

Kraków, 10.06.2013

### Autoreferat

1. Imię i nazwisko: Aleksandra Klimkowicz-Mrowiec
2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe/artystyczne – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania.

1999 – lekarz medycyny (Kraków, Uniwersytet Jagielloński)

2005 – doktor nauk medycznych (Kraków, Uniwersytet Jagielloński)

2006 – magister psychologii (Kraków, Uniwersytet Jagielloński)

2007 – specjalista neurolog (Kraków)

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych/artystycznych.

2001 – 2010: asystent, Szpital Uniwersytecki, Klinika Neurologii, Kraków

2011 – nadal: adiunkt, Klinika Neurologii, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

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.):

A) (autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania/nazwa wydawnictwa),

**A. Klimkowicz-Mrowiec, M. Marona, P. Wołkow, A. Maruszak, M. Styczynska, M. Barcikowska, C. Zekanowski, A. Szczudlik, A. Slowik. Interleukin-1 gene 511CT polymorphism and the risk of Alzheimer disease in a Polish population. Dement Geriatr Cogn Disord. 2009;20:461-464 (IF:2.578).**

**A. Klimkowicz-Mrowiec, P. Wołkow, A. Maruszak, M. Styczynska, M.**

**Barcikowska, A. Szczudlik, A. Slowik. Interleukin-6 gene –174 C/G polymorphism and the risk of Alzheimer disease in a Polish population. Neurol Neurochir Pol 2010;44:537-541 (IF: 0.451).**

**A. Klimkowicz-Mrowiec, M. Marona, P. Wolkow, A. Witkowski, A. Maruszak, M. Styczynska, M. Barcikowska, A. Szczudlik, A. Slowik. Paraoxonase gene polymorphism and the risk for Alzheimer's disease in the Polish population. Dement Geriatr Cogn Disord 2011;31:417-413 (IF:2.141)**

**A. Klimkowicz-Mrowiec, M. Marona, K. Spisak, J. Jagiella, P. Wolkow, A. Szczudlik, A. Slowik. Paraoxonase 1 gene polymorphisms do not influence the response to treatment in Alzheimer's Disease. Dement Geriatr Cogn Disord 2011;32:26-31 (IF:2.141).**

**A. Klimkowicz-Mrowiec, P. Wolkow, M. Sado, A. Dziubek, J. Pera, T. Dziedzic, A. Szczudlik, A. Slowik. The role of rs1080985 single nucleotide polymorphism of the CYP2D6 gene in response to donepezil treatment in Alzheimer's disease. Neuropsychiatr Dis Treat 2013;9:1029-1033. (IF:2,000).**

B) Omówienie celu naukowego/artystycznego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

Ogólnym celem niniejszej pracy habilitacyjnej było określenie wpływu wybranych polimorfizmów genów zaangażowanych w patomechanizm choroby Alzheimera na ryzyko tej choroby oraz polimorfizmu genu paraoksonazy 1 i genu CYP2D6 na odpowiedź na leczenie inhibitorami acetylocholinesterazy u osób z chorobą Alzheimera.

Choroba Alzheimera jest najczęstszą chorobą zwyrodnieniową układu nerwowego, spowodowaną odkładaniem się w mózgu białek o patologicznej strukturze ( $\beta$ -amyloidu, białka tau i innych), które powodują zanik neuronów i ich połączeń. Przewlekłemu procesowi zwyrodnieniowemu towarzyszy proces zapalny,

