych szlaków komórkowych. Integracja danych, nawet z badań dotyczących zmienności genów w niewielkich grupach pacjentów, pozwoli w przyszłości na opracowanie „mapy” zaangażowania procesów komórkowych w patogenezę zarówno PD, jak i innych chorób określanych jako parkinsonizm atypowy (np. postępujące porażenie nadjądrowe, zwyrodnienie korowo-podstawne, czy zanik wieloukładowy). Baza danych określana jako „Mapa choroby Parkinsona”, której celem jest opisanie mechanizmów molekularnych PD tworzona jest obecnie w Luxembourg Centre for Systems Biomedicine (http://www.en.uni.lu/lcsb/research/parkinson_s_disease_map).

W grupie chorób neurogenetycznych szczególne miejsce zajmują tzw. choroby powtórzeń trójnukleotydowych (*ang.* Triplet Repeat Disorders, TREDS), których podłoże molekularne stanowią *mutacje dynamiczne*. Mutacje tego typu to zmiany w DNA, których mechanizm związany jest z niestabilnością sekwencji mikrosatelitarnych – ekspansją, czyli zwielokrotnieniem ich jednostki podstawowej. W przypadku mutacji *de novo* jest to przejście liczby powtórzeń mikrosatelitarnych z zakresu niepatogenego do patogenego, w przypadkach dziedzicznych zmiana liczby powtórzeń w zakresie „polimorfizmu zakresu chorobotwórczego”. Mutacje te dziedziczą się w sposób mendlowski, ale ich mechanizm ma „niemendlowski charakter” (dlatego zostały wydzielone jako odrębna grupa mutacji obok tzw. klasycznych mutacji mendlowskich), ponieważ podatność na zajście kolejnej mutacji zależy w tym przypadku od liczby już występujących powtórzeń, co powoduje ich wydłużanie i wzrastające ryzyko zajścia kolejnej mutacji w następujących pokoleniach (ryzyko zajścia mutacji o charakterze mendlowskim w każdym pokoleniu jest takie samo). Identyfikacja mutacji dynamicznych umożliwiła wyjaśnienie

obserwowanego w dziedziczeniu niektórych chorób neurogenetycznych zjawiska zmienności fenotypowej, szczególnie o charakterze międzypokoleniowym. Zjawisko to określa się mianem *antycypacji*, charakteryzowanej jako wcześniejsze występowanie objawów choroby oraz jej cięższy (ostrzejszy) przebieg w kolejnych pokoleniach. Antycypacja prowadzi do rzadziej obserwowanych postaci choroby, czasami o tak odmiennym obrazie klinicznym, że początkowo klasyfikowane były jako odrębne jednostki, czego przykładem są np. klasyczna i młodzieńcza postać choroby Huntingtona (*ang.* Huntington disease, HD) czy różne postaci kliniczne dystrofii miotonicznej typu 1 (*ang.* Myotonic Dystrophy type 1, MD1).

HD jest postępującą, nieuleczalną, chorobą neurodegeneracyjną której podłoże molekularne stanowi ekspansja sekwencji trójnukleotydowej (CAG)_n zlokalizowanej w otwartej ramce odczytu genu *HTT*, kodującego białko *huntingtyny*. Funkcja tego białka nie jest do końca poznana. Wiadomo, że zaangażowane jest w procesy rozwojowe układu nerwowego w okresie prenatalnym, ekspresję neurotropowego czynnika pochodzenia mózgowego (*ang.* Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF) oraz adhezję komórek. W pierwszym eksonie genu *HTT* znajduje się polimorficzny pod względem liczby ciąg powtórzeń trójnukleotydu (CAG)_n kodujący ciąg glutamin (Q) tworzących w białku domenę poliglutaminową (poli-Q). W populacji osób zdrowych liczba powtórzeń nie przekracza 35 (przy czym zakres 27-35 to liczba, która może prowadzić do powstania mutacji *de novo*), zakres patogeny o pełnej penetracji to powyżej 40 powtórzeń (zakres patogeny to powtórzenia >36, dla powtórzeń w zakresie 37-39 penetracja nie jest jednak pełna). Zwiększenie liczby powtórzeń (CAG)_n powoduje proporcjonalne powiększenie domeny poli-Q, jest to mutacja typu zmiany funkcji (*ang.* gain of function). Efektem mutacji jest zaburzenie prawidłowej funkcji *huntingtyny* w komórkach, a następnie wybiórczy zanik neuronów w mózgu; głównie GABA-ergicznym neuronów hamujących jąder podkorowych, co powoduje zaburzenia ruchowe (np. mimowolne ruchy płasawicze), ale także neuronów korowych, czego efektem jest zaburzenie funkcji poznawczych.

HD podobnie jak AD czy PD należy do grupy chorób agregacyjnych, gdyż i w jej przypadku znakiem rozpoznawczym jest tworzenie wewnątrzkomórkowych inkluzji zmutowanej *huntingtyny*. Jako że agregacja *huntingtyny* związana jest z obecnością patogenicznej domeny poli-Q, HD zaliczamy do grupy chorób określanych jako poliglutaminopatie. Do grupy tej należy szereg ataksji rdzeniowo mózdkowych

(ang. Spinocerebellar Ataxia, SCA), rdzeniowo-opuszkowy zanik mięśni (ang. Spino-Bulbar Muscular Atrophy, SBMA) oraz zanik jąder zębatych, czerwienych i ciał podwzgórzowych Luysa (ang. Dentatorubral-Palidoluysian Atrophy, DRPLA). Wszystkie są postępującymi chorobami neurodegeneracyjnymi charakteryzującymi się obecnością agregatów różnych białek o patogennych domenach poli-Q.

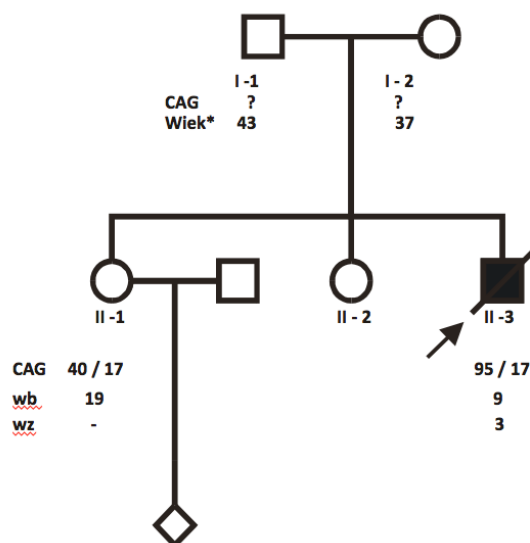
HD oraz pozostałe poliglutaminopatie, to choroby o późnym początku, w przypadku których około 80% zachorowań to czwarta i piąta dekada życia. Jednak choroba może rozpocząć się w każdym wieku, dlatego oprócz najczęstszej formy wieku średniego wyróżniana jest forma młodzieńcza i forma wieku podeszłego o wieku zachorowania odpowiednio <20 r.ż. i >60 r.ż.. Wiek zachorowania wykazuje ujemną korelację z patogenną liczbę powtórzeń (CAG)_n, aczkolwiek liczba powtórzeń nie jest jedynym czynnikiem o tym decydującym. W przypadku zakresu 40-55 powtórzeń (CAG)_n związanego z najczęstszą postacią wieku średniego, liczba powtórzeń wpływa na wiek zachorowania (wystąpienia zaburzeń ruchowych) tylko w około 56%, pozostała zmienność, która jest w dużej mierze dziedziczna, to modyfikujący wpływ innych czynników genetycznych. Badania nad modyfikatorami fenotypu trwają od szeregu lat również z udziałem polskich pacjentów, którzy zostali zdiagnozowani w Instytucie Psychiatrii i Neurologii w Warszawie (IPiN), gdzie już w 1995 wprowadzona została przeze mnie diagnostyka molekularna HD [Pkt A5, 6, 8 *publikacje habilitanta nie wchodzące w skład osiągnięcia naukowego*]. Obecnie proponowanych jest szereg genów w tym np. *GRIN2A* i *GRIN2B* (wiązanymi również z zaburzeniami neurorozwojowymi w tym NI i EIEE), *UCL1* (związany z podatnością do zachorowania na PD) czy *APOE*, którego polimorfizm związany jest z ryzykiem zachorowania na AD, jako potencjalne modyfikatory fenotypu HD. Są to geny kodujące białka zaangażowane w te same, co w przypadku innych chorób neurogenetycznych, procesy komórkowe takie jak transmisja sygnału (*GRIN2A*, *GRIN2B*, *GRIN2C*), degradacja białek (*UCL1*), transkrypcja (*TCERG1*, *TP53*), odpowiedź na stress/apoptoza (*DFFB*, *MAP3K5*, *MAP2K6*), transport aksonalny (*HAP1*) oraz szereg procesów metabolicznych, w tym metabolizm lipidów (*APOE*). [Gusella, MacDonald 2009]

W przypadku HD z wiekiem zachorowania wiąże się także inny obraz kliniczny i przebieg choroby. Najcięższe postaci to dziecięca/młodzieńcza HD (10% chorych w tym 2% o wieku zachorowania <10 r.ż.) pojawiające się w rodzinnych przypadkach choroby w dziedziczeniu odcjowskim jako wynik procesu antycypacji. Wczesne postaci HD charakteryzują się w obrazie klinicznym sztywnością i ogólnym

spowolnieniem ruchowym, padaczką i regresem rozwoju. Brak jest u pacjentów (przynajmniej we początkowej fazie choroby, a czasami całkiem) ruchów płasawicznych, tak charakterystycznych dla typowej postaci HD. Pierwszy przykład takiej postaci opisany został przez Westphala u pacjenta ze sztywnością i hipokinezą, z zaznaczeniem jednak, że nie jest to HD. Dlatego też później wczesną postać HD określano jako wariant Westphala. Przykład dziecięcej postaci HD opisujemy w pracy **„Huntington’s disease at 9 year-old boy. Clinical course and neuropathological examination.”** (Wojaczyńska-Stanek i wsp. 2006, poz. 3). Pacjent zwrócił naszą uwagę ze względu na wczesne, bo już w 3 r.ż., wystąpienie choroby, szereg niespecyficznych dla HD objawów klinicznych, które przy braku wywiadu rodzinnego, aż do momentu wystąpienia w 9 r.ż. ruchów płasawicznych nie wskazywały na tę chorobę. Badanie molekularne wykonane w tym okresie potwierdziło podejrzenie HD, u pacjenta zidentyfikowano 95 powtórzeń (CAG)_n w zmutowanym allelu genu (dla młodzieńczej postaci jest to zazwyczaj >60). Wynik wskazywał na zajście silnej ekspansji w dziedziczeniu mutacji skoro żadne z rodziców nie wykazywało wczesnej postaci HD. Rodzice nie zgodzili się jednak na poddanie badaniom przedobjawowym, o rodzinnym charakterze choroby świadczył jednak wynik badania przedobjawowego siostry probanda będącej nosicielką patogennej liczby powtórzeń (Ryc.6). Na podstawie wyników badań molekularnych można zakładać, że nosicielem mutacji, o liczbie powtórzeń około 40 jest ojciec probanda, gdyż tak silne zwielokrotnienie liczby powtórzeń opisywane były w literaturze tylko w dziedziczeniu odojcowskim (formy dziecięce HD w dziedziczeniu odmatczynym związane są z wystąpieniem u matki wczesnej postaci HD). Prezentowana w ww. pracy rodzina jest warta odnotowania właśnie ze względu na fakt, że tak wczesna postać dziecięcej HD u potomstwa zdrowych klinicznie osób zdarza się bardzo rzadko, a są to istotne przypadki biorąc pod uwagę kwestie poradnictwa genetycznego. Wynik badania diagnostycznego probanda był informacją o wystąpieniu w rodzinie ciężkiej nieuleczalnej choroby genetycznej i ryzyku zachorowania krewnych. W takich sytuacjach elementem poradnictwa genetycznego jest zaproponowanie osobom o ryzyku zachorowania wykonanie badań przedobjawowych.

Badania przedobjawowe, pozwalają na ustalenie czy klinicznie zdrowy badany jest nosicielem mutacji genu HTT czy nie, a więc czy zachoruje w którymś momencie życia. Podjęcie decyzji o wykonaniu testu przedobjawowego w przypadku tak ciężkiej i nieuleczalnej choroby jak HD to sprawa ogromnie ważna i rzutująca na

całe dalsze życie. Dlatego też badania przedobjawowe, od momentu ich udostępnienia prowokowały dyskusje oraz budziły kontrowersje i obawy, zarówno wśród pacjentów i ich rodzin, jak i w środowisku medycznym. Efektem tych obaw było wypracowanie wspólnego stanowiska i opracowanie rekomendacji co do sposobu przeprowadzania testów przedobjawowych i prenatalnych (IHA 1994).



Ryc. 6 Rodzowód pacjenta z dziecięcą postacią HD (II-3) bez pozytywnego wywiadu rodzinnego choroby. (CAG - liczba powtórzeń w allelach genu *HTT*, wb – wiek badania, wz – wiek zachorowania, wiek* - wiek rodziców w momencie badania probanda). Wg. Wojaczyńska-Stanek i wsp. (2006) Huntington's disease at 9 year-old boy. Clinical course and neuropathological examination. *J Child Neurol*; 21(12):1068-73

Rekomendacje te zostały następnie uaktualnione dzięki pracom grupy roboczej do spraw testów genetycznych i poradnictwa Europejskiej Sieci Choroby Huntingtona (European Huntington's Disease Network; Genetic Testing and Counselling Working Group), której jestem członkiem. Aktualizacja rekomendacji była konieczna w związku z poszerzeniem wiedzy na temat choroby i jej podłoża (allele „szarej strefy” o niepełnej penetracji i allele niestabilne w dziedziczeniu), ale także rozwojem metod zapłodnienia pozaustrojowego oraz diagnostyki preimplantacyjnej. (MacLeod i in. 2013, Pkt. 5A, 14 publikacja habilitanta nie wchodząca w skład osiągnięcia naukowego). Pokazuje to, że kwestii badań i poradnictwa genetycznego nie można rozpatrywać w oderwaniu od rozwoju wiedzy na temat podłoża molekularnego choroby.

Analiza problemów związanych z przeprowadzaniem badań molekularnych w rodzinach dotkniętych HD była tematem mojej pracy dyplomowej w ramach studiów podyplomowych *Etyka praktyka lekarskiej i opieki medycznej (Pkt.2)*; „**Pacjent rozszerzony**” – *chory i jego rodzina. Konflikty interesów wynikające z możliwości przeprowadzenia badań genetycznych.*” (Hoffman-Zacharska 2015, poz. 14) jak również pracy *Niezależność jednostki a determinizm genetyczny – decyzje w obliczu możliwości wykonania badań przedobjawowych w chorobie Huntingtona.* (Hoffman-Zacharska 2014, poz. 13) opublikowanej w antologii „*Etnografie medycyny.*” będącej podsumowaniem prowadzonego w Instytucie Etnologii i Antropologii Kulturowej UW projektu naukowego „*Rodzina i reprodukcja w kontekście rozwoju genetyki i nowych technologii medycznych. Perspektywa antropologiczna.*”.

