

Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Szadkowska,  
Klinika Pediatrii, Diabetologii, Endokrynologii i Nefrologii  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

**Recenzja osiągnięcia naukowego oraz działalności naukowej i dydaktycznej  
dr n. med. Patryka Lipińskiego w postępowaniu o uzyskanie tytułu  
doktora habilitowanego nauk medycznych**

Tytuł osiągnięcia naukowego:

**„Charakterystyka kliniczna, biochemiczna i molekularna wrodzonych oraz wtórnych  
zaburzeń glikozylacji oraz deglikozylacji białek”**

Otrzymana do recenzji dokumentacja składa się z wniosku, autoreferatu, wykazu osiągnięć naukowych i dydaktycznych, omówieniu wyników prac będących podstawą wniosku, analizy bibliometrycznej.

W recenzji ocenie poddano

- Zgłoszony przez habilitanta cykl 12 powiązanych tematycznie publikacji jako osiągnięcie naukowe „Charakterystyka kliniczna, biochemiczna i molekularna wrodzonych oraz wtórnych zaburzeń glikozylacji oraz deglikozylacji białek”
- Dorobek naukowy, uwzględniając wkład w rozwój dyscypliny naukowej - nauki medyczne
- Osiągnięcia organizacyjne, dydaktyczne i popularyzujące naukę

## **1. Dane biograficzne**

Dr n. med. Patryk Lipiński jest absolwentem Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, który ukończył w 2016 roku. W czasie studiów brał aktywny udział w pracach Studenckiego Towarzystwa Naukowego. Za całokształt osiągnięć naukowych w okresie studiów otrzymał Nagrodę – Złotą Odznakę Studenckiego Towarzystwa Naukowego. Od grudnia 2017 odbywa szkolenie specjalizacyjne z pediatrii w ramach rezydentury w Klinice Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych w Instytucie „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, w Warszawie

W 2019 roku obronił pracę doktorską pt.: „Charakterystyka wybranych chorób metabolicznych z dominującą ekspresją w wątrobie” uzyskując stopień naukowy doktora nauk medycznych. Promotorem rozprawy doktorskiej była prof. dr hab. n. med. Anna Tyłki-Szymańska

## **2. Ocena osiągnięcia naukowego zatytułowanego „Charakterystyka kliniczna, biochemiczna i molekularna wrodzonych oraz wtórnych zaburzeń glikozylacji oraz deglikozylacji białek”**

Jako osiągnięcie naukowe będące podstawą wniosku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego dr n. med. Patryk Lipiński przedstawił cykl 12 prac, które zostały opublikowane w latach 2019-2021. 9 publikacji to prace oryginalne. We wszystkich tych pracach wnioskodawca jest pierwszym autorem, przy czym w 3 pracach dzieli pierwsze autorstwo z mgr Anna Bogdańską. Udział Habilitanta w tych pracach obejmował opracowanie koncepcji i założeń pracy badawczej, analizę retrospektywną danych klinicznych i biochemicznych pacjentów, bieżące badanie i ocenę kliniczną pacjentów, analizę i interpretację wyników przeprowadzonych badań, przegląd piśmiennictwa, opracowanie manuskryptu i napisanie artykułu.

W skład osiągnięcia naukowego wchodzi następujące prace oryginalne

1. Bogdańska Anna, Lipiński Patryk, Szymańska-Różek Paulina, Jezela-Stanek Aleksandra, Rokicki Dariusz, Socha Piotr, Tyłki-Szymańska Anna. Clinical, biochemical and molecular phenotype of congenital disorders of glycosylation: long-term follow-up.

Orphanet Journal of Rare Diseases 2021: Vol. 16, Nr 1, s. e17

Impact Factor: 4.123; Punktacja MNiSW: 100.000

2. Lipiński Patryk, Rokicki Dariusz, Bogdańska Anna, Lesiak Justyna, Lefeber Dirk J., Tyłki-Szymańska Anna. ATP6AP1-CDG: follow-up and female phenotype.