w którym istotną rolę odgrywają cytokiny. Jedną z najważniejszych cytokin prozapalnych jest interleukina-1. Gen dla rodziny interleukiny-1 jest położony na długim ramieniu chromosomu 2 (2q14-21) i obejmuje gen dla interleukiny-1 $\alpha$ , interleukiny-1 $\beta$  oraz RN (ang. *receptor antagonist*). Każdy z tych genów posiada przynajmniej jeden polimorfizm pojedynczego nukleotydu, który wpływa na syntezę i stabilność mRNA warunkując ekspresję interleukin. Wyniki prowadzonych do tej pory badań wskazują na związek polimorfizmu interleukiny-1 z chorobą Alzheimera, szczególnie polimorfizmu izoformy 1 $\beta$ . W obrębie genu dla interleukiny-1 $\beta$  stwierdzono obecność polimorfizmu w pozycji +3953 (C/T) oraz -511 (C/T). Polimorfizm odcinka promotorowego interleukiny -1 $\beta$  determinuje jej stężenie w surowicy. Najwyższe stężenia obserwowano u nosicieli genotypu T/T, który również był związany z wcześniejszym klinicznie początkiem choroby. Obserwowano, że interleukina-1, głównie izoforma 1 $\beta$ , indukuje syntezę białka prekursorowego amyloidu i dalsze jego przekształcenia. Dlatego celem pracy pt. „*Interleukin-1 gene 511CT polymorphism and the risk of Alzheimer disease in a Polish population*” była ocena czy polimorfizm -511(C/T) interleukiny-1 $\beta$  ma wpływ na ryzyko wystąpienia choroby Alzheimera w populacji polskiej. W prospektywnym badaniu kliniczno-kontrolnym wzięło udział 332 osób z chorobą Alzheimera oraz 220 osób z grupy kontrolnej. Pacjenci do badania byli rekrutowani z Poradni Zaburzeń Pamięci Kliniki Neurologii oraz Kliniki Neurologii Centralnego Szpitala Klinicznego Ministerstwa Spraw Wewnętrznych w Warszawie. Rozpoznanie choroby Alzheimera stawiano w oparciu o kryteria diagnostyczne *National Institute for Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's disease and Related Disorders Association*. Wykonywano badania: neurologiczne, neuropsychologiczne, laboratoryjne, neuroobrazowe (KT lub MRI głowy). Zbierano wywiad dotyczący objawów choroby od opiekuna pacjenta. Osoby z grupy kontrolnej rekrutowano wśród nie spokrewnionych członków rodzin pacjentów. Analiza genetyczna dotyczyła oceny polimorfizmu odcinka promotorowego -511(C/T) genu interleukiny-1 $\beta$  oraz polimorfizmu apolipoproteiny E ( $\epsilon$ 2, $\epsilon$ 3, $\epsilon$ 4), uznanego genetycznego czynnika ryzyka sporadycznej postaci choroby Alzheimera. Stwierdzono, że u osób z chorobą Alzheimera częściej występował genotyp T/T i allel T w porównaniu do grupy kontrolnej jednak różnice te nie były znamienne statystycznie ( $p=0.07$  i  $p=0.06$  odpowiednio). Genotyp z obecnością allelu  $\epsilon$ 4 stwierdzono u 52.3 % osób z chorobą Alzheimera i 17,3% osób z grupy kontrolnej

( $p < 0.001$ ). W analizie jednoczynnikowej (OR=5.24, 95%CI: 3.46-7.93) i wieloczynnikowej (OR = 5.32, 95% CI: 3.51 – 8.07,  $p < 0.0001$ ) obecność co najmniej jednego allelu  $\epsilon 4$  była związana ze zwiększonym ryzykiem choroby Alzheimera. Rozkład genotypu interleukiny -1 $\beta$  nie różnił się w grupie pacjentów posiadających allel  $\epsilon 4$  i w grupie osób nie będących nosicielami tego allelu. Opublikowane do tej pory badania dotyczące związku pomiędzy polimorfizmem -511 (C/T) genu interleukiny-1 $\beta$  a chorobą Alzheimera są niejednoznaczne. Pomimo przekonujących danych o wpływie interleukiny-1 $\beta$  na przebieg procesu zapalnego i modyfikację odpowiedzi zapalnej w przebiegu choroby Alzheimera uzyskane w obecnym badaniu wyniki nie potwierdziły związku pomiędzy nosicielstwem analizowanego polimorfizmu a chorobą Alzheimera w populacji polskiej. Potwierdzono związek pomiędzy obecnością allelu  $\epsilon 4$  a ryzykiem choroby Alzheimera.