Rekomendacje opracowane dla badań przedobjawowych w HD (obecnie trwają prace nad rekomendacjami badań diagnostycznych, ze względu na takie przypadki jak opisany w ww. pracy, oraz mutacje *de novo*) stanowią wytyczne poradnictwa genetycznego dla innych monogenowych chorób neurodegeneracyjnych o późnym początku w tym innych poliglutaminopatii jak SCA, ale także AD czy PD.

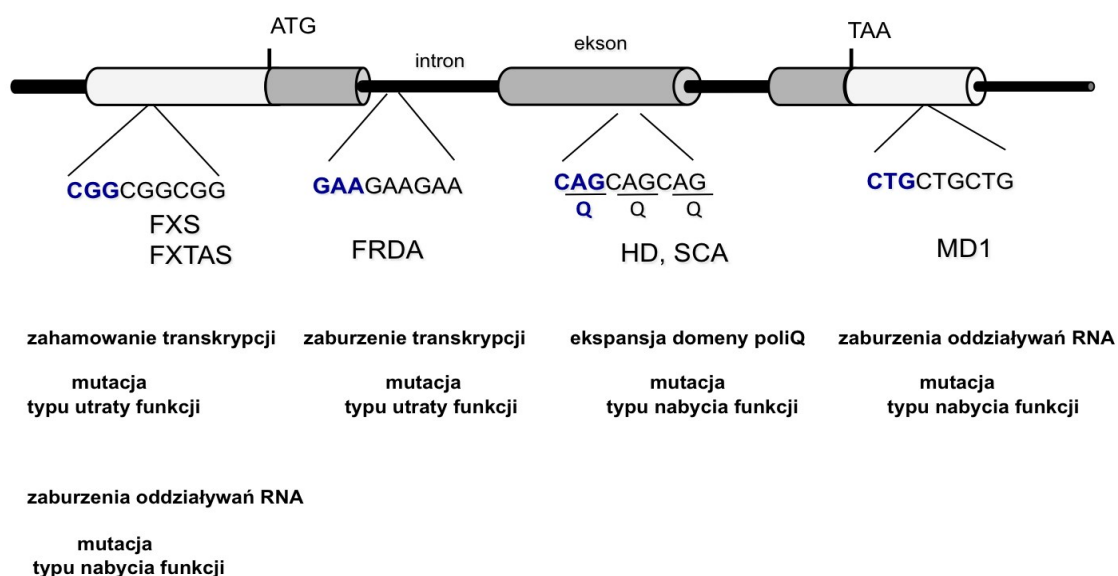
Ataksje rdzeniowo-mózdkowe z grupy SCA stanowią heterogenną grupę jednostek obejmującą kilka poliglutaminopatii SCA1, 2, 3, 6, 8, 7 i 17 związanych z mutacjami w różnych genach, których produkty białkowe uczestniczą w różnych procesach komórkowych. Jednak tylko w przypadku SCA6 i SCA17 produkt genu i jego funkcja są jednoznacznie ustalone. W przypadku SCA6 defekt dotyczy podjednostki napięciowo zależnego kanału wapniowego CAV2.1 kodowanej przez gen *CACNA1*, aczkolwiek ze znanych mutacji tego genu jedynie ekspansja powtórzeń (CAG)_n prowadzi do procesu neurodegeneracji. Mutacje punktowe związane są z wystąpieniem ataksji epizodycznej typ 2 (*ang.* episodic ataxia type 2, EA2) i rodzinnej migreny połowiczoporażnej (*ang.* familial hemiplegic migraine type 1 – FHM1). Badania ostatniego roku wskazują również na zaangażowanie tego genu w rozwój zaburzeń ze spektrum autyzmu oraz encefalopatii padaczkowej (Damaj i wsp. 2015). SCA17 to choroba zaliczana do fenokopii HD i w populacjach pochodzenia europejskiego analiza związanego z nią genu *TBP* jest pierwszy etapem diagnostyki różnicowej dla pacjentów z klinicznym rozpoznaniem HD, lecz bez mutacji w genie *HTT*. *TBP* jest genem kodującym jeden z podstawowych czynników transkrypcyjnych (*ang.* TATA-binding protein, TBP). Do roku 2001 gdy zidentyfikowano ekspansję powtórzeń (CAG)_n w genie *TBP* u pacjenta z ataksją, uważano że mutacje tego genu

powinny być letalne, zaburzając funkcje polimerazy RNA typu II, czyli proces transkrypcji genów, w tym genów kodujących białka (Nakamura i wsp. 2001) .

W Polsce w wyniku rozpoczętych przeze mnie w Instytucie Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, badań nad ataksjami z grupy SCA zidentyfikowano pacjentów tylko z trzema formami tej choroby SCA1, 2 i 17. Stwierdzone zostało również występowanie ekspansji w *locus* związanym z SCA8 zarówno u pacjentów z ataksją (również z mutacjami w innych genach związanych z SCA), jak i kohorcie osób zdrowych. Wyniki tych badań przedstawione zostały w pracach **“SCA8 repeats expansion coexists with SCA1 – not only with SCA6.”** (Sulek i wsp. 2004, poz. 1) oraz **“Polymorphism of trinucleotide repeats in non-translated regions of SCA8 and SCA12 loci – characterization of the Polish healthy group.”** (Sulek i wsp. 2005, poz. 2). Częstość występowania SCA8 w grupie ataksji dominujących szacuje się na 2 do 5%, na podstawie szeregu badań wiadomo jednak, że częstość występowania choroby jest niższa od częstości występowania ekspansji w genie/genach z nią związanych.

Podłoże molekularne nie jest w przypadku SCA8 do końca wyjaśnione, mutacje dynamiczna dotyczy tu regionu powtórzeń ulegających dwukierunkowej transkrypcji; (CTG)_n w nie ulegającym translacji regionie 3' genu *ATXN8OS* i (CAG)_n w otwartej ramce odczytu zachodzącego na niego na nici komplementarnej genu *ATXN8*. Wskazuje to na zaangażowanie w patogenezę SCA8 dwóch mechanizmów (Ryc. 7), nabycia toksycznych funkcji przez RNA (trakt poli-CUG w mRNA *ATXN8OS*), co prowadzi do zaburzenia prawidłowego procesowania RNA, oraz wydłużenie domeny poli-Q (powtórzenia (CAG)_n w ramce odczytu *ATXN8*) i zaburzenie szeregu procesów komórkowych podobnie jak w innych poliglutaminopatiach (Batra i wsp. 2009). Powtórzenia (CTG)_n/(CAG)_n w *locus ATXN8OS/ATXN8* są wysoko polimorficzne, zakres prawidłowy to 15-50 powtórzeń, u chorych najczęstsza liczba powtórzeń to 80-250, chociaż identyfikuje się je w zakresie 71-1300. Dla wszystkie allele zakresu patogennego obserwuje się zjawisko obniżonej penetracji, najczęściej jednak dla allele <100 powtórzeń. Takie allele identyfikuje się głównie w kohortach osób zdrowych, lub jako współwystępujące z mutacjami w innych genach związanych z SCA. W analizowanym materiale omawianym w ww. pracach takie allele zidentyfikowano u 1% badanych w grupie kontrolnej oraz 3% pacjentów z SCA1. Wśród wszystkich probandów z SCA, przy wykluczeniu mutacji związanych z SCA1, 2, 3, 6, 7, 12, 17 i DRPLA, częstość ekspansji SCA8 wynosiła 1,4%, były to jednak zawsze allele o 75 do 180 powtórzeń, co wskazuje na obniżoną penetrację mutacji

w tym zakresie powtórzeń. Badania ostatnich lat prowadzone dla różnych typów SCA, wykazują, że „geny poliglutaminowe” wchodzi z sobą w interakcje wpływając na modyfikację wieku zachorowania pacjentów, i że dotyczy to również polimorfizmu liczby powtórzeń (CAG)_n w zakresach niepatogennych (DuMontcel i wsp. 2014). Dyskusyjny jest również wpływ polimorfizmu powtórzeń (CAG)_n jako modyfikatorów genetycznych w takich chorobach jak choroba Parkinsona czy stwardnienie zanikowe boczne.



Ryc.7 Alternatywne mechanizmy patogenne mutacji dynamicznych.

W znanych jednostkach chorobowych powodowanych mutacjami dynamicznymi patogenne sekwencje mikrosatelitarne zlokalizowane są w otwartej ramce odczytu (poliglutaminopatie – jak HD czy jednostki z grupy SCA) lub poza nią w sekwencjach nie ulegających translacji jak w przypadku zespołu kruchego chromosomu X (ang. Fragile X Syndrome, FXS) i allelicznego zespołu drżenia i ataksji zw. z kruchym miejscem FraXA (ang. Fragile X - associated tremor/ataxia syndrome, FXTAS). Różna lokalizacja mutacji związana jest z innymi mechanizmami patogennymi, w pierwszym przypadku są to mutacje dominujące nabycia funkcji (ang. gain of function) związane z zaburzeniami oddziaływań na poziomie białka. W przypadku sekwencji poza sekwencją kodującą białko mamy do czynienia z mutacjami dominującymi – „toksyczny RNA” (oddziaływania RNA-białka i zaburzenia na poziomie prawidłowego składania transkryptu,) brak transkrypcji. Zaburzenie poziomu transkrypcji poprzez tworzenie struktur trzeciorzędowych („samobójczy DNA”) związane jest z dziedziczeniem recesywnym. W przypadku mutacji prowadzących do powstania patogennej domeny poli-Q mamy o czynienia z chorobami neurodegeneracyjnymi, w pozostałych przypadkach są to choroby wieloukładowe.

Ataksje rdzeniowo-mózdzkowe z grupy SCA, będące poliglutaminopatiami charakteryzują się późnym wiekiem zachorowania. Podobnie jak w przypadku HD jest to okres czwartej, piątej dekady życia jednak choroba w wyniku zjawiska antycypacji w dziedziczeniu odcjowskim może ujawniać się w już w okresie rozwojowym (formy młodzieńcze, wiek zachorowania <20 r.ż.). Obraz kliniczny dla poszczególnych jednostek nie zawsze pozwala na jednoznaczną ich klasyfikację, gdyż jak w przypadku większości chorób neurodegeneracyjnych w bardziej zaawansowanych stadiach choroby jego specyficzność ulega zatarciu a postaci młodzieńcze pod względem

obrazu klinicznego odbiegają od form podstawowych choroby. SCA należą do szerszej grupy jednostek chorobowych określanych jako ataksje (bezład), zaburzających koordynacją ruchową, poczucie równowagi (upośledzając zdolności chodzenia) ale także mowę czy przełykanie. Ataksji mogą mieć charakter nabyty, jako wynik urazu lub innego procesu chorobowego lub charakter dziedziczny. Choroba może ujawniać się zarówno w wieku dorosłym jak i rozwojowym.

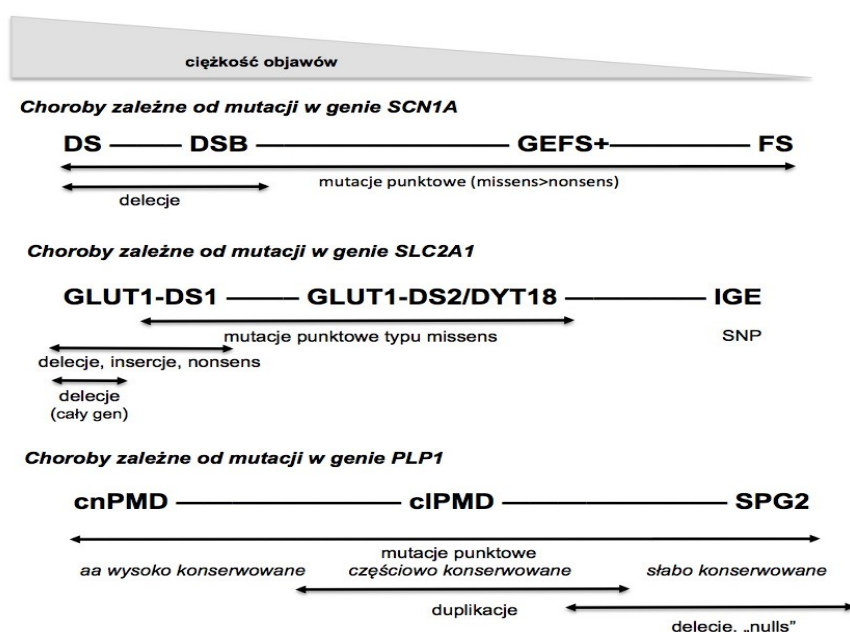
Najczęstszą formą ataksji w okresie rozwojowym jest jednak, dziedziczona jako cecha autosomalnie recesywna, ataksja Friedreicha (*ang.* Friedreich ataxia, FRDA) występująca w populacjach indoeuropejskich z częstością 1 na 50 000 osób (nosicielstwo nieprawidłowych alleli szacuje się na 1 na 80-100). FRDA jest kolejną chorobą z grupy TREDs, której podłoże molekularne stanowią mutacje dynamiczne. W tym przypadku jest to jednak ekspansja powtórzeń (GAA)_n w pierwszym intronie genu *FXN*, kodującego mitochondrialne białko odgrywające rolę w homeostazie i metabolizmie żelaza. FRDA stanowi około 75% wszystkich zachorowań na ataksję przed 25 rokiem życia. Jest to choroba wieloukładowa, a jej klasyczna postać charakteryzuje się degeneracją w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym, której mogą towarzyszyć kardiomiopatia, cukrzyca oraz zaburzenia ze strony układu kostnego. Większość pacjentów rozwija klasyczną postać choroby, u około 25% przebieg choroby jest atypowy, z wiekiem zachorowania powyżej 25 roku życia. Formy te określane są jako późna i bardzo późna forma ataksji Friedreicha (*ang.* late-onset and very late-onset FRDA, LOFA and VLOFA). Opisane zostały również przypadki o bardzo wczesnym wieku zachorowania. Obraz kliniczny choroby w przypadku FRDA koreluje częściowo z typem i zakresem mutacji patogennych, aczkolwiek na podstawie genotypu *FXN* nie można przewidzieć dokładnie obrazu klinicznego i przebiegu choroby. Najczęściej (96-98% chorych) identyfikowana jest u pacjentów bialleliczna ekspansja powtórzeń (GAA)_n. U chorych z atypowym przebiegiem choroby stwierdza się współwystępowanie ekspansji w jednym allelu i mutacji punktowej lub delecji genu/fragmentu genu *FXN* w drugim. Nie zidentyfikowano do tej pory pacjentów z dwoma mutacjami punktowymi, lub mutacją punktową i delecją. Mutacja dynamiczna w przypadku genu *FXN* powoduje częściowe zahamowanie transkrypcji i obniżenie poziomu frataksyny do 4%-29% poziomu prawidłowego, natomiast mutacje punktowe i delecje brak syntezy funkcjonalnego białka. Dlatego przyjmuje się, że niski poziom frataksyny prowadzący do dysfunkcji mitochondriów ma charakter patogenny, natomiast jej brak jest letalny.