Journal of Inherited Metabolic Disease Reports 2020: Vol. 53, Nr 1, s. 80-82

Punktacja MNiSW: 5.000

3. Lipiński Patryk, Bogdańska Anna, Tyłki-Szymańska Anna. Congenital disorders of glycosylation: prevalence, incidence and mutational spectrum in the Polish population.

Molecular Genetics and Metabolism Reports 2021: Vol. 27, Nr June 2021, s. e100726

Impact Factor: 2.797 Punktacja MNiSW: 40.000

4. Lipiński Patryk, Bogdańska Anna, Socha Piotr, Tylki-Szymańska Anna. Liver involvement in congenital disorders of glycosylation and deglycosylation.

Frontiers in Pediatrics 2021: Vol. 9, Article 696918

Impact Factor: 3.418 Punktacja MNiSW: 70.000

5. Lipiński Patryk, Cielecka-Kuszyk Joanna, Czarnowska Elżbieta, Bogdańska Anna, Socha Piotr, Tylki-Szymańska Anna. Congenital disorders of glycosylation in children - histopathological and ultrastructural changes in the liver.

Pediatrics and Neonatology 2021: Vol. 62, Nr 3, s. 278-283

Impact Factor: 2.083 Punktacja MNiSW: 70.000

6. Lipiński Patryk, Rózdżyńska-Świątkowska Agnieszka, Bogdańska Anna, Tylki-Szymańska Anna. Anthropometric phenotype of patients with PMM2-CDG.

Children – Basel 2021: Vol. 8, Nr 10, Article 852

Impact Factor: 2.863 Punktacja MNiSW: 40.000

7. Lipiński Patryk, Bogdańska Anna, Agnieszka Sobczyńska-Tomaszewska, Tylki-Szymańska Anna. Transferrin gene polymorphisms alter the transferrin focusing pattern, making congenital disorder of glycosylation diagnosis difficult.

Acta Biochimica Polonica Published on-line 2021-09-06

Impact Factor: 2.149 Punktacja MNiSW: 40.000

8. Bogdańska Anna, Lipiński Patryk, Szymańska-Rożek Paulina, Jankowska Irena, Socha Piotr, Tylki-Szymańska Anna. Pediatric liver disease patients and secondary glycosylation abnormalities.

Frontiers in Pediatrics 2021: Vol. 8, s. e613224

Impact Factor: 3.418 Punktacja MNiSW: 70.000

9. Lipiński Patryk, Bogdańska Anna, Rózdżyńska-Świątkowska Agnieszka, Wierzbicka-Rucińska Aldona, Tylki-Szymańska Anna. NGLY1 deficiency: novel patient, review of the literature and diagnostic algorithm.

Journal of Inherited Metabolic Disease Reports 2020: Vol. 51, Nr 1, s. 82-88

Punktacja MNiSW: 5.000

Cykl prac uzupełniają trzy publikacje poglądowe, w których habilitant jest również pierwszym autorem:

1. Lipiński Patryk, Tylki-Szymańska Anna. Congenital disorders of glycosylation: what clinicians need to know?

Frontiers in Pediatrics 2021: Vol. 9, s. e715151

Impact Factor: 3.418 Punktacja MNiSW: 70.000

2. Lipiński Patryk, Cielecka-Kuszyk Joanna, Socha Piotr, Tyłki-Szymańska Anna. Liver involvement in NGLY1 congenital disorder of deglycosylation.

Polish Journal of Pathology 2020: Vol. 71, Nr 1, s. 66-68

Impact Factor: 1.072 Punktacja MNiSW: 40.000

3. Lipiński Patryk, Tyłki-Szymańska Anna. Wrodzone zaburzenie deglikozylacji związane z deficytem N-glikanazy 1.

Postępy Biochemii 2020: Vol. 66, Nr 1, s. 38-41

Punktacja MNiSW: 20.000

Przedmiotem badań dr. n. med. Patryka Lipińskiego są choroby rzadkie spowodowane wrodzonymi oraz wtórnymi zaburzeniami glikozylacji oraz deglikozylacji. Wrodzone zaburzenia glikozylacji (ang. *congenital disorders of glycosylation*, CDG) stanowią grupę wrodzonych chorób metabolicznych wynikających z zaburzenia syntezy glikanów i przyłączania ich do białek i lipidów. Znacznie mniej poznane są wrodzone zaburzenie deglikozylacji (ang. *congenital disorder of deglycosylation*, CDDG).