W procesie zapalnym jaki towarzyszy zmianom zwyrodnieniowym w przebiegu choroby Alzheimera ważną rolę ogrywa również interleukina-6. Zarówno badania eksperymentalne jak i dane z badań klinicznych pokazały, że ekspresja interleukiny-6 w mózgu, osoczu i płynie mózgowo-rdzeniowym ma wpływ na tworzenie się płytek amyloidowych, rozwój zaburzeń funkcji poznawczych i otępienia. Gen dla interleukiny-6 jest zlokalizowany na chromosomie 7 (7p21). Polimorfizm w odcinku promotorowym interleukiny-6 -174(C/G) może mieć wpływ na rozwój choroby Alzheimera przez regulację intensywności stopnia transkrypcji genu interleukiny-6 oraz stężenia interleukiny-6 w surowicy osób z chorobą Alzheimera. Badania oceniające wpływ tego polimorfizmu w różnych etnicznie populacjach nie przyniosły rozstrzygających rezultatów. Celem pracy *"Interleukin-6 gene -174 C/G polymorphism and the risk of Alzheimer disease in a Polish population."* była ocena wpływu badanego polimorfizmu na ryzyko choroby Alzheimera w prospektywnym, kliniczno-kontrolnym badaniu w populacji polskiej. Do badania włączono 561 osób w tym 361 pacjentów z chorobą Alzheimera. Pacjenci do badania byli rekrutowani z Poradni Zaburzeń Pamięci Kliniki Neurologii w Krakowie oraz Kliniki Neurologii Centralnego Szpitala Klinicznego Ministerstwa Spraw Wewnętrznych w Warszawie. Rozpoznanie choroby Alzheimera stawiano w oparciu o kryteria diagnostyczne *National Institute for Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's disease and Related Disorders Association*. Wykonywano badania: neurologiczne, neuropsychologiczne, laboratoryjne, neuroobrazowe (KT lub MRI

głowy). Zbierano wywiad dotyczący objawów choroby od opiekuna pacjenta. Osoby do grupy kontrolnej rekrutowano wśród nie spokrewnionych członków rodzin pacjentów. Analiza genetyczna dotyczyła oceny polimorfizmu odcinka promotorowego -174(C/G) genu interleukiny-6 oraz polimorfizmu apolipoproteiny E ( $\epsilon 2, \epsilon 3, \epsilon 4$ ), genetycznego czynnika ryzyka choroby Alzheimera. U osób z chorobą Alzheimera oraz w grupie kontrolnej częstość genotypu G/G oraz allelu G była podobna. Genotyp z obecnością allelu  $\epsilon 4$  stwierdzono u 54.2% pacjentów z chorobą Alzheimera oraz u 16% osób z grupy kontrolnej ( $p < 0.001$ ). W analizie jednoczynnikowej (OR=6.16, 95%CI: 4.01-9.50,  $p < 0.001$ ) i wieloczynnikowej (OR = 6.17, 95% CI: 4.01-9.50,  $p < 0.0001$ ) obecność co najmniej jednego allelu  $\epsilon 4$  była związana z ryzykiem rozwoju choroby Alzheimera. Rozkład genotypu interleukiny-6 nie różnił się w grupie pacjentów posiadających allel  $\epsilon 4$  i nie będących nosicielami tego allelu. Metaanaliza uwzględniająca uzyskane wyniki oraz wyniki opublikowanych dotychczas badań pokazała, że polimorfizm odcinka promotorowego interleukiny-6 - 174 (C/G) nie wiąże się ze zwiększeniem ryzyka rozwoju choroby Alzheimera (OR=1.0012; 95% CI: 0.9355 – 1.0714,  $p = 0.97$ ). Potwierdzono raz jeszcze wpływ polimorfizmu apolipoproteiny E na rozwój choroby Alzheimera.

W etiopatogenezie choroby Alzheimera pod uwagę bierze się oprócz czynników zapalnych również zaburzenia w zakresie gospodarki lipidowej. Polimorfizm genu apolipoproteiny E, białka zaangażowanego w transport cholesterolu jest potwierdzonym w wielu badaniach genetycznym czynnikiem ryzyka choroby Alzheimera. Zainteresowanie budzą również paraoksonazy, ze względu na ich związek z metabolizmem lipidów.

Rodzina paraoksonaz składa się z paraoksonazy-1, 2 i 3 kodowanych przez geny zlokalizowane na długim ramieniu chromosomu 7 (7q21.3-q22.1). Paraoksonazy są syntetyzowane w wątrobie i należą do klasy hydrolaz. Wykazują szerokie spektrum aktywności związanych z metabolizmem leków oraz detoksykacją gazów bojowych. Paraoksonaza-1 wiąże się odwracalnie ze związkami fosforoorganicznymi chroniąc przed nimi układ cholinergiczny. Paraoksonazy odgrywają ważną rolę w systemie transportu lipidów. Są obecne w cząsteczkach HDL i hamują oksydację lipidów w LDL-ach *in vivo*, przez co zmniejszają poziom nadtlenków lipidów, związanych z rozpoczęciem i postępem zmian miażdżycowych.