Delecje genu w jednym allelu u pacjentów z FRDA opisywane są bardzo rzadko. W pracy „*Friedreich ataxia is not only GAA repeats expansion disorder - implications for molecular testing and counselling.*” (Hoffman-Zacharska i wsp. 2016) omawiając przypadek pacjenta, u którego jako podłoże molekularne choroby zidentyfikowana została ekspansja i delecja, przeprowadziliśmy przegląd danych literaturowych dotyczących chorych o takim genotypie. Łącznie z prezentowanym przez nas przypadkiem opisanych zostało dziesięciu takich chorych. Jako że rutynowe badanie molekularne ukierunkowane jest na identyfikację ekspansji (GAA)_n powstaje pytanie, czy nie prowadzi to do niedoszacowania częstości występowania delecji. Analiza danych pacjentów z ekspansją i delecją w *FXN* wskazuje jednak, że pomimo braku wyraźnych cech klinicznych dla genotypu delecja/ekspansja należy zastanawiać się nad taką możliwością jeżeli objawy choroby wystąpiły wcześniej, choroba charakteryzuje się znaczną progresją a u pacjenta występują ostrzejsze niż przeciętnie objawy kardiomiopatii przerostowej. W takich przypadkach sugerujemy rozszerzenie diagnostyki o badania ilościowe genu i nosicielstwa u rodziców oraz proponujemy algorytm postępowania diagnostycznego.

W chwili obecnej opisano już około 7000 tzw. chorób rzadkich (*ang.* orphan diseases), wśród których zdecydowana większość to choroby monogenowe, 90% z nich wpływa na skrócenie długości życia pacjentów, podobna liczba na wystąpienie niepełnosprawności intelektualnej. Dla 95% z tych chorób nie ma leczenia przyczynowego. Rozwój technik analizy DNA umożliwia obecnie diagnostykę około 4 500 chorób i analizę ponad 5 000 genów (www.genetests.org). Zawsze pozostaje pytanie jakie znaczenie ma możliwość przeprowadzanie testów genetycznych, skoro dla większości chorób nie ma terapii. Jednak jak wskazują badania istnienie takiej możliwości jest istotne zarówno dla rodzin dotkniętych tymi chorobami, jak i od strony zrozumienia ich istoty. Identyfikacja podłoża choroby kończy tzw. „diagnostyczną odyseję” pacjentów i ich rodzin. Nawet jeżeli dla zdiagnozowanej choroby nie ma leczenia jednoznaczna diagnoza pozwala na wdrożenie odpowiedniego postępowania terapeutycznego. Nie pozostaje również bez znaczenia fakt, że chorzy i ich rodziny mogą uzyskać wreszcie adekwatną poradę genetyczną. Pozwala to im na podjęcie odpowiednich decyzji życiowych zarówno w kwestii organizacji życia prywatnego jak i zawodowego, ale także w kwestiach prokreacyjnych (około 75% chorób dotyczy dzieci). Poznanie podłoża molekularnego choroby ma również znaczenie poznawcze, zrozumienie dysfunkcji, na poziomie molekularnym, prowadzących do ekspresji danego fenotypu jest pierwszym etapem niezbędnym do opracowania metod terapeutycznych i rozwoju medycyny spersonalizowanej.

Ostatnie lata przyniosły szybki rozwój technik wieloprzepustowych (aCGH, NGS) pozwalających na równoległą analizę całych genomów, eksomów czy wreszcie wybranych grup genów (tzw. paneli genowych) w celu identyfikacji podłoża danego fenotypu. Pociąga to za sobą tendencje odnoszenia się do dużych grup pacjentów, zastosowania skomplikowanych narzędzi bioinformatycznych w analizie uzyskanych danych, uzupełnianych o analizę funkcjonalną na modelach komórkowych czy zwierzęcych. Jednakże identyfikacja nowych genów zaangażowanych w rozwój określonej jednostki chorobowej lub jej fenokopii, jeżeli ma stanowić narzędzie diagnostyczne dla genetyki medycznej, musi pociągać za sobą nie tylko poznanie mechanizmów molekularnych, ale także charakterystyki obrazu klinicznego związanego z dysfunkcją określonych genów, szlaków komórkowych. Dlatego też obserwowane ostatnio rezygnowanie z publikowania prac ze szczegółowymi opisami poszczególnych przypadków klinicznych (tzw. *case reports*), zarówno dla znanych już genów, jak i nowo identyfikowanych, nawet jeżeli w literaturze opisano tylko kilka

przypadków chorych, nie jest dobrą tendencją, w kontekście poznania zmienności fenotypowych i poszukiwania genetycznych czynników je modyfikujących. Coraz częściej tak jak w przypadku genów *SCN1A*, *PLP1* oraz *SLC2A1*, zaczynamy mówić o spektrach fenotypowych zależnych od mutacji w konkretnym genie, określając je jak w przywołanym przykładzie chorobami *SCN1A*-, *PLP1*- czy *SLC2A1*-zależnymi (Ryc. 8).



Ryc. 8 Korelacja genotyp-fenotyp w zakresie chorób zależnych od mutacji w genach *SCN1A*, *PLP1* i *SLC2A1*. Na rycinie przedstawiono koncepcję uznania poszczególnych zespołów jako spektrum fenotypowe od jednostek o ciężkim przebiegu do stosunkowo łagodnych zależne od rodzaju mutacji w genie. Dla chorób zależnych od mutacji w genie *SCN1A* jest to spektrum chorób od ciężkiej encefalopatii padaczkowej o niepomyślnym rokowaniu dla pacjenta (DS i DSB) do łagodnych w przebiegu i o dobrych rokowaniach drgawek gorączkowych (FS) poprzez szereg zespołów padaczkowych z drgawkami gorączkowymi plus (GEFS+). Dla chorób *SLC2A1* jest to spektrum od ciężkiej encefalopatii padaczkowej poprzez zespoły padaczkowe i zaburzenia ruchowe/napadowe po podatność do wystąpienia idiopatycznej padaczki uogólnionej (IGE). W przypadku *PLP1* mamy do czynienia z kontinuum zespołów hipomielinizacyjnych o szerokim spektrum objawów od ciężkiej wrodzonej postaci PMD (cnPMD), przez klasyczną postać PMD (ciPMD) do spastycznej paraplegii o stosunkowo najłagodniejszym przebiegu. Kontinuum to odpowiada rodzajom mutacji oraz poziomowi zachowania oligodendrocytów.

Szereg chorób genetycznie uwarunkowanych charakteryzuje się zmiennością obrazu klinicznego będących wynikiem zarówno heterogenności *locus* jak i heterogenności *allelicznej*, ale także niepełnej penetracji, zmiennej ekspresywności. Dlatego tylko szczegółowe poznanie fenotypów związanych z typem mutacji w poszczególnych genach czy wręcz ich lokalizacją w odniesieniu do domen

kodowanych przez nie białek pozwala dopiero na ustalenie korelacji genotypowo-fenotypowych i efektywne wykorzystanie testów genetycznych jako narzędzi diagnostycznych, ale także poznawczych w kontekście poznania zaburzeń interakcji z innymi białkami wspólnych szlaków metabolicznych czy sygnałowych.

Piśmiennictwo:

1. Batra R, Charizans K, Swanson M (2009) Partners in crime: bidirectional transcription in unstable microsatellite disease. *Hum Mol Genet* 19R1; 77-82
2. Bertram L, Tanzi RE (2005) The genetic epidemiology of neurodegenerative disease. *J Clin Invest*; 115:1449-57
3. Damaj L, Lupien-Meilleur A, Lortie A et al. (2015) CACNA1A haploinsufficiency causes cognitive impairment, autism and epileptic encephalopathy with mild cerebellar symptoms *Eur J Hum Genet* 23;1505-12
4. Du Montcel ST, Durr A, Bauer P et al. (2014) Modulation of the age at onset in spinocerebellar ataxia by CAG tracts in various genes. *Brain* 137:2444-55
5. Gatto CL, Broadie K (2010) Genetic controls balancing excitatory and inhibitory synaptogenesis in neurodevelopmental disorder models. *Front Synaptic Neurosci* 7:1-19
6. Gusella JF, MacDonald ME (2009) Huntington's disease: the case for genetic modifiers. *Genome Medicine* 1:80
7. Hatano T, Kubo S, Sato S et al. (2009) Pathogenesis of familial Parkinson's disease: new insights based on monogenic forms of Parkinson's disease. *Jour Neurochem* 111: 1075-93
8. International Huntington Association and the World Federation of Neurology Research Group on Huntington's Chorea (1994) *Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. Journal of Medical Genetics* 3:555-59.
9. Klassen T, Davis C, Goldman A et al. (2011) Exome sequencing of ion channel genes reveals complex variant profiles confounding personal risk assessment in epilepsy. *Cell* 145:1036-48
10. Kibe T, Miyahara J, Yokochi K, Iwaki A. (2009) A novel PLP mutation in a Japanese patient with mild Pelizaeus-Merzbacher disease. *Brain Dev* 31:248-51.
11. Lucking CB, Durr A, Bonifati V, et al. (2000) Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. French Parkinson's disease Genetic Study Group. *N Engl J Med* 342:1560-67.
12. McDermott E, de Silva P (2005) Impaired neuronal glucose uptake in pathogenesis of schizophrenia - can GLUT 1 and GLUT 3 deficits explain imaging, post-mortem and pharmacological findings? *Med Hypotheses*. 65:1076-81

-
13. MacLeod R, Tibben A, Frontali M, Evers-Kiebooms G, et al. (2013) Recommendations for the predictive genetic test in Huntington's disease *Clinical Genetics* 83: 221-31
14. Nakamura K, Jeong SY, Uchihara T et al. (2001) SCA17, a novel autosomal dominant cerebellar ataxia caused by an expanded polyglutamine in TATA-binding protein. *Hum Mol Genet.* 10:1441-48
15. Rakhade Sn, Jensen FE (2009) Epileptogenesis in the immature brain: emerging mechanisms. *Nat Rev Neurol* 5(7): 380-403
16. Van Maldergem L, Hou Q, Kalscheuer VM et al. (2013) Loss of function of KIAA2022 causes mild to severe intellectual disability with an autism spectrum disorder and impairs neurite outgrowth. *Hum Mol Genet* 22: 3306-14.


Dorota Hoffman-Zacharska

5. Osiągnięcia naukowo-badawcze i aktywność naukowa habilitanta (wg #3 rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 1 września 2011)

A) Publikacje naukowe w czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JRC)

Prace będące podstawą do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego zaznaczono pogrubioną czcionką

1. Gniadkowski M., Fiett J., Borsuk P., **Hoffman-Zacharska D.**, Stępień P.P., Bartnik E. (1991) Structure and evolution of 5S rRNA genes and pseudogenes in the genus *Aspergillus*. *Journal of Molecular Evolution* 33(2); 175-178
IF=3.150, indeks cytowań: 7, udział 5%
Wkład habilitanta: współudział w wykonaniu badań molekularnych (skonstruowanie banku genów *Aspergillus awamori*)
2. Cooper G., Amos W., **Hoffman D.**, Rubinsztein D.C. (1996) Network analysis of human Y microsatellite haplotypes. *Human Molecular Genetics* 5(11); 1759-1766
IF=6.512, indeks cytowań: 86, udział 30%
Wkład habilitanta: współudział w wykonaniu badań molekularnych (analiza markerów mikrosatelitarnych na chromosomie Y dla populacji afrykańskiej i kaukaskiej)
3. Jabłońska-Skwiecińska E., Zimowski J.G., Kłopocka J., Bisko M., **Hoffman-Zacharska D.**, Zaremba J. (1997) Erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Poland; A study on the 563 and 1311 mutations of the G6PD gene. *European Journal of Human Genetics* 5; 22-24
IF=3.112, indeks cytowań: 7, udział 15%
Wkład habilitanta: współudział w wykonaniu badań molekularnych genu G6PD, oraz współudział w redagowaniu manuskryptu
4. Bednarska-Makaruk M., Bisko M., Puławska M.F., **Hoffman-Zacharska D.**, Rodo M., Roszczyńko M., Solik-Tomassi A., Broda G., Polakowska M., Pytlak A., Wehr H. (2001) Familial defective apolipoprotein B-100 in a group of hypercholesterolemic patients in Poland. Identification of a new mutation Thr₃₄₉₂Ile in the apolipoprotein B gene. *European Journal of Human Genetics* 9; 836-842
IF=3.173, indeks cytowań: 14, udział 5%
Wkład habilitanta: wykonanie badań molekularnych, analiza mutacji, współudział w redagowaniu manuskryptu
5. **Sulek A., Hoffman-Zacharska D., Zdzenicka E., Zaremba J. (2003) SCA8 repeats expansion coexists with SCA1 – not only with SCA6. American Journal of Human Genetics 73(4):972-974**
IF=11.602, indeks cytowań: 23, udział 40%
Wkład habilitanta: wykonanie badań molekularnych genu SCN1A, analiza mutacji, współudział w redagowaniu manuskryptu
6. Metzger S., Bauer P., Tomiuk J., Laccone F., Didonato S., Gellera C., Soliveri P., Lange H.W., Weirich-Schwaiger H., Wenning G.K., Melegh B., Havasi V., Baliko L., Wieczorek S., Arning L., Zaremba J., Sulek A., **Hoffman-Zacharska D.**, Basak A.N., Ersoy N., Zidovska J., Kebrdlova V., Pandolfo M., Ribai P., Kadas L., Kvasnicova M., Weber B.H., Kreuz F., Dose M., Stuhmann M., Riess O. (2006) The S18Y polymorphism in the UCHL1 gene is a genetic modifier in Huntington's disease. *Neurogenetics* 7(1):27-30.
IF=4.250, indeks cytowań: 24, udział 2%

Wkład habilitanta: wykonanie badań molekularnych, analiza mutacji i opracowanie wyników dla grupy polskich pacjentów

7. Wehr H., Bednarska-Makaruk M., Lojkowska W., Graban A., **Hoffman-Zacharska D.**, Kuczynska-Zardzewialy A., Mrugala J., Rodo M., Bochynska A., Sulek A., Ryglewicz D. (2006) Differences in Risk Factors for Dementia with Neurodegenerative Traits and for Vascular Dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 25;22(1):1-7