W przeprowadzonych badaniach (publikacje 1-8) dr n. med. Patryk Lipiński przeprowadził wnikliwą analizę przebiegu klinicznego wrodzonych zaburzeń glikozylacji. Wykorzystując materiał zgromadzony w latach 1995-2021 w IP-CZD scharakteryzował przebieg kliniczny choroby u pacjentów z CDG. Przeprowadził wraz ze współbadaczami również analizę biochemiczną i molekularną tych przypadków. Wykazał, że systematyczna obserwacja kliniczna i biochemiczna pacjentów z CDG ma istotne znaczenie w poznaniu przebiegu chorób. Odnosił m.in. niepostępujący charakter ataksji mózdkowej w PMM2-CDG, postępującą utratę słuchu i włosów oraz proteinurię w ATP6AP1-CDG, samoistną normalizację aktywności aminotransferaz w większości CDG.

Potwierdził przydatność izoform transferyny w diagnostyce zaburzeń N-glikozylacji oraz w monitorowaniu leczenia wybranych CDG (MPI-CDG, PGM1-CDG). Wykazał również, że prawidłowy profil izoform transferyny nie wyklucza rozpoznania CDG (ALG1-CDG, ALG13-CDG).

Kolejne badania Habilitanta dotyczyły częstości występowania CDG w Polsce. Szacuje się, że występuje 1 przypadek na milion, a PMM2-CDG 0,3 na milion. W swoich badaniach dr n. med.

Patryk Lipiński wykazał, że PMM2-CDG stanowiło najczęstsze zaburzenie CDG w Polsce. PMM2-CDG ma najlepiej poznany fenotyp kliniczny, natomiast istnieje grupa zaburzeń CDG innych niż PMM2-CDG słabo poznanych i często nierozpoznanych. Habilitant odnosząc się do źródeł literaturowych uważa że, częstość występowania CDG w Polsce jest prawdopodobnie niedoszacowana. Wniosek ten wynika z faktu, że analizy statystyczne opierają się na liczbie pacjentów, u których wykonano badanie izoform transferryny metodą IEF, która stanowi skrining selektywny CDG. Habilitant wykazał natomiast w swoich badaniach, że prawidłowy wynik IEF nie wyklucza rozpoznania wrodzonych zaburzeń glikozylacji.

Na podstawie przeprowadzonych badań oraz analiz w pracy pogładowej „Congenital disorders of glycosylation: what clinicians need to know?” przedstawił własną propozycję algorytmu diagnostycznego CDG z wyszczególnieniem objawów/cech klinicznych i biochemicznych będących wskazaniem do badania profilu izoform transferryny. Algorytm ten może być przydatny w pracy klinicystów, umożliwiając szybsze skierowanie dziecka z CDG do odpowiedniego specjalisty.

Kolejne prace dr n. med. Patryka Lipińskiego dotyczyły przypadków klinicznych pacjentów z deficytem N-glikanazy 1 (ang. *NGLY1 deficiency*), które stanowi jedyne opisane dotychczas wrodzone zaburzenie deglikozylacji (ang. *congenital disorder of deglycosylation, CDDG*) NGLY1-CDDG. Na podstawie własnych obserwacji oraz przeglądu piśmiennictwa Habilitant zaproponował schemat diagnostyczny NGLY1-CDDG.