Mutacje w obrębie genu prekursorowego amyloidu, preseniliny-1 i 2 odpowiadają za większość przypadków choroby Alzheimera o wczesnym początku. Podłoże

genetyczne postaci o późnym początku jest znacznie bardziej skomplikowane a jedynym do tej pory pozytywnie zweryfikowanym czynnikiem ryzyka jest polimorfizm apolipoproteiny E sugerując związek gospodarki lipidowej z rozwojem choroby. Dlatego celem pracy „*Paraoxanase Gene Polymorphisms and the Risk for Alzheimer's Disease in the Polish Population*” była ocena wpływu polimorfizmów: 194(Q/R), 55(L/M) i -161(C/T) genu paraoksonazy-1 i 311(C/S) paraoksonazy 2 na rozwój choroby Alzheimera w populacji polskiej. Do prospektywnego, kliniczno-kontrolnego badania włączono 714 chorych, w tym 360 osób z chorobą Alzheimera. Pacjenci do badania byli rekrutowani z Poradni Zaburzeń Pamięci Kliniki Neurologii w Krakowie oraz Kliniki Neurologii Centralnego Szpitala Klinicznego Ministerstwa Spraw Wewnętrznych w Warszawie. Rozpoznanie choroby Alzheimera stawiano w oparciu o kryteria diagnostyczne *National Institute for Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*. Wykonywano badania: neurologiczne, neuropsychologiczne, laboratoryjne, neuroobrazowe (KT lub MRI głowy). Zbierano wywiad dotyczący objawów choroby od opiekuna pacjenta. Osoby z grupy kontrolnej rekrutowano wśród nie spokrewnionych członków rodzin pacjentów.

Analiza genetyczna dotyczyła oceny polimorfizmu 192(Q/R), 55(L/M), (-162 C/T) genu paraoksonazy-1, 311(C/S) genu paraoksonazy-2 oraz polimorfizmu apolipoproteiny E ( $\epsilon 2, \epsilon 3, \epsilon 4$ ), genetycznego czynnika ryzyka choroby Alzheimera. Rozkład analizowanych genotypów i częstość alleli były podobne do rozkładu w innych populacji rasy kaukaskiej. Nie stwierdzono związku pomiędzy polimorfizmem 192(Q/R), -161(C/T) genu paraoksonazy-1 i 311(C/S) genu paraoksonazy-2 a ryzykiem wystąpienia choroby Alzheimera. Stwierdzono wpływ polimorfizmu 55(L/M) paraoksonazy-1 na rozwój choroby Alzheimera w modelu addytywnym ( $p=0.03$ ). Jednak po zastosowaniu poprawki Bonferroniego wynik utracił znaczenie statystyczne. Stwierdzono obecność przynajmniej jednego allelu  $\epsilon 4$  apolipoproteiny E u 52.3% pacjentów z chorobą Alzheimera i u 23.7% z grupy kontrolnej ( $p < 0.0001$ ). Rozkład analizowanych genotypów paraoksonaz nie różniła się u osób będących nosicielami allelu  $\epsilon 4$  i osobami nie będącymi nosicielami tego allelu.

Ważną z klinicznego punktu widzenia kwestią jest odpowiedź na pytanie o czynniki determinujące odpowiedź na leczenie u osób z chorobą Alzheimera. Do leczenia na etapie łagodnego i umiarkowanego stadium zaawansowania choroby Alzheimera stosuje się przede wszystkim inhibitory acetylocholinesterazy. Efekt

leczenia u poszczególnych pacjentów jest różny i trudny do przewidzenia. Uważa się, że zarówno czynniki środowiskowe jak i genetyczne mogą wpływać na odpowiedź na leczenie. Wśród czynników genetycznych wymienia się geny dla takich enzymów jak paraoksonazy oraz cytochrom P450.

Paraoksonazy są enzymami o właściwościach antyoksydacyjnych, chroniących układ cholinergiczny przed gazami bojowymi oraz pestycydami fosforoorganicznymi.