IF=2.511, indeks cytowań: 21, udział 15%

Wkład habilitanta: wykonanie badań molekularnych (analiza zmienności APOE), współudział w redagowaniu manuskryptu

8. Metzger S., Bauer P., Tomiuk J., Laccone F., Didonato S., Gellera C., Mariotti C., Lange H.W., Weirich-Schwaiger H., Wenning G.K., Seppi K., Melegh B., Havasi V., Baliko L., Wieczorek S., Zaremba J., **Hoffman-Zacharska D.**, Sulek A., Basak A.N., Soydan E., Zidovska J., Kebrdlova V., Pandolfo M., Ribai P., Kadasi L., Kvasnicova M., Weber B.H., Kreuz F., Dose M., Stuhmann M., Riess O. (2006) Genetic analysis of candidate genes modifying the age-at-onset in Huntington's disease. *Human Genetics* 120(2):285-92

IF=3.662, indeks cytowań: 22, udział 2%

Wkład habilitanta: wykonanie badań molekularnych, analiza mutacji i opracowanie wyników dla grupy polskich pacjentów

9. **Wojaczyńska-Stanek K., Adamek D., Marszał E., Hoffman-Zacharska D.** (2006) Huntington's disease at 9 year-old boy. Clinical course and neuropathological examination. *Journal of Child Neurology*; 21(12):1068-73

IF=1.592, indeks cytowań: 8, udział 40%

Wkład habilitanta: badania molekularne, współudział w redagowaniu manuskryptu

10. **Koziorowski D., Hoffman-Zacharska D., Sławek J., Szirkowiec W., Janik P., Bal J., Friedman A.** (2010) Low frequency of the PARK2 gene mutations in Polish patients with the early-onset form of Parkinson Disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 16(2):136-8

IF=2.406, indeks cytowań: 12, udział 40%

Wkład habilitanta: koncepcja, współudział w wykonaniu badań molekularnych (analiza mutacji w genie PARK2) współudział w redagowaniu manuskryptu

11. Mądry J., **Hoffman-Zacharska D.**, Królicki L., Jakuciński M., Friedman A. (2010) Duplikacja genu *PLP1*, jako przyczyna klasycznej formy choroby Pelizaeusa-Merzbachera - opis przypadku. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 44(5): 511-515

IF=0.448, indeks cytowań 2, udział 40%

Wkład habilitanta: koncepcja, wykonanie badań molekularnych genu PLP1, współudział w napisaniu manuskryptu

12. Depienne C., Trouillard O., Bouteiller D., Gourfinkel-An I., Poirier K., Rivier F., Berquin P., Nabbout R., Chaigne D., Steschenko D., Gautier A., **Hoffman-Zacharska D.**, Lannuzel A., Maurey H., Dusser A., Bru A., Gilbert G., Roubertie A., Kaminska A., Whalen S., Lesca G., Arzimanoglou A., LeGuern E. (2011) Mutations and deletions in *PCDH19* account for various familial or isolated epilepsies in female. *Human Mutation* 32(1): E1959-75.

IF= 6.887, indeks cytowań 38, udział 3%

Wkład habilitanta: współudział w wykonaniu badań molekularnych (wykonanie badań i analiza mutacji w genie PCDH19 w polskiej grupie kontrolnej) analiza manuskryptu

13. Bartnik M., Szczepanik E., Derwińska K., Wiśniowiecka-Kowalnik B., Gambin T., Sykulski M., Ziemkiewicz K., Kędzior M., Gos M., **Hoffman-Zacharska D.**, Mazurczak T., Jeziorek A., Antczak-Marach D., Rudzka-Dybała M., Mazurkiewicz H,

-
- Goszczańska-Ciuchta A, Zalewska-Miszkurka Z, Terczyńska I, Sobierajewicz M, Shaw CA, Gambin A, Mierzewska H, Mazurczak T, Obersztyn E, Bocian E, Stankiewicz P. (2012) Application of array comparative genomic hybridization in 102 patients with epilepsy and additional neurodevelopmental disorders. *American Journal of Medical Genetics B Neuropsychiatr Genet*; 159B(7):760-71
IF=3,231, indeks cytowań 15; udział 5%
Wkład habilitanta: praca koncepcyjna przy założeniach merytorycznych projektu, współudział w redagowaniu manuskryptu
14. MacLeod R, Tibben A, Frontali M, Evers-Kiebooms G, Jones A, Martinez-Descales A, Roos RA and Editorial Committee and WorkingGroup 'Genetic Testing Counselling' of the European Huntington Disease Network (**Hoffman-Zacharska D**) (2013) Recommendations for the predictive genetic test in Huntington's disease *Clinical Genetics* 83(3): 221-231
IF= 3.652, indeks cytowań: 26, udział jako członek grupy roboczej
Wkład habilitanta: współudział w opracowaniu rekomendacji, analiza tekstu
15. **Hoffman-Zacharska D, Kmiec T, Poznański J, Jurek M, Bal J. (2013) Mutations in the PLP1 gene residue p. Gly198 as the molecular basis of Pelizaeus-Merzbacher phenotype. Brain Development;35(9):877-80**
IF=1.668, indeks cytowań: 1, udział 70%
Wkład habilitanta: koncepcja, wykonanie badań molekularnych, analiza wyników badań molekularnych, przygotowanie manuskryptu
16. Charzewska A, Nawara M, Jakubiuk-Tomaszuk A, Obersztyn E, **Hoffman-Zacharska D.**, Elert E, Jurek M, Bartnik M, Poznański J, Bal J. (2013) Expanding the phenotype associated with missense mutations of the ARX Gene. *American Journal of Medical Genetics A*; 161(7):1813-6;
IF=2.048, indeks cytowań: 1, udział 20%
Wkład habilitanta: analiza wyników badań molekularnych do manuskryptu, współudział w redagowaniu manuskryptu
17. **Koziorowski D, Hoffman-Zacharska D, Sławek J, Jamrozik Z, Janik P, Potulska-Chromik A, Roszmann A, Tataj R, Bal J, Friedman A (2013) Częstość występowania mutacji w genach PARK2, PINK1, PARK7 w grupie polskich pacjentów z chorobą Parkinsona o wczesnym początku. Neurologia i Neurochirurgia Polska 47(4):319-324.**
IF=0.448, indeks cytowań: 4, udział 40%
Wkład habilitanta: koncepcja, charakterystyka molekularna pacjentów (wykonanie badań molekularnych i analiza wyników), współudział w redagowaniu manuskryptu
18. **Hoffman-Zacharska D., Koziorowski D., Ross O.A., Milewski M., Poznański J., Jurek M., Wszolek Z.K., Soto-Ortolaza A., Sławek J., Janik P., Jamrozik Z., Potulska-Chromik A., Jasińska-Myga B., Opala G., Krygowska-Wajs A., Czyżewski K., Dickson D.W., Bal J., Friedman A. (2013) Novel A18T and A29S substitutions in a-synuclein may be associated with sporadic Parkinson's disease. Parkinsonism Related Disorders 19(11):1057-60**
IF=2.406, indeks cytowań: 10, udział 40%
Wkład habilitanta: koncepcja, wykonanie badań molekularnych, analiza wyników badań molekularnych, opracowanie i przygotowanie manuskryptu
19. Suls A, Jaehn JA, Kecskés A, Weber Y, Weckhuysen S, Craiu DC, Siekierska A, Djémié T, Afrikanova T, Gormley P, von Spiczak S, Kluger G, Iliescu CM, Talvik T, Talvik I, Meral C, Caglayan HS, Giraldez BG, Serratosa J, Lemke JR, **Hoffman-Zacharska D**, Szczepanik E, Barisic N, Komarek V, Hjalgrim H, Møller RS, Linnankivi T, Dimova P, Striano P, Zara F, Marini C, Guerrini R, Depienne C,
-

-
- Baulac S, Kuhlenbäumer G, Crawford AD, Lehesjoki AE, de Witte PA, Palotie A, Lerche H, Esguerra CV, De Jonghe P, Helbig I; EuroEPINOMICS RES Consortium. (2013) De novo loss-of-function mutations in *CHD2* cause a fever-sensitive myoclonic epileptic encephalopathy sharing features with Dravet syndrome. *Am J Hum Genet.* 7;93(5):967-75.
IF = 10.987, indeks cytowań 40, udział jako członek konsorcjum
Wkład habilitanta: klasyfikacja pacjentów do badań na podstawie przeprowadzonych badań molekularnych dla wybranych genów (wykonanie badań molekularnych, analiza wyników badań molekularnych), współudział w redagowaniu manuskryptu
20. Nava C, Dalle C, Rastetter A, Striano P, de Kovel CG, Nabbout R, Cancès C, Ville D, Brilstra EH, Gobbi G, Raffo E, Bouteiller D, Marie Y, Trouillard O, Robbiano A, Keren B, Agher D, Roze E, Lesage S, Nicolas A, Brice A, Baulac M, Vogt C, El Hajj N, Schneider E, Suls A, Weckhuysen S, Gormley P, Lehesjoki AE, De Jonghe P, Helbig I, Baulac S, Zara F, Koeleman BP; EuroEPINOMICS RES Consortium (**Hoffman-Zacharska D**), Haaf T, LeGuern E, Depienne C. (2014) De novo mutations in *HCN1* cause early infantile epileptic encephalopathy. *Nature Genetics*; 46(6):640-5
IF = 29.352, indeks cytowań 27, udział jako członek konsorcjum
Wkład habilitanta: klasyfikacja pacjentów do badań na podstawie przeprowadzonych badań molekularnych dla wybranych genów (wykonanie badań molekularnych, analiza wyników badań molekularnych), współudział w redagowaniu manuskryptu
21. Jurek M, **Hoffman-Zacharska D**, Kozirowski D, Mądry J, Friedman A, Bal J. (2014) Intrafamilial variability of the primary dystonia DYT6 phenotype caused by p.Cys5Trp mutation in *THAP1* gene. *Neurol Neurochir Pol.* 48(4):254-257
IF = 0.64, indeks cytowań 0, udział 25%
Wkład habilitanta: koncepcja, analiza danych molekularnych, współudział w opracowaniu i redagowaniu manuskryptu
22. Craiu D, Dragostin O, Dica A, **Hoffman-Zacharska D**, Gos M, Bastian AE, Gherghiceanu M, Craiu M, Iliescu C. (2015) Rett-like onset in late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis (*CLN7*) caused by compound heterozygous mutation in the *MFSD8* gene and review of the literature data on clinical onset signs. *European Journal of Paediatric Neurology* 19:78-86
IF = 1.934, indeks cytowań: 0, udział 10%
Wkład habilitanta: klasyfikacja pacjentów do badań na podstawie przeprowadzonych badań molekularnych dla wybranych genów, współudział w redagowaniu manuskryptu
23. **Duszyk K, Terczynska I, Hoffman-Zacharska D (2015) Epilepsy and mental retardation restricted to females - X-linked epileptic infantile encephalopathy of unusual inheritance. Journal Applied Genetics**; 56(1): 49-56
IF = 1.902, indeks cytowań: 1, udział 50%
Wkład habilitanta: koncepcja, analiza wyników badań molekularnych, współudział w redagowaniu manuskryptu
24. EuroEPINOMICS-RES Consortium (**Hoffman-Zacharska D.**), Epilepsy Phenome/Genome Project, Epi4K Consortium (2014) De novo mutations in synaptic transmission genes including *DNM1* cause epileptic encephalopathies *American Journal of Human Genetics* 2;95(4):360-370
IF = 10.781, indeks cytowań: 34, udział jako członek konsorcjum
Wkład habilitanta: klasyfikacja pacjentów do badań na podstawie przeprowadzonych badań molekularnych dla wybranych genów (wykonanie badań molekularnych, analiza wyników badań molekularnych), współudział w redagowaniu manuskryptu
-

-
25. Charzewska A, Rzońca S, Janeczko M, Nawara M, Smyk M, Bal J, Hoffman-Zacharska D (2014) A duplication of the whole KIAA2022 gene validates the gene role in the pathogenesis of intellectual disability and autism. *Clinical Genetics* 88: 297-9

IF= 3.931, indeks cytowań: 0, udział 20%

Wkład habilitanta: koncepcja, analiza wyników badań molekularnych, współudział w redagowaniu manuskryptu

26. Larsen J, Carvill GL, Gardella E, Kluger G, Schmiedel G, Barisic N, Depienne C, Brilstra E, Mang Y, Nielsen JE, Kirkpatrick M, Goudie D, Goldman R, Jahn JA, Jepsen B, Gill D, Docker M, Biskup S, McMahon JM, Koeleman B, Harris M, Braun K, de Kovel CG, Marini C, Specchio N, Djeme T, Weckhuysen S, Tommerup N, Troncoso M, Troncoso L, Bevot A, Wolff M, Hjalgrim H, Guerrini R, Scheffer IE, Mefford HC, Muller RS; EuroEPINOMICS RES Consortium CRP (Hoffman-Zacharska D.) (2015) The phenotypic spectrum of SCN8A encephalopathy. *Neurology* 3;84(5):480-9.

IF= 8.286, indeks cytowań: 17, udział jako członek konsorcjum

Wkład habilitanta: klasyfikacja pacjentów do badań na podstawie przeprowadzonych badań molekularnych dla wybranych genów (wykonanie badań molekularnych, analiza wyników badań molekularnych), współudział w redagowaniu manuskryptu

27. Hardies K, May P, Djeme T, Tarta-Arsene O, Deconinck T, Craiu D; AR workinggroup of the EuroEPINOMICS RES Consortium (Hoffman-Zacharska D.), Helbig I, Suls A, Balling R, Weckhuysen S, De Jonghe P, Hirst J. (2015) Recessive loss-of-function mutations in *AP4S1* cause mild fever-sensitive seizures, developmental delay and spastic paraplegia through loss of AP-4 complex assembly. *Human Molecular Genetics* 15;24(8):2218-27.