Habilitant przeprowadził badania dotyczące oceny ekspresji CDG i NGLY1-CDDG w wątrobie z punktu widzenia klinicznego, biochemicznego oraz histopatologicznego. Dr n. med. Patryk Lipiński wykazał, że obraz histopatologiczny wątroby w CDG nie jest charakterystyczny, a najczęściej identyfikowanym zaburzeniem było stłuszczenie wątroby. Ponadto na podstawie przeprowadzonej analizy proponuje, aby rozważać występowanie NGLY1-CDDG w diagnostyce pacjentów z marskością wątroby o nieznannej etiologii, zwłaszcza u których w obrazie histopatologicznym bioptatu wątroby obecna jest akumulacja amorficznej substancji w obrębie cytozolu hepatocytów.

Habilitant przeprowadził charakterystykę kliniczną i biochemiczną, w tym analizę profilu izoform transferryny, w grupie pacjentów z zaburzeniami glikozylacji wtórnymi do uszkodzenia wątroby. Wg autora uszkodzenie wątroby (ostre uszkodzenie/ostra niewydolność wątroby, przewlekła choroba wątroby) może stanowić wtórną przyczynę hipo-N-glikozylacji i dawać obraz izoform transferryny podobny to typu I CDG.

Habilitant uzyskał zgodę wszystkich współautorów na wykorzystanie prac do przewodu habilitacyjnego. Wkład koncepcyjny włożony przez Habilitanta w projektowanie badań, bezpośredni udział w wykonaniu badań, analizie wyników i opracowaniu manuskryptów jest zgodny z oświadczeniami współautorów. Analiza przedstawionego przez dr n. med. Patryka Lipińskiego cyklu prac wskazuje na dojrzałością naukową w projektowaniu eksperymentu, analizie wyników oraz opracowaniu manuskryptów. Łączna wartość wskaźnika oddziaływania IF dla prezentowanego cyklu prac wynosi 25.341, a sumaryczna punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego wynosi 570. Słabą stroną prezentowanego osiągnięcia jest opublikowanie prac w czasopismach o małym do średniego IF. Jedynie trzy prace oryginalne opublikowane są w czasopismach o IF > 3.

### **3. Pozostała działalność naukowa**

Dr n. med. Patryk Lipiński prowadził również badania z zakresu monogenowych chorób wątroby w populacji pediatrycznej, zwłaszcza dotyczących cholestatycznych chorób wątroby. Wykazano w tych badaniach, że u pacjentów z hepatopatią spowodowaną deficytem DGUOK, u których nie stwierdza się objawów neurologicznych, przeszczepienie wątroby może być korzystne. Ponadto dokonał oceny skuteczności przesiewowego testu molekularnego w diagnostyce cholestazy wykazując dużą skuteczność panelu NGS w diagnostyce cholestatycznych chorób wątroby, w tym również wielu jednostek, dla których dotychczas nie była dostępna analiza genetyczna. Zmodyfikował algorytm postępowania, co może usprawnić diagnostykę oraz szybsze wdrożenie odpowiedniej terapii.

Habilitant opublikował kilka kolejnych prac z zakresu wrodzonych chorób metabolicznych. W jednej z prac dokonano oceny przydatności klinicznej i znaczenia badania elastografii dynamicznej wątroby (FibroScan) u 59 pacjentów z chorobą Gauchera. W kolejnych pracach dokonano charakterystyki fenotypu klinicznego, biochemicznego oraz molekularnego 12 pacjentów z alfa-mannozydozą (AM) oraz przebiegu klinicznego glikogenozy w grupie 30 pacjentów.

Dr n. med. Patryk Lipiński współpracuje z kilkoma ośrodkami zagranicznym. Habilitant brał czynny udział w globalnym konsorcjum NAPPED (ang. *Natural Course and Prognosis of PFIC and Effect of Biliary Diversion*) skoncentrowanym na rzadkich genetycznych chorobach wątroby w spektrum postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej.



Współpracował w zakresie badania poziomu biomarkerów: lyso-SM oraz lyso-SM-509 w grupie pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu B z Institute of Inherited Metabolic Disorders, z Charles University and General University Hospital, w Pradze), z Department of Inherited Metabolic Diseases, Research Center for Medical Genetics w Moskwie w zakresie badań molekularnych w grupie pacjentów z deficytem lizosomalnej lipazy, oraz z Laboratory Genetic Metabolic Diseases, Academic Medical Center, University of Amsterdam - badań poziomu C26:0-lysoPC w suchej kropli krwi u pacjentów z chorobą Zellwegera. Współpraca z tymi ośrodkami zaowocowała wspólnymi publikacjami.

