



# UNIwersytet Medyczny IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Kałwak

Katedra i Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej

Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław

**Recenzja w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora  
habilitowanego nauk medycznych – dr n. med. Patrykowi Lipińskiemu,  
sporządzona na podstawie uchwały Rady Naukowej Instytutu „Centrum  
Zdrowia Matki Polki” z dnia 6.07.2022 roku.**

Dr n. med. Patryk Lipiński należy do najzdolniejszych polskich naukowców-lekarzy młodego pokolenia. Dyplom lekarza uzyskał w 2016 roku na Warszawskim Uniwersytecie Medycznym. Za całokształt osiągnięć naukowych w okresie studiów otrzymał Złotą Odznakę Studenckiego Towarzystwa Naukowego. W roku 2019 uzyskał stopień naukowy doktora nauk medycznych w Instytucie „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie. Jego promotorem była Pani prof. dr hab. n. med. Anna Tyłki-Szymańska, a tytuł rozprawy

doktorskiej to: „Charakterystyka wybranych chorób metabolicznych z dominującą ekspresją w wątrobie.” Od grudnia 2017 roku do chwili obecnej odbywa szkolenie specjalizacyjne z pediatrii w ramach rezydentury w Klinice Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych, Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie. Promotorem i mentorem naukowym Dr n.med. Patryka Lipińskiego jest Pani Prof. Anna Tyłki-Szymańska. I choć różnią nas poglądy na temat roli transplantacji komórek krwiotwórczych w wybranych chorobach metabolicznych, trzeba podkreślić, że Pani Profesor jest światowej sławy charyzmatycznym ekspertem w dziedzinie chorób metabolicznych u dzieci. Jestem przekonany, że Dr n.med. Patryk Lipiński będzie w przyszłości jednym z liderów diagnostyki i leczenia chorób metabolicznych w Polsce i będziemy współpracować dla dobra tych chorych.

**Dr n. med. Patryk Lipiński ubiega się o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne na podstawie całości dorobku naukowego oraz jednotematycznego cyklu publikacji zatytułowanego „Charakterystyka kliniczna, biochemiczna i molekularna wrodzonych oraz wtórnych zaburzeń glikozylacji oraz deglikozylacji białek”.** W skład osiągnięcia naukowego wchodzi imponująca liczba publikacji (12) z bardzo wysokim łącznym współczynnikiem wpływu 25,341 i łączną punktacją MNiSW 570. Można się zastanawiać, w jaki sposób tak młody naukowiec był w stanie stworzyć tak gigantyczny dorobek naukowy w tak krótkim czasie. Jest to jego niewątpliwie olbrzymi sukces okupiony ciężką pracą. W dziesięciu z 12 publikacji Dr Lipiński jest pierwszym autorem, w dwóch z 12 równorzędnym autorem. Nie ma wątpliwości co do wiodącej roli habilitanta w tworzeniu prac. Jego zadaniem były: *opracowanie koncepcji i założeń pracy badawczej, analiza danych klinicznych i biochemicznych, analiza i interpretacja wyników badań biochemicznych (poza badaniem i interpretacją wyników profilu izoform transferyny – tu kluczową rolę odgrywała p. mgr Anna Bogdańska) i molekularnych, przegląd piśmiennictwa, opracowanie i napisanie manuskryptów.* Można jedynie spekulować nad przyczyną stosunkowo niskiej łącznej punktacji MNiSW (570) wobec zgłoszonych w osiągnięciu aż 12 publikacji (średnia liczba punktów MNiSW wychodzi < 50), co może sugerować, że niektóre z prac zostały opublikowane w tzw. *młodych czasopismach* – np. w Journal of Inherited Metabolic Disease Reports - JIMDR (brak IF, niska liczba punktów MNiSW). Tylko jedna z publikacji jest oceniana na 100 pkt na liście MNiSW. Jako recenzent jestem przyzwyczajony do oceny cykli publikacji składających się wprawdzie ze znacznie mniejszej liczby prac, ale jednak z punktacją co najmniej 100 pkt

MNiSW. W cyklu zgłoszonym jako osiągnięcie przez Dr Lipińskiego jest 9 publikacji posiadających Impact Factor (najwyżej oceniana praca nr 1 – ma IF 4,123), a wśród 12 prac: jedna jest wyceniana na 100 pkt MNiSW, cztery – na 70 pkt., cztery – na 40 pkt, jedna – na 20 pkt i dwie – na 5 pkt. Choć budzi to pewne wątpliwości, trzeba podkreślić, że jakość publikacji jest bardzo dobra i brak wyższej punktacji MNiSW jest bądź kwestią czasu (JIMDR jako młodszy „brat” JIMD), bądź konsekwencją stosunkowo niszowej dziedziny medycyny (choroby metaboliczne wątroby u dzieci), jaką zajmuje się habilitant.

W macierzystej jednostce habilitanta - Instytucie „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” (IP-CZD) od 1995 roku prowadzona jest nieprzerwanie diagnostyka zaburzeń glikozylacji metodą ogniskowania izoform transferyny (ang. *isoform transferrin isoelectric focusing*, IEF), która stanowi złoty standard diagnostyczny wrodzonych zaburzeń glikozylacji (CDG). W odróżnieniu od CDG, dla zaburzeń deglikozylacji (CDDG) nie ma biomarkera diagnostycznego, a profil izoform transferyny jest prawidłowy. Prawie wszyscy dotychczas opisani pacjenci zostali zdiagnozowani przy pomocy sekwencjonowania nowej generacji (NGS), techniki, którą od lat rozwija w Warszawskim Uniwersytecie Medycznym zespół pod kierunkiem P. Prof. dr hab. Rafała Płoskiego.