IF= 6.393, indeks cytowań: 1, udział jako członek konsorcjum

Wkład habilitanta: klasyfikacja pacjentów do badań na podstawie przeprowadzonych badań molekularnych dla wybranych genów (wykonanie badań molekularnych, analiza wyników badań molekularnych), współudział w redagowaniu manuskryptu

28. Syrbe S, Hedrich UB, Riesch E, Djeme T, Muller S, Muller RS, Maher B, Hernandez-Hernandez L, Synofzik M, Caglayan H, Arslan M, Serratosa JM, Nothnagel M, May P, Krause R, Löffler H, Detert K, Dorn T, Vogt H, Kramer G, Schols L, Mullis P, Linnankivi T, Lehesjoki A, Sterbova K, Craiu D, Hoffman-Zacharska D, Korff CM, Weber YG, Steinlin M, Gallati S, Bertsche A, Bernhard MK, Merckenschlager A, Kiess W; EuroEPINOMICS RES, Gonzalez M, Zuchner S, Palotie A, Suls A, De Jonghe P, Helbig I, Biskup S, Wolff M, Maljevic S, Schuffe R, Sisodiya SM, Weckhuysen S, Lerche H, Lemke JR. (2015) De novo loss- or gain-of-function mutations in *KCNA2* cause epileptic encephalopathy. *Nature Genetics*; 47(4):393-9

IF= 29.325, indeks cytowań: 9, udział jako członek konsorcjum

Wkład habilitanta: klasyfikacja pacjentów do badań na podstawie przeprowadzonych badań molekularnych dla wybranych genów (wykonanie badań molekularnych, analiza wyników badań molekularnych), współudział w redagowaniu manuskryptu

29. Ambroziak W, Koziorowski D, Duszyc K, Górka-Skoczylas P, Potulska-Chromik A, Sławek J, Hoffman-Zacharska D. (2015) Genomic instability in *PARK2* locus is associated with Parkinson's disease. *Journal Applied Genetics* 56: 451-61

IF= 1.477, indeks cytowań: 0, udział 50%

Wkład habilitanta: koncepcja badań, analiza wyników badań molekularnych, współudział w redagowaniu manuskryptu

-
30. Hoffman-Zacharska D, Szczepanik E, Terczyńska I., Goszczanska-Ciuchta A., Zalewska-Miszkurka Z., Tataj R., Bal J. (2015) From focal epilepsy to Dravet syndrome - heterogeneity of the phenotype due to *SCN1A* mutations of the p.Arg1596 amino acid residue in the Nav1.1 subunit. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2;49(4):258-66

IF= 0.641, indeks cytowań: 0, udział 60%

Wkład habilitanta: koncepcja, badania molekularne i analiza wyników, opracowanie i redagowanie manuskryptu

31. Hoffman-Zacharska D, Mazurczak T, Zajkowski T, Tataj R, Górka-Skoczyła P, Połatyńska K, Kępczyński Ł, Bal J (2016) Friedreich ataxia is not only GAA repeats expansion disorder - implications for molecular testing and counselling. *Journal Applied Genetics* Feb 23 DOI 10.1007/s13353-015-0331-4

IF= 1.477, indeks cytowań: 0, udział 60%

Wkład habilitanta: koncepcja, badania molekularne i analiza wyników, opracowanie i redagowanie manuskryptu

B) Udzielone patenty międzynarodowe i krajowe

Brak

C) Wynalazki, wzory użytkowe i przemysłowe, które uzyskały ochronę.

Brak

6. Osiągnięcia naukowo-badawcze i aktywność naukowa habilitanta (wg #4 rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 1 września 2011)

A) Autorstwo lub współautorstwo monografii, publikacji naukowych w czasopismach międzynarodowych lub krajowych (innych niż znajdujących się w bazach lub na liście, o których mowa w #3)

Prace będące podstawą do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego zaznaczono pogrubioną czcionką

1. **Hoffman-Zacharska D** (1997) Choroba Huntingtona (HD). *Diagnostyka Laboratoryjna* 33 Sup.1;79 -80
2. Józwiak S., **Hoffman D**, Zaremba J., Michałowicz R. (1997) Choroba Huntingtona u dzieci – opis dwóch rodowodów. *Neurologia Dziecięca* T.6/11; 83-86 (udział 30%)
3. **Hoffman-Zacharska D** (1997) Mutacje dynamiczne w chorobach zwyrodnieniowych układu nerwowego. *Postępy Psychiatrii i Neurologii* 6; 49-60
4. **Hoffman-Zacharska D** Zdzienicka E, Mierzewska H, Habib N, Kulczycki J, Zaremba J (1999) Dziecięca i młodzieńcza postać choroby Huntingtona – problemy diagnostyczne. *Medycyna wieku rozwojowego* III,1; 123-132 (udział 50%)
5. Bisko M., Zimowski J.G., **Hoffman-Zacharska D.**, Hausmanowa-Petrusewicz I., Fidziańska E., Zaremba J. (1999) Wykrywanie nosicieli delekcji w genie dystrofiny w rodzinach z izolowanym przypadkiem dystrofii mięśniowej Duchenne’a/Beckera. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 33(6); 1261-1267 (udział 10%)
6. Milewska D., **Hoffman-Zacharska D.**, Zaremba J. (1999) Autosomalny dominujący bezład rdzeniowo-mózdkowy. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 33(3); 633-43 (udział 10%)
7. Milewska D., Piłkowska E., Jakubowska T., Rakowicz M., Niewiadomska M., Niedzielska K., Walinowska E., Wochnik-Dyjas D., Rejnowski G., Zdzienicka E., Mierzewska H., **Hoffman-Zacharska D.**, Zaremba J. (2001) Obraz kliniczny bezładu rdzeniowo-mózdkowego typu I (SCA1). *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 35(6); 993-1011
8. **Hoffman-Zacharska D** (2001) Ataksje rdzeniowo-mózdkowe o dziedziczeniu autosomalnym dominującym. *Diagnostyka Laboratoryjna* 37 Sup.1; 137-140
9. Poniatowska R, Habib N, Krawczyk R, Rakowicz M, Niedzielska K, **Hoffman D**, Jakubowska T, Bogusławska R (2001) Korelacja pomiędzy obrazem rezonansu magnetycznego a symptomatologią kliniczną, obciążeniem genetycznym, badaniami neuropsychologicznymi i neurofizjologicznymi u osób z młodzieńczą postacią choroby Huntingtona. *Case Reports and Clinical Practice Review*. 2(2); 140-146 (udział 10%)

-
10. Zdzienicka E., Rakowicz M., **Hoffman-Zacharska D.**, Jakubowska T., R. Poniatowska, E. Wolinowska, A. Sułek, U. Zalewska, J. Kulczycki, J. Zaremba J. (2002) Badania kliniczne i genetyczne w młodzieńczej postaci choroby Huntingtona. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 36(2); 245-58 (udział 20%)
 11. **Hoffman-Zacharska D** (2003) Badania molekularne padaczki – dane kliniczne wymagane w badaniach genetycznych. *Neurologia Dziecięca* 12/23; 45-48
 12. **Sulek A., Hoffman-Zacharska D., Bednarska-Makaruk M., Szirkowiec W., Zaremba J. (2004) Polymorphism of trinucleotide repeats in non-translated regions of SCA8 and SCA12 loci – characterization of the Polish healthy group. *Journal Applied Genetics* 45/1:101-107 (udział 40%)**
 13. Sobczyk W, Lipczyńska-Łojkowska W, Kulczycki J, Szpakowska G, **Hoffman-Zacharska D** (2004) Trudności różnicowania symptomatologii klinicznej w przypadkach podejrzenia choroby Creutzfelda-Jakoba. *Postępy Psychiatrii i Neurologii*; 13/1: 1-7 (udział 5%)
 14. Sułek A., **Hoffman-Zacharska D.**, Krysa W., Szirkowiec W., Fidziańska E., Zaremba J. (2005) CAG repeat polymorphism in the androgen receptor (AR) gene of SBMA patients and a control group. *Journal of Applied Genetics* 46/2, 237 – 239 (udział 25%)
 15. Szczepanik E, **Hoffman-Zacharska D**, Terczyńska I, Antczak-Marach D (2005) Wystąpienie młodzieńczej padaczki mioklonicznej w okresie remisji łagodnej mioklonicznej padaczki niemowląt. Opis przypadku. *Neurologia Dziecięca* 14(28); 63-68 (udział 20%)
 16. Rakowicz M, Zdzienicka E., Poniatowska R, Waliniowska E, Sułek A, Jakubowska T, Niedzielska K, Rola R, Wierzbicka A, **Hoffman-Zacharska D**, Głazowski C, Jakubczyk T, Niewiadomska M, Zaremba J. (2005) Ataksja rdzeniowo-mózdkowa typu 1 i 2 – porównanie oceny klinicznej, elektrofizjologicznej i rezonansu magnetycznego. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 39(4):263-275 (udział 20%)
 17. Szczepanik E, Mazurczak T, **Hoffman-Zacharska D**, Nawara M. (2007) Zespół Westa sprzężony z chromosomem X. *Neurologia Dziecięca*; 16 (31): 29-33 (udział 25%)
 18. Sułek-Piątkowska A, Krysa W., Zdzienicka E., Szirkowiec W., **Hoffman-Zacharska D.**, Rajkiewicz M., Fidziańska E., Zaremba J. (2008) Poszukiwanie mutacji w genach *JPH3*, *ATN1* i *TBP* u pacjentów z wykluczoną molekularnie chorobą Huntingtona (HD). *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 42/3: 203-209 (udział 10%)
 19. **Hoffman-Zacharska D**, Mazurczak T (2008) Zastosowanie metody TP-PCR (Triplet Repeat Primed PCR) w diagnostyce molekularnej ataksji Friedreicha. *Diagnostyka Laboratoryjna* 44; 439-447 (udział 80%)
 20. Szczepanik E, Terczyńska I, **Hoffman-Zacharska D** (2009) Spektrum zespołów padaczkowych i padaczek uogólnionych z drgawkami gorączkowymi plus (GEFS+) zależnych od mutacji w genie *SCN1A*. *Neurologia Dziecięca* 36/18; 41-46 (udział 30%)
-

-
21. Mazurczak T, **Hoffman-Zacharska D** (2009) Ataksja Friedreicha - algorytm diagnostyki klinicznej i molekularnej. *Pediatrica Polska* 84/1; 13-20 (udział 50%)
 22. **Hoffman-Zacharska D** (2013) Zasady diagnostyki molekularnej w chorobie Pelizaeusa-Merzbachera. *Diagnostyka Laboratoryjna* 2013 , 49/3 ,233-238
 23. **Hoffman-Zacharska D, Mierzevska H, Szczepanik E, Poznański J, Mazurczak T, Jakubiuk-Tomaszuk A, Mądry J, Kierdaszuk A, Bal J** (2013) The spectrum of *PLP1* gene mutations in patients with classical form of Pelizaeus-Merzbacher disease. *Medycyna Wieku Rozwojowego* 17(4): 293-300 (udział 60%)
 24. Gos M, Wertheim-Tysarowska K, Rzońca S, Nowakowska B, Charzewska A, **Hoffman-Zacharska D** (2013) Metody analizy DNA – laboratorium genetyczne. cz.I. *Laboratorium przegląd Ogólnopolski* 11-12, 29-36 (udział 10%)
 25. Gos M, .Wertheim-Tysarowska K, Rzońca S, Nowakowska B, Charzewska A, **Hoffman-Zacharska D** (2014) Metody analizy DNA – laboratorium genetyczne cz.II. *Laboratorium przegląd Ogólnopolski* 3 - 4, 39-43 (udział 10%)
 26. Szczepanik E, Terczyńska I, Jeziorek A, Tryfon J, **Hoffman-Zacharska D** (2013) Fotowrażliwość w zespole Dravet na przykładzie dziewczynki z mikrodelecją w *locus* 2q24.3 obejmującą gen *SCN1A* – opis przypadku. *Neurologia Dziecięca* 45(22), 67-72 (udział 20%)
 27. **Hoffman-Zacharska D, Mierzevska H, Mazurczak T, Derwińska K, Górka P, Klyszejko J, Szkudlińska-Pawlak S, Szczepanik E** (2013) Wrodzona postać choroby Pelizaeusa-Merzbachera jako wynik submikroskopowej duplikacji Xq21-22 obejmującej gen *PLP1* – opis przypadku. *Neurologia Dziecięca* 45(22), 73-75 (udział 30%)
 28. Terczyńska I, Szczepanik E, Duszyc K, Górka P, Tataj R, **Hoffman-Zacharska D** (2014) Genetic epilepsies with febrile seizures plus: clinical spectrum of Polish patients with *SCN1A* mutation – preliminary report. *Medycyna Wieku Rozwojowego* 2014;18426-31 (udział 30%)
 29. Jurek M, Koziorowski D, **Hoffman-Zacharska D, Bal J** (2015) Dystonie genetycznie uwarunkowane – charakterystyka podłoża molekularnego. *Neurologia po dyplomie* 10/1;1-10 (udział 30%)
 30. Milewski M., **Hoffman-Zacharska D.**, Bal J (2015) Molekularne strategie terapeutyczne w chorobie Huntingtona. *Postępy Biochemii* 61/1; 18-24 (udział 40%)
 31. **Hoffman-Zacharska D.** (2015) „Pacjent rozszerzony” – chory i jego rodzina. Konflikty interesów wynikające z możliwości przeprowadzenia badań genetycznych. *Medycyna Wieku Rozwojowego* Wydanie specjalne 10.2015; 63-73
 32. Szczepanik E., Terczyńska I, Kruk M., Lipiec A, Dudko E, Tryfon J, Jurek M, **Hoffman-Zacharska D** (2015) Glucose transporter type 1 deficiency due to *SLC2A1* gene mutations – a rare but treatable cause of metabolic epilepsy and extrapyramidal movement disorder; own experience and literature review. *Developmental Period Medicine* XIX,4: 454-463 (udział 60%)
-

B) Autorstwo lub współautorstwo opracowań zbiorowych, katalogów zbiorów, dokumentacji prac badawczych lub ekspertyz

1. **Hoffman-Zacharska D.** (2001) Mutacje dynamiczne – niestabilność trójnukleotydowych sekwencji mikrosatelitarnych jako podłoże molekularne chorób neurologicznych.; w Genetyka molekularna chorób układu nerwowego.; wyd. Instytut Farmakologii PAN.
2. **Hoffman-Zacharska D.** (2012) Możliwości diagnostyki molekularnej genetycznie uwarunkowanych zespołów padaczkowych. ; w Postępy w diagnostyce i leczeniu chorób układu nerwowego u dzieci – Tom 11; wyd. BiFolium
3. **Hoffman-Zacharska D.** (2014) Niezależność jednostki a determinizm genetyczny – decyzje w obliczu możliwości wykonania badań przedobjawowych w chorobie Huntingtona.; w Etnografie biomedycyny. Red. Radkowska-Walkowicz M., Wierciński H.; Wydawnictwo Uniwersytetu Warszawskiego

C) Sumaryczny *impact factor* publikacji naukowych według Journal Citation Reports (JCR, zgodnie z rokiem opublikowania)

Sumaryczny impact factor: 172,164

D) Liczba cytowań publikacji według bazy Web of Science (WoS)

Liczba cytowań (z wyłączeniem autocytowań): 469

E) Indeks Hirscha opublikowanych publikacji według bazy Web of Science (WoS)

Indeks Hirscha: 13

F) Kierowanie międzynarodowymi lub krajowymi projektami badawczymi lub udział w takich projektach

Projekty międzynarodowe:

Kierownik projektu:

1. 800/N-ESF-EuroEPINOMICS/102011/0 Charakterystyka kliniczna i molekularna padaczek zespołów padaczkowych z grupy niemowlęcych i wczesnodziecięcych encefalopatii padaczkowych. (IMiD; 2011-2014) w ramach programu European Science Foundation – EuroEPINOMICS Functional genomic variation in the epilepsies. Project: Genetics of Rare Epilepsy Syndromes Koordynator zagraniczny: Prof. P. De Jonghe, Born Bunge Institute, Hospital Antwerp, Belgium

Projekty krajowe:

Kierownik projektu:

1. 2P05E11529 Badania nad etiopatogenezą ataksji Friedricha. Próba korelacji obrazu klinicznego z genotypem w świetle heterogenności defektu molekularnego choroby (analiz locus *FRDA1* i *FRDA2*). (IMiD; 2005-2007)

2. NN401 130436 Podłoże molekularne choroby Pelizaeusa-Merzbachera i spastycznej paraplegii typ 2. Identyfikacja i analiza funkcjonalna mutacji w genie *PLP1*. (IMiD; 2009-2012)

3. 2015/17/B/NZ4/02669 Przyczyny zmienności fenotypowej zespołów padaczkowych uwarunkowanych mutacjami kanału jonowego sodowego Nav1.1. (konsorcjum IMiD, WUM, IPiN; 2016-2018)

Główny wykonawca:

1. 4 P05B 056 08 Badanie korelacji kliniczno- molekularnych w rodzinach z chorobą Huntingtona na terenie Polski. (kier. prof. J. Kulczycki, IPiN; 1995-1997)
2. 4 P05E 096 18 Badania kliniczne i genetyczne pięciu typów ataksji rdzeniowo-mózdkowych wywołanych mutacjami dynamicznymi. (kier. prof. J. Zaremba, IPiN; 2000-2003)
3. 3P05E03925 Charakterystyka kliniczna i molekularna zespołów padaczkowych związanych z predyspozycją genetyczną. (kier. prof. J. Czochońska, IMiD; 2003-2007)
4. PBZ/KBN-124/P05/2004 Poszukiwania markerów genetycznych i proteomicznych w chorobach neurodegeneracyjnych człowieka. Koordynator prof. P. Liberski, AM w Łodzi projekt cząstkowy PBZ/KBN 124/P05/2004/2 Charakterystyka mutacji genu *PARK2* u osób z chorobą Parkinsona o wczesnym początku – częstość występowania i rodzaj. Próba korelacji defektu molekularnego z obrazem klinicznym choroby. (kier. prof. A. Friedman, IMiD; 2005-2008)
5. PBZ-KBN-122/P05/2004 Etiopatogeneza chorób dziedzicznych człowieka. Badanie patologii molekularnej chorób dziedzicznych z wykorzystaniem genomiki i proteomiki" Koordynator prof. T. Mazurczak. Projekt cząstkowy PBZ-KBN-122/P05/2004/01/10 Badania nad podłożem molekularnym trzech chorób neurodegeneracyjnych: choroby Huntingtona, ataksji rdzeniowo-mózdkowej typu 1 i 2, przebiegających z otępieniem – z uwzględnieniem genetycznych czynników modyfikujących. (kier. prof. J. Zaremba, IPiN; 2005-2008)
6. NN402 279546 Choroba Parkinsona - identyfikacja, charakterystyka i analiza genotyp/fenotyp defektów molekularnych w genach *SNCA*, *PARK2*, *UCHL1*, *DJ-1*, *LRRK2* w populacji polskiej (kier. dr D.Koziorowski, WUM; 2009-2011)
7. NN407054439 Podłoże molekularne padaczek i zespołów padaczkowych zależnych od mutacji w genie *SCN1A*. Próba korelacji defektu molekularnego z obrazem klinicznym choroby. (kier. dr hab. E. Szczepanik, IMiD; 2010-2013)
8. NN407133739 Badanie etiopatogenezy niepełnosprawności intelektualnej. Mapowanie i identyfikacja genów zlokalizowanych na chromosomie X z zastosowaniem mikromacierzy CGH (kier. dr M.Nawara, IMiD; 2010-2014)

Wykonawca:

1. 5 P06G 029 17 Skonstruowanie metodami inżynierii genetycznej szczepu *Aspergillus* nadprodukującego glukoamylazę, opracowanie warunków otrzymywania enzymu.; (kier. dr inż. L. Ryszka, Instytut Biotechnologii Przemysłu Rolno Spożywczego; 1999-2001)
2. W-PDL-3/95 Zbadanie DNA w kierunku C-T mutacji nukleotydu 563 oraz C-T mutacji nukleotydu 1311 w zebranych przypadkach niedoboru G6PD krwinek czerwonych. (kier. dr E. Jabłońska-Skwiecińska, CMKP)
3. 6 P05B 077 20 Czynniki genetyczne sprzyjające chorobie Alzheimera i otępieniu pochodzenia naczyniowego. (kier. prof. H. Wehr IPiN; 2001-2004)
4. PBZ-KBN-122/P05/2004 Etiopatogeneza chorób dziedzicznych człowieka. Badanie patologii molekularnej chorób dziedzicznych z wykorzystaniem genomiki i proteomiki. Koordynator T. Mazurczak, projekt cząstkowy PBZ-KBN-122/P05/2004/01/8 Znaczenie ciągów poliprolinowych dla agregacji huntingtyny oraz patogenezy choroby Huntingtona. (kier. projektu prof. J. Bal ; IMiD; 2005-2008)
5. NR13 0005 04 Wprowadzenie najnowszej technologii mikrochipowej (array CGH) do badań etiopatogenezy i diagnostyki klinicznej wybranych chorób o poważnych skutkach medycznych i społecznych. (kier. dr hab P. Stankiewicz, IMiD; 2008-2011)
6. NN401 097536 Analiza sekwencji DNA i struktury RNA regionu powtórzeń mikrosatelitarnych CTA/CTG w genie ATXN8OS i próba wyjaśnienia zjawiska niepełnej penetracji mutacji dynamicznej powodującej ataksję rdzeniowo-mózdkową typu (SCA8) (kier. dr A. Sulek-Piątkowska , IPiN; 2009-2012)
7. NN401 135439 Analiza antyagregacyjnych właściwości torsyny A na przykładzie białka tau, synukleiny α , huntingtyny oraz cynkowo-miedziowej dysmutazy ponadtlenkowej. (kier. dr M.Milewski, IMiD; 2010-2013)
8. NN401 375839 Wpływ białek związanych z autofagią na neutralizację toksycznych fragmentów agregującej huntingtyny. (kier. prof. J.Bal, IMiD; 2010-2013)
9. 2012/06/M/N22/00101 Próba identyfikacji genów odpowiedzialnych za migrację neuronalną w rozwoju ośrodkowego układu nerwowego człowieka. (kier. dr hab. W. Wiszniewski, IMiD; 2013-2016)
10. 2014/15/D/NZ5/03426 Genetyczne czynniki ryzyka w populacji kaszubskiej oraz ich udział w patogenezie niepełnosprawności intelektualnej o dziedziczeniu autosomalnym recesywnym. (kier. dr A. Charzewska, IMiD 2015-2018)

G) Międzynarodowe lub krajowe nagrody za działalność naukową.

Pkt. 7C

H) Wygłoszenie referatów na międzynarodowych lub krajowych konferencjach tematycznych

1. **Hoffman-Zacharska D.**, Sułek A., Zdzienicka E., Zaremba J. Juvenile form of Huntington disease – aspects of molecular diagnosis. Conference on Triplet repeats diseases – from basic to clinical research. 06.2000 (Mediolan, Włochy)
2. **Hoffman-Zacharska D.**, Bednarska-Makaruk M., Pająk B., Sułek A., Wehr H., Zaremba J. Wpływ genotypu APOE na wiek zachorowania w chorobie Huntingtona. III Zjazd Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka, 09.2002 (Poznań)
3. **Hoffman-Zacharska D.** Genetyka padaczek – obecny stan wiedzy. XVII Konferencja Naukowa na temat Padaczki, 05.2003 (Łódź)
4. **Hoffman-Zacharska D.** Charakterystyka podłoża genetycznego idiopatycznych uogólnionych zespołów padaczkowych. XVIII Konferencja Naukowa na temat Padaczki, 05.2004 (Warszawa)
5. **Hoffman-Zacharska D.**, Sułek A., Empel J. Powtórzenia CAG/CAA w genie SCA17/TBP. I Polski Kongres Genetyki 09.2004
6. **Hoffman-Zacharska D.**, Mazurczak T., Sułek A. Diagnostyka molekularna ataksji Friedreicha – algorytm postępowania diagnostycznego. VII Ogólnopolskie Dni Neurologii Dziecięcej 06.2005 (Lublin)
7. **Hoffman-Zacharska D.** Diagnostyka molekularna choroby Huntingtona, III Zjazd Sekcji Schorzeń Układu Pozapiramidowego 05.2006 (Jurata)
8. **Hoffman-Zacharska D.**, Goszczańska-Ciuchta A., Mazurczak T., Kruk M., Kuczyński D., Antczak-Marach D., Terczyńska I., Szczepanik E. Identyfikacja mutacji w genie SCNA1 u osób z klinicznym rozpoznaniem chorób związanych z defektem molekularnym tego genu. XXII Konferencja Polskiego Towarzystwa Epileptologii; 05.2009 (Warszawa)
9. **Hoffman-Zacharska D.** Choroby powtórzeń trójnukleotydowych – polimorfizm ciągów powtórzeń a zmienność obrazu klinicznego. VI Zjazd Sekcji Schorzeń Układu Pozapiramidowego PTN; 05.2009 (Bronisławów)
10. **Hoffman-Zacharska D.**, Mazurczak T. Choroba Pelizaeusa-Merzbachera Spastyczna, Paraplegia typu 2 - dwa oblicza mutacji tego samego genu. III Polski Kongres Genetyki, 09.2010 (Lublin)
11. **Hoffman-Zacharska D.**, Tataj R., Terczyńska I., Szczepanik E. Mutacje genu SCN1A – częstość i rodzaj identyfikowanych zmian u polskich pacjentów kierowanych na badanie molekularne z rozpoznaniem zespołu Dravet. VI Zjazd Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych; 06.2011 (Wrocław)
12. **Hoffman-Zacharska D.** Czy chcemy, czy powinniśmy wiedzieć? – problemy badań przedobjawowych chorób monogenowych o późnym początku na przykładzie choroby Huntingtona. Konferencja: „Bioetyka i Genetyka” Dylematy diagnostyki i konsultacji genetycznych, Komitet Bioetyki PAN, 12.2012 (Warszawa)

-
13. **Hoffman-Zacharska D.** *SCN1A* gene analysis – Polish patients. Konferencja: International Experts meeting. Dravet Syndrome diagnosis and treatment.; Polskie Towarzystwo Neurologii Dziecięcej; 03.2013 (Warszawa)
 14. **Hoffman-Zacharska D.** Mutacje genu *SCN1A* jako podłoże molekularne wczesnodziecięcej encefalopatii padaczkowej typu 6 (EIEE6) - zespołu Dravet. Konferencja: VIII Ogólnopolskie dni neurologii dziecięcej.; Polskie Towarzystwo Neurologii Dziecięcej 09.2013 (Polańczyk)
 15. **Hoffman-Zacharska D.**, Terczyńska I., Górka P., Tataj R., Duszyc K., Jurek M., Szczepanik E., Bal J. Charakterystyka mutacji w genach *SCN1A* i *PCDH19* u polskich pacjentów z klinicznym rozpoznaniem zespołu Dravet. 09.2013 Konferencja: IV Polski Kongres Genetyki (Poznań)
 16. **Hoffman-Zacharska D.** Przedobjawowe testy genetyczne w chorobach neurodegeneracyjnych o późnym początku – problemy etyczne i prawne. Konferencja: Etyka w medycynie – wczoraj i dziś.; Gdański Uniwersytet Medyczny 09.2013 (Gdańsk)
 17. **Hoffman-Zacharska D.** Genetyka padaczki a padaczki genetycznie uwarunkowane – co wiemy w roku 2015. Konferencja: XXVI Konferencja Naukowa Polskiego Towarzystwa Epileptologii 05.2015 (Warszawa)
 18. **Hoffman-Zacharska D.** Sekwencjonowanie następnej generacji – nowe możliwości identyfikacji genów i diagnostyki w padaczce. Konferencja: VII Zjazd Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych 06.2015 (Poznań)
 19. **Hoffman-Zacharska D.** Dostępność badań genetycznych z zakresu zaburzeń ruchowych w Polsce. II Konferencja Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i innych Zaburzeń Ruchowych oraz VI Zjazd Sekcji Schorzeń Pozapiramidowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, 10.2015 (Warszawa)
 20. Nagańska E., Fiszer U., Jurek M., **Hoffman-Zacharska D.** Napadowe kinezygenne dyskinety prezentacja przypadku. II Konferencja Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i innych Zaburzeń Ruchowych oraz VI Zjazd Sekcji Schorzeń Pozapiramidowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, 10. 2015 (Warszawa)
-

7. Dorobek dydaktyczny i popularyzatorski oraz współpraca międzynarodowa habilitanta (wg #5 rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 1 września 2011)

A) Uczestnictwo w programach europejskich i innych programach międzynarodowych lub krajowych

Program European Science Foundation - EuroEPINOMICS Functional genomic variation in the epilepsies. Project: Genetics of Rare Epilepsy Syndromes ; 2011-2014 (Koordynator zagraniczny: prof. dr P. De Jonghe, Born Bunge Institute, Hospital Antwerp, Belgia)

B) Udział w międzynarodowych lub krajowych konferencjach naukowych lub udział w komitetach organizacyjnych tych konferencji

(uwzględniono tylko doniesienia plakatu, w których habilitant był autorem prezentującym pracę
wystąpienia ustne przedstawione zostały w części *Osiągnięcia naukowo-badawcze i aktywność naukowa habilitanta* pkt 6H)