Dr n. med. Patryk Lipiński jest Głównym Badaczem w badaniu klinicznym zatytułowanym „Ocena skuteczności stosowania ambroksolu (ABX) u polskich pacjentów z chorobą Gauchera, w tym postacią neuronopatyczną (GD typu III, GD3) wynikającą z homozygotycznej mutacji c.1448T>C (p.Leu483Pro) w genie *GBA* oraz z postaciami GD związanymi z nosicielstwem innych wariantów *GBA*, na podstawie obrazu klinicznego i analiz multiomicznych- AxGD”, finansowanym przez Agencję Badań Medycznych. Uczestniczył również jako badacz w realizacji czterech innych polskich projektów badawczych.

Habilitant brał czynny udział w konferencjach międzynarodowych i krajowych, przedstawiając w formie ustnej i plakatowej 14 doniesień zjazdowych. Był wykładowcą na konferencjach naukowych.

Jest członkiem Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci

Pełni funkcje redaktorów w czasopismach medycznych i recenzował wiele prac w czasopismach zagranicznych.

Dr n. med. Patryk Lipiński jest jednym z badaczy z IP-CZD uczestniczącym w globalnym konsorcjum NAPPED (ang. NATURAL COURSE AND PROGNOSIS OF PFIC AND EFFECT OF BILIARY DIVERSION) skoncentrowanym na rzadkich genetycznych chorobach wątroby w spektrum postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej (ang. progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC).

Analiza dorobku naukowego wykazuje znaczny postęp w zakresie aktywności naukowej od czasu uzyskania stopnia doktora nauk medycznych. Dorobek naukowy habilitanta z tego okresu to 32 prace o łącznym IF 109,023 (punktacja MNiSW 1860), z czego 83,590 przypada na 16 prac oryginalnych (punktacja MNiSW 1260). Słabą stroną jest dość niska liczba cytowań

prac, jedynie 84 wg Bazy Web of Science o 102 na podstawie bazy Scopus (na dzień 5.11.2021) i niski Indeks Hirsha: 5 (wg obu ww baz).

### **Działalność dydaktyczna i organizacyjna**

Dr n. med. Patryk Lipiński jest współautorem 8 rozdziałów w podręcznikach pediatrii skierowanych do lekarzy. Wykładał na Podyplomowej Szkole Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego – edycja, Webinarium OWPTP – Pediatria w praktyce, oraz 25 Szkole Pediatrii.

W ramach działalności popularyzującej naukę dr n. med. Patryk Lipiński publikował artykuły pogładowe w czasopismach: Standardy Medyczne Pediatria, Forum Pediatrii Praktycznej, Neurologia po Dyplomie. Był także dwukrotnie Przewodniczącym Komitetu Organizacyjnego Konferencji „Standardy Medyczne w Praktyce Pediatrycznej dla Studentów i Młodych Lekarzy”

### **Wniosek końcowy**

Po analizie przedstawionych prac oraz dokumentów złożonych przez dr n. med. Patryka Lipińskiego uważam, że cykl prac przedstawiony jako osiągnięcie naukowe ma charakter nowatorski, a dorobek publikacyjny jest stosunkowo duży. Jego publikacje mają znaczenie poznawcze, jak i praktyczne. Postrzegam je jako dość nowatorskie. Słabym punktem jest niski stopień cytowań i współczynnik Hirsha.

Wg mojej oceny dr n. med. Patryk Lipiński spełnia wymogi wynikające z zgodnie z art. 219 ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie Wyższym i Nauce (z późniejszymi zmianami) wobec kandydatów do stopnia naukowego doktora habilitowanego.

Przedkładam komisji habilitacyjnej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi wniosek o dopuszczenie dr n. med. Patryka Lipińskiego do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