Paraoksanaza-1 ponadto ma właściwości endogennego inhibitora acetylocholinesterazy. W zależności od polimorfizmu genu paraoksanazy-1, głównie w rejonie odcinka kodującego w pozycji 55 i 192, aktywność paraoksanazy-1 w surowicy oraz stężenie paraoksanazy-1 w surowicy wykazują znaczne różnice. Zastąpienie glicyny arginina w pozycji 192 determinuje genotyp Q/Q, Q/R lub R/R; zastąpienie metioniny leucyną genotyp M/M, M/L, L/L. Najwyższą aktywność paraoksanazy obserwuje się u nosicieli genotypu R/R lub L/L, najniższą Q/Q i M/M. W obrębie polimorfizmu odcinka promotorowego -161(C/T) paraoksanazy-1 obecność allelu T jest związana ze zwiększeniem stopnia ekspresji paraoksanazy-1, ze zwiększeniem aktywności paraoksanazy-1 oraz ryzykiem rozwoju choroby Alzheimerera.

Osoby z chorobą Alzheimerera oraz z grupy kontrolnej będące nosicielami allelu M cechuje zmniejszenie gęstości receptorów nikotynowych w obrębie kory płata skroniowego w badaniach autopsyjnych. Aktywność acetylotransferazy cholinyl jest zmniejszona u osób z chorobą Alzheimerera będących nosicielami allelu M. Wykazano, że osoby z chorobą Alzheimerera będące nosicielami allelu R paraoksanazy-1 (genotyp Q/R) lepiej odpowiadały na leczenie inhibitorem acetylocholinesterazy niż nosiciele genotypu Q/Q. Wyniki te sugerują, że działanie inhibitora acetylocholinesterazy i paraoksanazy-1 może być synergistyczne i osoby będące nosicielami alleli związanych z większą aktywnością enzymu mogą lepiej odpowiedzieć na leczenie niż osoby chore nie będące nosicielami tego polimorfizmu. Nie badano roli innych polimorfizmów paraoksonazy jako determinantów odpowiedzi na leczenie. Dlatego celem badania pt „*Paraoxanase 1 gene polymorphisms do not influence the response to treatment in Alzheimer's disease.*” była ocena wpływu polimorfizmów 129 (Q/R), 55 (L/M) i -161 (C/T) paraoksanazy-1 na odpowiedź na leczenie inhibitorem acetylocholinesterazy. Do badania włączono 142 osoby z chorobą Alzheimerera z Poradni Zaburzeń Pamięci Kliniki Neurologii w Krakowie. Rozpoznanie choroby Alzheimerera stawiano w oparciu o kryteria diagnostyczne

*National Institute for Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*. Wykonywano badania: neurologiczne, neuropsychologiczne, laboratoryjne, neuroobrazowe (KT lub MRI głowy). Zbierano wywiad dotyczący objawów choroby od opiekuna pacjenta. Analiza genetyczna dotyczyła oceny polimorfizmu odcinka promotorowego -161(C/T), oraz odcinka kodującego w miejscu 192 (Q/R) i 55 (L/M) oraz polimorfizmu apolipoproteiny E ( $\epsilon 2, \epsilon 3, \epsilon 4$ ), genetycznego czynnika ryzyka choroby Alzheimera. Odpowiedź na leczenie oceniano za pomocą kryteriów *National Institute for Health and Clinical Excellence* w okresie 9-12 miesięcy od włączenia inhibitora acetylocholinesterazy (donepezylu lub rywastygminy). Ostatecznej analizie poddano 101 pacjentów, którzy zgłosili się na badanie kontrolne po 9-12 miesiącach od włączenia leczenia. W tej grupie dobrą odpowiedź na leczenie wykazano u 67 chorych. Rozkład badanych polimorfizmów był podobny w grupie osób cechujących się dobrą odpowiedzią na leczenie i nie odpowiadających na leczenie. U osób z chorobą Alzheimera oraz w grupie kontrolnej rozkład badanych polimorfizmów nie różnił się statystycznie. Rozkład genotypów apolipoproteiny również nie różnił się w obu grupach.

Czynniki genetyczne tłumaczą odpowiedź na leczenie w 60-90%. Do potencjalnych kandydatów modyfikujących odpowiedź na leczenie należą geny związane z etiopatogenezą choroby Alzheimera i geny których produkty białkowe zmieniają metabolizm acetylocholinesterazy. Do tych pierwszych należy polimorfizm apolipoproteiny E, do drugich polimorfizm genu paraoksanazy-1 oraz cytochromu P450. Wyniki tego badania sugerują jednak, że polimorfizm w obrębie genu dla paraoksanazy-1 oraz apolipoproteiny E nie mają wpływu na odpowiedź na leczenie inhibitorami acetylocholinesterazy.