1. **Hoffman-Zacharska D.**, Sulek A., Szirkowiec W., Zaremba J. Polymorphism of the CAG/CTG repeats in loci responsible for different types of SCA – analysis in Polish population. "The 3rd International Conference "Unstable Microsatellites and Human Disease." Holandia 2001
2. **Hoffman-Zacharska D.**, Zdzienicka E., Sulek A., Mierzevska H., Kulczycki J., Zaremba J. Molecular diagnostic of Huntington disease in Poland. 19th Meeting of WFN on Huntington disease, (Kopenhaga, Dania) 2001
3. **Hoffman-Zacharska D.**, Sulek A., Zdzienicka E., Rakowicz M., Jakubowska T., Empel J., Zaremba J. Spinocerebellar ataxia type 17 diagnosed in a case suspected of HD. 7th European Congress of Neuropathology, (Helsinki, Finlandia) 2002
4. **Hoffman-Zacharska D.**, Sulek A., Empel J. Powtórzenia CAG/CAA w genie SCA17/TBP. Polski Kongres Genetyki, Gdańsk 2004
5. **Hoffman-Zacharska D.**, Nawara M., Mazurczak T., Szczepanik E. Polyalanine tract analysis in the *ARX* gene – looking for mutation associated with West syndrome. 26th International Epilepsy Congress (Paryż, Francja) 2005
6. **Hoffman-Zacharska D.** Wpływ czynników genetycznych na występowanie/ współwystępowanie rodzajów napadów w rodzinach z idiopatycznymi padaczkami uogólnionymi. VII Ogólnopolskie Dni Neurologii Dziecięcej, Lublin 2005
7. **Hoffman-Zacharska D.**, Wojaczyńska-Stanek K., Marszał E. Evolution of seizure type and EEG pattern in patient with very early onset of Huntington disease. 7th European Congress on Epilepsy, Helsinki, 2006
8. **Hoffman-Zacharska D.**, Zajkowski T., Mazurczak T., Sulek-Piatkowska A. Molecular verification of the *FRDA* clinical diagnosis – analysis for the Polish patients' group. (Bonn, Niemcy) 2007

-
9. **Hoffman-Zacharska D.**, Nawara M., Koziorowski D., Sławek J., Friedman A. Analysis of the mutations spectrum in early-onset Parkinson disease patients – the use of the MLPA technique in detection of rearrangements in the Parkinson genes. (Mediolan, Włochy) 2007
 10. **Hoffman-Zacharska D.**, Koziorowski D., Friedman A. Mutacje w genie *PARK2* jako podłoże molekularne wczesnej postaci choroby Parkinsona – opis przypadku. Polski Kongres Genetyki, Warszawa 2007
 11. **Hoffman-Zacharska D.**, Koziorowski D., Bal J., Friedman A. Frequency of the coding polymorphisms in the *PARK2* gene – characterization of the polish group with Parkinson disease of the early onset. European Human Genetics Conference; (Barcelona, Hiszpania) 2008
 12. **Hoffman-Zacharska D.**, Mierzewska H., Kierdaszuk A., Mądry J. Pelizeaus-Merzbacher Disease – the same molecular defect but different clinical picture. (Warszawa), 2008
 13. **Hoffman-Zacharska D.**, Goszczańska-Ciuchta A., Mazurczak T., Kruk M., Kuczyński D., Antczak-Marach D., Terczyńska I., Szczepanik E. Identyfikacja mutacji w genie *SCNA1* u osób z klinicznym rozpoznaniem chorób związanych z defektem molekularnym tego genu. VI Kongres Polskiego Towarzystwa Epileptologii, Warszawa 2009
 14. **D. Hoffman-Zacharska**, M. Nawara, K.Poirier, H. Mierzewska, A. Kierdaszuk, J. Mądry, J. Chelly, J.Bal Pelizeaus-Merzbacher Disease – the same molecular defect but different clinical picture. Genomic Disorders Conference; (Cambridge, W. Brytania) 2009
 15. **Hoffman-Zacharska D.**, Nawara M., Poirier K., Mierzewska H., Mazurczak T., Poznański J. Kierdaszuk A., Mądry J., Chelly J., Bal J Pelizeaus-Merzbacher disease – different molecular defects result in various clinical Picture? European Human Genetics Conference; (Wiedeń, Austria) 2009
 16. **Hoffman-Zacharska D.**, Jakubiuk-Tomaszuk A., Mazurczak T., Kmiec T., Poznański J., Bal J. Mutacja czy polimorfizm – analiza dwóch nowych zmian typu missens p. I47T i p.G198D w genie *PLP1* u pacjentów z chorobą Pelizeausa-Merzbachera. Polski Kongres Genetyki, Lublin 2010
 17. **Hoffman-Zacharska D.**, Koziorowski D., Tataj R., Friedman A., Bal J. *PARK2* mutations are rare among Polish patients with Parkinson disease. European Human Genetics Conference; (Goeteborg, Szwecja) 2010
 18. **Hoffman-Zacharska D.**, Terczyńska I., Szczepanik E. Spectrum and frequency of *SCN1A* mutations in Dravet syndrome patients – the first attempt of molecular diagnostic in Poland. 29th International Epilepsy Congress; (Rzym, Włochy) 2011
 19. **Hoffman-Zacharska D.**, Szczepanik E., Tataj R., Terczyńska I., Goszczańska-Ciuchta A., Zalewska-Miszkurka Z., Antczak-Marach D., Bal J. Clinical variability resulting from the mutations at the p.Arg1596 residue in the *SCN1A* gene. 10th European Epilepsy Congress (Londyn, Wielka Brytania) 2012
-

-
20. Jurek M., **Hoffman-Zacharska D.**, Szczepanik E., Kruk M., Koziorowski D., Geremek M., Friedman A, Bal J. SLC2A1 mutations are cause of infantile drug resistant seizures and paroxysmal exercise-induced dyskinesia. 10th European Epilepsy Congress; (Londyn, Wielka Brytania) 2012
 21. **Hoffman-Zacharska D.**, Koziorowski D., Górka P., Jurek M., Roszman A., Sławek J., Jamrozik Z., Janik P., Potulska-Chromik A., Friedman A., Bal J. Mutacje w genach *PARK2*, *DJ1*, *PINK1*, *LRRK2*, *SNCA* jako przyczyna choroby Parkinsona – wyniki badań polskich pacjentów o wczesnym/typowym wieku zachorowania. V Zjazd Sekcji Schorzeń Pozapiramidowych Pol. Towarzystwa Neurologicznego; (Wisła) 2012
 22. **Hoffman-Zacharska D.**, Szczepanik E., Terczyńska I., Tataj R., Bal J. Genotype-phenotype correlation in epilepsy patients with the SCN1A point mutations. European Human Genetics Conference; (Norymberga, Niemcy) 2012
 23. Jurek M., Koziorowski D., Fiszer U., Nagańska E., **Hoffman-Zacharska D.**, Dystonia pierwotna-podobny obraz kliniczny inne podłoże molekularne. IV Kongres Genetyki; (Poznań) 2013
 24. **Hoffman-Zacharska D.**, Terczyńska I., Górka P., Winczewska-Wiktor A, Steinborn B, Mazurczak T, Goral J, Charzewska A, Tataj R, Szczepanik E . T1174S SCN1A mutation is associated with seizure and migraine – may it also change the epileptic encephalopathies' course? 11th European Congress on Epileptology; Sztokholm 2014
 25. **Hoffman-Zacharska D.**, Duszyc K., Terczyńska I., Górka P., Winczewska-Wiktor A., Mazurczak T, Jurek M, Szczepanik E, Bal J Mutacje genu *PCDH19* jako przyczyna rzadkiej encefalopatii padaczkowej sprzężonej z chromosomem X.; VII Zjazd Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka; (Bydgoszcz),2014
 26. **Hoffman-Zacharska D.**, Duszyc K., Terczyńska I., Obersztyn E., Winczewska-Wiktor A., Mazurczak T., Bal J. Zaburzenia interakcji neuronalnych jako możliwa przyczyna encefalopatii padaczkowej związanej z mutacjami w genie *PCDH19*.; Konferencja Naukowa Zespołu Neuropatologii Onkologicznej Komitetu Nauk Neurologicznych PAN pt.: „Podłoże strukturalne i molekularne lekoopornej padaczki”; (Warszawa) 2014
 27. **Hoffman-Zacharska D.**, Szczepanik E., Jurek M., Terczyńska I., Sadowski K., Winczewska-Wiktor A., Kruk M., Antczak-Marach D., Steinborn B., Koziorowski D. Mutacje genu SLC2A1 – szerokie spektrum kliniczne niedoboru transportera glukozy GLUT1, II Konferencja Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i innych Zaburzeń Ruchowych oraz VI Zjazd Sekcji Schorzeń Pozapiramidowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego; (Warszawa) 2015

C) Otrzymane nagrody i wyróżnienia

1. 1998 – doroczna nagroda Fundacji Kształcenia Medycznego DOCEO za publikację w najbardziej prestiżowym czasopiśmie w roku 1997 [Jabłońska-Skwiecińska E, Zimowski JG, Kłopocka J, Bisko M, **Hoffman-Zacharska D**, Zaremba J. (1997) Erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Poland; A study on the 563 and 1311 mutations of the G6PD gene. *European Journal of Human Genetics* 5;22-24]

-
2. 2002 - wyróżnienie pierwszego stopnia Rady Naukowej IPiN za opublikowane prace [Bednarska-Makaruk M, Bisko M, Puławska MF, **Hoffman-Zacharska D**, Rodo M, Roszczyńko M, Solik-Tomassi A, Broda G, Polakowska M, Pytlak A, Wehr H (2001) Femolial defective apolipoprotein B-100 in a group of hypercholesterolemic patients in Poland. Identification of a new mutation Thr₃₄₉₂Ile in the apolipoprotein B gene. *European Journal of Human Genetics* 9; 836-842]
 3. 2004 - wyróżnienie pierwszego stopnia Rady Naukowej IPiN za opublikowane prace [Sulek A., **Hoffman-Zacharska D**, Zdzienicka E, Zaremba J (2003) SCA8 repeat expansion coexists with SCA1-not only with SCA6. *Am J Hum Genet.* Oct;73(4):972-4.]
 4. 2006 - wyróżnienie pierwszego stopnia Rady Naukowej IPiN za opublikowane prace [Metzger S, Bauer P, Tomiuk J, Laccone F, Didonato S, Gellera C, Soliveri P, Lange HW, Weirich-Schwaiger H, Wenning GK, Melegh B, Havasi V, Baliko L, Wieczorek S, Arning L, Zaremba J, Sulek A, **Hoffman-Zacharska D**, Basak AN, Ersoy N, Zidovska J, Kebrdlova V, Pandolfo M, Ribai P, Kadasi L, Kvasnicova M, Weber BH, Kreuz F, Dose M, Stuhmann M, Riess O. The S18Y polymorphism in the UCHL1 gene is a genetic modifier in Huntington's disease. *Neurogenetics*. 2006 Mar;7(1):27-30.]
 5. 2014 – nagroda zespołowa naukowa trzeciego stopnia Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego za współautorstwo cyklu prac dotyczących diagnostyki elektrofizjologicznej i genetycznej rzadkich chorób centralnego układu nerwowego.

D) Udział w konsorcjach i sieciach naukowych

- European Huntington's Disease Network; Working Group - Genetic Testing and Counselling
- EuroEPINOMICS RES Consortium

E) Kierowanie projektami realizowanymi we współpracy z naukowcami z innych ośrodków polskich i zagranicznych

800/N-ESF-EuroEPINOMICS/102011/0 „Charakterystyka kliniczna i molekularna padaczek i zespołów padaczkowych z grupy niemowlęcych i wczesnodziecięcych encefalopatii padaczkowych.” (IMiD; 2011-2014)

Program European Science Foundation - EuroEPINOMICS Functional genomic variation in the epilepsies. Project: Genetics of Rare Epilepsy Syndromes (Koordynator zagraniczny: prof. dr P. De Jonghe, Born Bunge Institute, Hospital Antwerp, Belgium)

2015/17/B/NZ4/02669 „Przyczyny zmienności fenotypowej zespołów padaczkowych uwarunkowanych mutacjami kanału jonowego sodowego Nav1.1.” (konsorcjum IMiD, WUM, IPiN; 2016-2018)

F) Udział w komitetach redakcyjnych i radach naukowych

Brak

G) Członkostwo w międzynarodowych lub krajowych organizacjach i towarzystwach naukowych

Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka

European Society of Human Genetics

H) Osiągnięcia dydaktyczne i w zakresie popularyzacji nauki

Dydaktyka:

Wykłady:

Wykłady z genetyki molekularnej chorób dziedzicznych w ramach ogólnopolskich kursów specjalizacyjnych dla lekarzy:

- Neurogenetyka (2001 - 2005, 2007, 2013)
- Neurologia Noworodka (2004 - 2008)

Wykłady z genetyki molekularnej chorób dziedzicznych w ramach ogólnopolskich kursów specjalizacyjnych dla diagnostów laboratoryjnych:

- Neurogenetyka (2013)

Wykład monograficzny na Wydziale Biologii Uniwersytetu Warszawskiego

- Choroby Neurodegeneracyjne (2012)
- Neurogenetyka (2013, 2014, 2015)

Wykład kursowy na Wydziale Biologii Uniwersytetu Warszawskiego dla studentów specjalizacji Biotechnologia Medyczna

- Neurogenetyka (2013)

Wykłady dla studentów Wydziału Biologii Uniwersytetu Warszawskiego

- Rodzina jako „pacjent” w poradni genetycznej w ramach przedmiotu Etyka dla biologów (2011, 2012)
- Mutacje dynamiczne. Choroby powtórzeń trójnukleotydowych w ramach przedmiotu Genetyka Człowieka (2007 - 2015)
- Zmienność liczby kopii jako podłoże chorób człowieka.; Sekwencjonowanie wysokoprzepustowe jako narzędzie badawcze i diagnostyczne; Poradnictwo genetyczne w dobie sekwencjonowania wysokoprzepustowego i cytogenetyki molekularnej. Wykłady w ramach przedmiotu Genetyka człowieka i choroby genetyczne (2014, 2015, 2016)

Wykład dla studentów kierunku Położnictwa, Wydziału Nauki o Zdrowiu WUM

- Laboratorium genetyczne, partner w diagnostyce chorób dziedzicznych (2013)

Wykłady z na temat podłoża i genetyki molekularnej chorób dziedzicznych w ramach dla anglojęzycznych studentów Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Warszawie (2002, 2003, 2006, 2008)

Wykłady z neurogenetyki dla słuchaczy Studium Medycyny Molekularnej

- Neurogenetyka Molekularna (2005)
- Triplet nucleotide expansion in pathogenesis of neurodevelopmental disorders.; w ramach Spring School: *Gene to phenotype – advances in molecular medicine* (2013)

-
- Febrile seizures, epilepsy, epileptic encephalopathy. Different phenotypes but one gene.; w ramach Spring School: *Gene to phenotype – advances in molecular medicine* (2014)
 - Looking for molecular background of epileptic encephalopathies.; w ramach Spring School: *Gene to phenotype – advances in molecular medicine* (2015)

Wykłady w ramach spotkań edukacyjnych organizowanych przez Centrum Edukacji Medycznej CEMED