Donepezil, inhibitor acetylocholinesterazy, zarejestrowany do leczenia łagodnego i umiarkowanego stadium choroby Alzheimera jest metabolizowany przez cytochrom P450. Enzymem szczególnie zaangażowanym w metabolizm donepezylu jest CYP3A4 i CYP2D6. Gen dla enzymu CYP2D6 zlokalizowany jest na chromosomie 22g13.1-13.2. Miejsce to jest wysoce polimorficzne i w zależności od polimorfizmu determinuje aktywność enzymu. Obecność allelu G polimorfizmu -1584 (C/G) zwiększa aktywność enzymu *in vivo* oraz determinuje słabszą odpowiedź na leczenie w populacji włoskiej. Celem pracy pt. "*Influence of rs1080985 SNP of CYP2D6 gene on treatment response to donepezil in Alzheimer's disease patients*"



była ocena wpływu polimorfizmu -1584 (C/T) genu CYP2D6 na odpowiedź na leczenie donepezilem w populacji polskiej.

Do badania włączono 116 osób z chorobą Alzheimera. Pacjenci do badania byli rekrutowani z Poradni Zaburzeń Pamięci Kliniki Neurologii w Krakowie. Rozpoznanie choroby Alzheimera stawiano w oparciu o kryteria diagnostyczne *National Institute for Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*. Wykonywano badania: neurologiczne, neuropsychologiczne, laboratoryjne, neuroobrazowe (KT lub MRI głowy). Zbierano wywiad dotyczący objawów choroby od opiekuna pacjenta. Analiza genetyczna dotyczyła oceny polimorfizmu odcinka promotorowego -1584 (C/T) genu CYP2D6 oraz polimorfizmu apolipoproteiny E ( $\epsilon 2, \epsilon 3, \epsilon 4$ ), genetycznego czynnika ryzyka choroby Alzheimera. Odpowiedź na leczenie oceniano za pomocą kryteriów *National Institute for Health and Clinical Excellence* w okresie 9-12 miesięcy od włączenia donepezilu. Ostateczną analizą objęto 88 osób z chorobą Alzheimera leczonych donepezilem które zgłosiły się na badanie po 7-10 miesiącach od włączenia leczenia. Wśród nich 67 osób było nosicielami genotypu C/C, 38 C/G a 11 G/G. U osób u których stwierdzono dobrą odpowiedź na leczenie 10% było nosicielami genotypu GG w porównaniu do 7.1% osób ze złą odpowiedzią na leczenie (OR=1.44, 95%CI: 0.26-7.65, p=0.67), 36.7% odpowiadających miało genotyp C/G w porównaniu do 32.14% nie odpowiadających (OR=0.61, 95%CI: 0.23-1.57, p=0.51). Genotyp C/C stwierdzono u 53.3 % pacjentów z dobrą odpowiedzią i u 60.7% nie odpowiadających na leczenie (OR=0.76, 95%CI: 0.38-1.60, p=0.50). Nie stwierdzono również związku pomiędzy polimorfizmem apolipoproteiny E a odpowiedzią na leczenie. Genotyp  $\epsilon 4/\epsilon 4$  apolipoproteiny E stwierdzono u 8.3% pacjentów z dobrą odpowiedzią na leczenia i u 3.6% pacjentów ze złą odpowiedzią na leczenia (OR=0.63, 95%CI: 0.13-3.10, p=0.42), genotyp  $\epsilon 4/\epsilon 3$  u 35% i 4.6% pacjentów odpowiednio (OR=0.73, 95%CI: 0.28-1.89, p=0.52). Rozkład pozostałych genotypów apolipoproteiny E:  $\epsilon 3/\epsilon 3$  i  $\epsilon 3/\epsilon 2$  również nie różnił się znamienne: 48.3% do 39.2% i 6.7% do 10.7 %, (OR=0.69, 95%CI: 0.28-1.72, p=0.43) i (OR=0.83, 95%CI: 0.33-2.01, p=0.66) odpowiednio.

## 5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych (artystycznych).

### A. Dane bibliometryczne:

Autor lub współautor 22 opublikowanych, oryginalnych publikacji naukowych.

Całkowity impact factor: 56,162 ; całkowita liczba cytowań (wg ISI Web of Science): 160; indeks Hirsch'a: 8

### B. Tematyka prac badawczych:

- Rola reakcji zapalnej w patogenezie udaru mózgu i chorób neurodegeneracyjnych.
- Czynniki prognostyczne w udarze mózgu.
- Genetyczne uwarunkowania udarów mózgu i chorób zwyrodnieniowych układu nerwowego.
- Częstość występowania i czynniki ryzyka otępienia związanego z udarem mózgu.
- Uczenie utajone w chorobach zwyrodnieniowych mózgu.
- Zaburzenia rozpoznawania emocji i ich wpływ na zachowanie w chorobach zwyrodnieniowych mózgu.

### C. Udział w projektach badawczych:

2003-2005: „The ageing population and their disabilities. Impact of Age-related brain white matter changes on transition to disability in the elderly. *Leukoaraiosis And DISability* LADIS - extension.” V Program Ramowy. Udział: koordynator, wykonawca.

2012-2014 „Warianty ryzyka choroby Alzheimera wykryte w badaniach przeszukiwania całego genomu ludzkiego (CLU, CR1, PICALM) jako czynniki ryzyka choroby Alzheimera w populacji polskiej, ich wpływ na postęp choroby oraz ryzyko krwotoku korowego jako przykładu innej amyloidozy centralnego układu nerwowego” (K/ZDS/002879) Badanie statutowe. Udział: Kierownik, wykonawca.

2012-2014 „Wpływ polimorfizmów genu CYP2D6 na odpowiedź na leczenie donepezilem u chorych na chorobę Alzheimera- badania farmakogenetyczne”

(K/ZDS/002878) Badanie statutowe. Udział: wykonawca.

2013-2014 "BIOMARKAPD" Biomarkers for Alzheimer's and Parkinson's disease  
Biomarkery dla choroby Alzheimera i Parkinsona w ramach międzynarodowego  
(europejsko-kanadyjskiego) projektu badawczego „Joint Programming  
Neurodegenerative Disease”. Program badawczy: Z/IPZ/00174 Udział:  
wykonawca.

#### D. Staże naukowe:

2000: Staż w Szpitalu Uniwersyteckim w Lill, Francja, na Oddziale  
Neurologicznym; cel: leczenie ostrej fazy udaru mózgu, ocena  
neuropsychologiczna chorych z zespołami otępiennymi (opiekun: Prof. D.Leys)  
2003: Kursy dotyczące otępienia podczas AAN, Honolulu, USA  
2003: Akademia dla Młodych Neurologów (neuroonkologia, zaburzenia  
pozapiramidowe, Neuroimmunologia) Stare Splawy, Czechy,  
2004: Uczestnictwo w seminarium w zakresie Neurologii, Salzburg,  
Austria (Salzburg Weil Cornell Seminars In Neurology),  
2005: Uczestnictwo w seminarium w zakresie Neurologii, Salzburg, Austria  
(Salzburg Weil Cornell Seminars In Neurology),  
2008: Uczestnictwo w kursie poświęconemu zagadnieniu udaru, Lill, Francja  
(European Stroke Summer School),  
2009: Uczestnictwo w warsztatach szkoleniowych dotyczących otępienia,  
Karolinska Instytut, Sztokholm, Szwecja

#### E. Działalność redakcyjna i ekspercka.

Recenzent w międzynarodowych czasopismach, w tym: Journal of Neurology,  
Neurosurgery and Psychiatry; Current Alzheimer Research; Dementia and  
Geriatrics Cognitive Disorders; Neurologii i Neurochirurgii Polskiej

#### F. Nagrody i wyróżnienia.

Obrona pracy doktorskiej „Czynniki ryzyka i częstość otępienia po udarze mózgu” z wyróżnieniem (2005); Nagroda Towarzystwa Lekarskiego Krakowskiego za pracę doktorską (2006); nagroda zespołowa Wydziału Medycznego Polskiej Akademii Nauk za cykl prac dotyczących czynników ryzyka i czynników prognostycznych chorób neurologicznych związanych z wiekiem (2011); Nagroda Ministra Zdrowia dla Nauczycieli Akademickich za cykl publikacji dotyczących wybranych zagadnień patofizjologii udaru (2012)

*A. Mielniczak*