- Choroba Huntingtona – problemy testów predykcyjnych w kontekście współpracy laboratorium/poradnia. W ramach konferencji szkoleniowej „*Diagnostyka molekularna chorób dziedzicznych oraz zasady organizacji pracy laboratoriów diagnostycznych.*”, Warszawa 2008
- Strategie identyfikacji genów monogenowych zespołów padaczkowych z zastosowaniem techniki NGS. W ramach konferencji szkoleniowej „*Nowoczesne metody analizy genomu w diagnostyce prenatalnej i postnatalnej*”. Warszawa, 2014

Prowadzone zajęcia dydaktyczne

Instytut Genetyki i Biotechnologii, Wydział Biologii Uniwersytetu Warszawskiego, zajęcia dla studentów kierunku Biologii, Biotechnologii. Biotechnologii Medycznej
Ćwiczenia - Genetyka człowieka. 2009 - 2015

Genetyka człowieka dla biotechnologii medycznej. (zajęcia w języku angielskim) 2013-2015

Instytut Lingwistyki Stosowanej, Uniwersytetu Warszawskiego

Konwersatorium - Biologiczne i kulturowe uwarunkowania komunikacji językowej. 2011

Wykłady/seminaria przedstawiające tematykę prowadzonych badań naukowych:

- W poszukiwaniu podłoża molekularnego encefalopatii padaczkowych - algorytm postępowania na modelu zespołu Dravet. Instytut Matki i Dziecka (2015)
 - Determinizm genetyczny a niezależność jednostki wobec testów genetycznych.(prawo jednostki do wiedzy i niewiedzy w kontekście możliwości diagnostyki przedobjawowej) Instytut Etnologii i Antropologii Kulturowej UW (2013)
 - Neurogenetyka. Zakład Genetyki, Instytut Biochemii i Biofizyki PAN (2013)
 - Możliwości diagnostyki molekularnej genetycznie uwarunkowanych zespołów padaczkowych. Centrum Zdrowia Dziecka (2011)
 - Zespół Dravet – charakterystyka kliniczna i molekularna. E.Szczepanik i Hoffman-Zacharska D. Instytut Matki i Dziecka (2011)
 - Ile Mendla w genetyce padaczek? Nowe fakty, dużo pytań Polskie Towarzystwo Genetyki (2011)
 - Mutacje genu *SCN1A* – częstość i rodzaj identyfikowanych zmian u polskich pacjentów kierowanych na badanie molekularne z rozpoznaniem zespołu Dravet. Klinika Neurologii i Epileptologii, Centrum Zdrowia Dziecka (2009)
 - Choroba Huntingtona – problemy testów predykcyjnych w kontekście współpracy laboratorium/poradnia Centrum Edukacji Medycznej (2008)
 - Genetyka Padaczek/zespołów padaczkowych. Klinika Neurologii i Epileptologii, Centrum Zdrowia Dziecka (2007)
 - Padaczki idiopatyczne – genetyka. Polskie Towarzystwo Neurologii Dziecięcej, Centrum Zdrowia Dziecka (2007)
 - Udział czynników genetycznych w etiologii padaczek/zespołów padaczkowych. Polskie Towarzystwo Genetyki (2007)
-

-
-
- Uogólnione Padaczki idiopatyczne – genetyka.; Zakład Genetyki, Instytut Psychiatrii i Neurologii (2006)
 - Choroba Huntingtona Problem o wielu obliczach; Polskie Towarzystwo Genetyki (2006)
 - Choroba Huntingtona. Przykład choroby neurodegeneracyjnej o późnym początku – podłoże molekularne, diagnostyka, poradnictwo; Instytut Biochemii i Biofizyki PAN (2005)
 - Huntington disease – molecular testing in Poland.; Montreal Neurological Institute (MNI), McGill University (2003)

Wykłady - popularyzacja nauki

- European Huntington Association Meeting, Panel Discussion on Genetic Testing. PGD and Exclusion Testing (2010)
- Klub Rotary Warszawa City „Wrózenie” z genów – problemy genetyki medycznej XXI w. (2011)
- Wydział Biologii Uniwersytet Warszawski W ramach: *Biologia XXI w.* Geny, neurony....czyli trochę o neurogenetyce. (2011)
- Uniwersytet Warszawski I studencka konferencja biologii medycznej Biofuzje *Bo zapisane w wielkiej księdze jest.....*” - możliwości i dylematy diagnostyki chorób genetycznie uwarunkowanych. (2013)
- Stowarzyszenie Pracownia Etnograficzna, Instytut Etnologii i Antropologii Kulturowej UW Kulturowe genealogie genu. Dyskusja panelowa, promocja pracy Etnografie Biomedycyny red. M.Radkowsak-Walkowicz, H.Wierciński, Wyd UW (2014)
- Wykłady dla Polskiego Stowarzyszenia Choroby Huntingtona:
 - Co wiadomo na temat choroby Huntingtona (2002)
 - Podłoże genetyczne choroby Huntingtona (2003)
 - EHDN – cele, założenia, prowadzone badania. (2004)
 - Choroba Huntingtona Problem o wielu obliczach (2005)
 - Genetyka choroby Huntingtona. (2006)
 - Podłoże biologiczne choroby Huntingtona (od genu do białka) (2007)
 - Badania genetyczne w chorobie Huntingtona. (2008)
 - Rodzina jako „pacjent”. HD sprawa rodzinna. (2012)
 - Badania przedobjawowe w chorobie Huntingtona. Nowe wytyczne i problemy. (2013)
- Wykłady dla Czeskiego Stowarzyszenia Choroby Huntingtona:
 - Genetic background of Huntington disease (2003)
 - Huntington disease research (2004)

Publikacje popularnonaukowe

- **Hoffman-Zacharska D.** (2000) Myszy świętego Wita. *Wiedza i Życie* 08/2000
 - **Hoffman-Zacharska D.** (2005) Światowy kongres na temat choroby Huntingtona, Manchester (UK) wrzesień 2005, *Ujarzmić Płasy* 3/2005; 10-12
 - **Hoffman-Zacharska D.** (2005) Gerrit Dommerholt – 28 lat pracy na rzecz międzynarodowej społeczności osób związanych z chorobą Huntingtona (HD)/20 lat pracy na rzecz rozwoju narodowych Stowarzyszeń HD, *Ujarzmić Płasy* 3/2005; 13-17
 - **Hoffman-Zacharska D.** (2007) Znowu trochę o HD – zasady dziedziczenia choroby Huntingtona. *Ujarzmić Płasy* 5/2007; 20-22
-
-

Publikacje na portalach internetowych

- **Hoffman-Zacharska D.** (2005) Choroba Huntingtona. *Portal www.genetyk.pl*

Tłumaczenie broszury Kanadyjskiego Stowarzyszenia Choroby Huntingtona na potrzeby Polskiego Stowarzyszenia HD - Czym jest choroba Huntingtona? Krótki opis. 2002

Tłumaczenie i redakcja tekstu broszury Hullenoord Nursing Home, Holenderskiego Stowarzyszenia Choroby Huntingtona i Nutricia Neerlander – Żyjąc z chorobą Huntingtona, Przewodnik odpowiedniego odżywiania i dobór diety. 2002

Redakcja merytoryczna i konsultacje polskiego wydania książki – Oliver Quarrell Chorob Huntingtona. Fakty. wyd. Instytut Psychiatrii i Neurologii 2003

Udział w tłumaczeniu tekstów dla polskiego wydania strony HDYO - Huntington's Disease Youth Organisation (www.hdyo.org; strona uruchomiona w 2014)

I) Opieka naukowa nad studentami i lekarzami w toku specjalizacji

Prowadzenie prac licencjackich i magisterskich studentów Instytutu Genetyki i Biotechnologii, Wydział Biologii Uniwersytetu Warszawskiego

Prace licencjackie (promotor)

rok 2007:

- Wpływ białka Hsp27 na wewnątrzkomórkową agregację huntingtyny w kontekście patofizjologii choroby Huntingtona. (J. Jezierska)
- Podłoże molekularne ataksji Friedreicha - analiza prawidłowego zakresu liczby powtórzeń (GAA)_n w pierwszym intronie genu *FXN*. (T.Zajkowski)
- Wpływ białek z domenami PDZ na lokalizację kanału chlorkowego CFTR w aspekcie patogenezy mukowiscydozy. (A.Matysiak)
- Lokalizacja białka CAL w aparacie Golgiego. (E. Kurzejamska)

rok 2008:

- Badanie patologii molekularnej genu *COL7A1* w Epidermolysis bullosa dystrophica (DEB) (E. Kosykowska)
- Próba identyfikacji mutacji w eksonie 2 genu *ARX* w przypadkach niepełnosprawności intelektualnej u chłopców.(E.Elert)
- Podłoże molekularne zespołu policystycznych jajników (PCOS)-analiza wybranych genów. (U. Szutkowska)
- Analiza obecności białek SMN, CuZnSOD oraz synukleiny w agregatach tworzonych przez zmutowaną huntingtynę. (K. Żółtowska)

rok 2009:

- Określenie częstości występowania zmian p.I47T i p.G198D genu *PLP1* w kontekście podłoża molekularnego choroby Pelizaeusa-Merzbachera. (K.Karpińska)

rok 2011:

- Charakterystyka podłoża molekularnego choroby Parkinsona o późnym początku-analiza częstości występowania mutacji p.Gly2019Ser w genie *LRRK2*. (W. Ambroziak)
- Analiza częstości występowania intronowej zmiany c. 275 +3A>C genu *SLC2A1* w kontekście podłoża molekularnego dystonii DYT18. (M.Szymczak)

rok 2012:

- Mutacje genu *SCN1B* jako podłoże molekularne zespołów padaczkowych- opracowanie metody analizy genu i zastosowanie jej w diagnostyce pacjentów z zespołem GEFS+. (K.Duszyc)
- Analiza wpływu nadekspresji białek związanych z autofagią na lokalizację synukleiny α w komórce. (A.Kaczmarczyk)

rok 2013:

- Zmienność powtórzeń CAG w genie *ATXN2* jako marker podatności zachorowania na chorobę Parkinsona (A. Strzelecka).

Prace magisterskie (promotor)

rok 2009:

- Próba identyfikacji mutacji w genie *DJ1* we wczesnej postaci choroby Parkinsona.
- Podłoże molekularne ataksji Friedreicha - analiza zmienności sekwencji Alu w pierwszym intronie genu *FXN*. (T.Zajkowski)

rok 2010:

- Analiza regionu Xq22.2-Xq27.2 w rodzinach z niepełnosprawnością intelektualną sprzężoną z chromosomem X. (E.Elert)
- Analiza procesu wewnątrzkomórkowej agregacji zmutowanych wariantów białka CuZnSOD odpowiedzialnych za stwardnienie zanikowe boczne (ALS). (K. Żółtowska)

rok 2011:

- Analiza częstości występowania i rodzajów mutacji w genie *PINK1* u pacjentów z wczesną postacią choroby Parkinsona. (P.Górka)

rok 2013:

- Charakterystyka rearanżacji genu *PARK2* u pacjentów z chorobą Parkinsona. (W.Ambroziak)

rok 2014

- Analiza podłoża molekularnego padaczek ze spektrum fenotypowego Zespołu Dravet. (K. Duszyc)
- Charakterystyka ekspresji patogennych wariantów synukleiny α w ssaczych modelach komórkowych (A.Kaczmarczyk)

Od 2012 opiekun specjalizacji z laboratoryjnej genetyki medycznej wykonywanej na Uniwersytecie Medycznym w Łodzi (dr hab. Katarzyna Tońska).

J) Opieka naukowa nad doktorantami w charakterze opiekuna naukowego lub promotora pomocniczego

Od 2013 opieka naukowa jako promotor pomocniczy – mgr Paulina Górka, temat pracy doktorskiej „Analiza patologii molekularnej encefalopatii i padaczkowych o charakterze kanałopatii.”, w ramach studiów doktoranckich Instytutu Matki i Dziecka.

K) Staże w zagranicznych lub krajowych ośrodkach naukowych lub akademickich

1985/1986 (6 mies.) Dept. Of Molecular Biology; Paterson Institute for Cancer Research and Medical Oncology; Manchester (W. Brytania); stypendium Cancer Research Campaign

1995 (1 mies.) Molecular Biology Laboratory, Addenbrook's NHS Trust, Cambridge (W. Brytania) stypendium Cambridge Colleges Hospitality Scheme for Central and Eastern European Scholras

1998 (1 mies.) Regional Molecular Genetics Laboratory, Central Manchester NHS Trust, St Mary's Hospital; Manchester (W. Brytania) stypendium British Council

1999 (7 mies.) Dept. of Animal Breeding; Dept. of Food Science; Swedish University of Agricultural Sciences; Uppsala (Szwecja) stypendium podoktoranckie Organization for Economic Co-Operation and Development

Kształcenie ustawiczne (kursy teoretyczne)

1993 - 6th Course of the European School of Medical Genetics (Sestri Levante, Włochy);

organizator- European Genetics Foundatio

2000 - 2nd Course in Genetic Counseling (Sestri Levante, Włochy);

organizator - European Genetics Foundation

2002 - EMBO lecture course; The biology of heat shock proteins and molecular chaperones (Warszawa)

organizator - European Molecular Biology Organization

2004 - Teaching Seminars of the 6th European Congress on Epileptology, (Wiedeń, Austria) - organizator European Epilepsy Academy

2004 - Basic Gene Mapping/Linkage Analysis Course (Max Delbrück Center for Molecular Medicine, Berlin, (Niemcy); organizator - Baylor College of Medicine, Houston USA

2006 - Teaching Seminars of the 7th European Congress on Epileptology, (Helsinki, Finlandia) - organizator European Epilepsy Academy

2011 - Second Course on *Mental Retardation: From Clinic to Gene and Back*, University of Minho (Braga) -

2011 - Course in Genetics, Ethics and the Law. (Bologna) - organizator European School of Genetic Medicine

2013 - Badania kliniczne i eksperymenty medyczne etyka badań naukowych i klinicznych w medycynie i farmacji. (Warszawa) Centrum Edukacji Medycznej

2014 - EuroEPINOMICS NGS analysis workshop (Lueven)

2014 - Course in Next Generation Sequencing (Bertinoro) - organizator European School of Genetic Medicine

2015 - NGS Course; next-generation sequencing in a diagnostic setting (Praga) - organizator 3Gb Test Consortium w ramach European Union's Seventh Framework Programme for research, technological development.

L) Wykonanie ekspertyz lub innych opracowań na zamówienie organów władzy publicznej, samorządu terytorialnego, podmiotów realizujących zadania publiczne lub przedsiębiorców;

Brak

M) Udział w zespołach eksperckich i konkursowych

European Huntington's Disease Network, grupa robocza Genetic Testing

N) Recenzowanie projektów międzynarodowych lub krajowych oraz publikacji w czasopiśmie międzynarodowych i krajowych.

Recenzja prac oryginalnych dla *Journal Applied Genetics* i *Acta Biochimica Polonica*


Dorota Hoffman-Zacharska