Szczegółowymi wielowątkowymi celami naukowymi cyklu publikacji Dr Lipińskiego były:

1. Analiza kliniczna, biochemiczna (w tym ogniskowanie izoform transferyny) oraz molekularna wrodzonych zaburzeń glikozylacji (CDG).
2. Charakterystyka kliniczna, biochemiczna i molekularna wrodzonych zaburzeń deglikozylacji związanych z deficytem N-glikanazy 1 (NGLY1-CDDG).
3. Charakterystyka ekspresji CDG i NGLY1-CDDG w wątrobie z punktu widzenia klinicznego, biochemicznego i histopatologicznego.
4. Ocena częstości występowania CDG (zwłaszcza PMM2-CDG) w Polsce.
5. Analiza wzrastania pacjentów z deficytem fosfomannomutazy 2 (PMM2-CDG).
6. Identyfikacja polimorfizmów w genie transferyny odpowiedzialnych za charakterystyczny wzorzec IEF czyli tzw. „wariantu genetycznego”.
7. Analiza wtórnych do dysfunkcji wątroby zaburzeń glikozylacji manifestujących się nieprawidłowym wzorcem IEF.

Nie czas i miejsce na omawianie poszczególnych publikacji i ich wyników (zwłaszcza że jest tych prac aż 12). Z pozycji recenzenta konieczne jest jednak podsumowanie najważniejszych osiągnięć naukowych habilitanta. Warto podkreślić, że habilitant wykazał przydatność izoform transferyny w diagnostyce zaburzeń N-glikozylacji, choć prawidłowy wynik nie wyklucza rozpoznania CDG (ALG1-CDG, ALG13-CDG). Ponadto wykazał przydatność izoform transferyny w monitorowaniu leczenia wybranych CDG (MPI-CDG, PGM1-CDG). Jestem pod wrażeniem dokonanej przez habilitanta charakterystyki klinicznej, biochemicznej oraz molekularnej pacjentów z CDG. Warta podkreślenia jest przedstawiona przez habilitanta nowatorska własna propozycja algorytmu diagnostycznego CDG z wyszczególnieniem objawów/cech klinicznych i biochemicznych będących wskazaniem do badania profilu izoform transferyny, zwracając jednocześnie uwagę na rosnące znaczenie badań molekularnych (NGS) w diagnostyce CDG. Dr Lipiński wykazał, że PMM2-CDG stanowiło najczęstsze zaburzenie CDG w Polsce, podobnie jak w innych krajach. Oszacował także częstość występowania CDG, w tym PMM2-CDG, w Polsce. Co niezwykle cenne, przedstawił przypadki kliniczne pacjentów z wrodzonym zaburzeniem deglikozylacji, NGLY1-CDDG. Na podstawie własnych obserwacji oraz przeglądu piśmiennictwa zaproponował unikalny schemat diagnostyczny dla pacjentów z podejrzeniem NGLY1-CDDG. Kolejne nowatorskie prace dotyczyły problemu uszkodzenia wątroby w CDG i NGLY1-CDDG. Godny uwagi jest wniosek habilitanta, że rozpoznanie NGLY1-CDDG należy rozważyć 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 podkreślił, że uszkodzenie wątroby może stanowić wtórną przyczynę hipoglikozylacji i dawać obraz izoform transferyny podobny to typu I CDG. Warto zauważyć, że habilitant zidentyfikował 2 polimorfizmy w genie transferyny pacjentów z izolowanym podwyższeniem odsetka frakcji pentasjalo-transferyny (wzorec IEF określany mianem „wariantu genetycznego”). Przygotowane przez habilitanta podsumowanie najważniejszych wyników publikacji jest bardzo przejrzyste i ułatwia pracę recenzentowi. Chciałbym jedynie zauważyć, że w języku polskim transferyna to transferyna, a nie transferryna.

**Choć, jak już wspomniałem, część z publikacji włączonych do cyklu to prace o niskiej liczbie punktów MNiSW, to jednak dawno nie przypadł mi w udziale do recenzowania tak obszerny, wielowątkowy, a jednocześnie spójny cykl publikacji. Kolejne**

publikacje z cyklu wynikają z poprzednich, co daje obraz znakomitej monografii dotyczącej zaburzeń glikozylacji i deglikozylacji u dzieci. Te wszystkie publikacje są dziełem młodego zdolnego naukowca. Jestem niezmiernie zbudowany faktem, że polska nauka odmładza się i nie grozi jej emerytura.

Warto podkreślić, że dorobek naukowy Dr Lipińskiego to nie tylko cykl publikacji składający się na osiągnięcie naukowe do habilitacji. Cykl publikacji ma łącznie nieco ponad 25 pkt IF, a całkowity dorobek habilitanta liczy ponad 120 pkt IF, z tego wiele publikacji jest z pierwszym autorstwem. Na dorobek habilitanta składa się ponad 30 publikacji z IF, z których w ponad połowie Dr Lipiński jest pierwszym autorem. Liczba cytowań (ok. 80) i indeks Hirscha (5) (dane z listopada 2021r.) nie są imponujące, ale trzeba podkreślić, że wiele z prac zostało niedawno opublikowanych, a więc trudno oczekiwać dużej liczby cytowań. Publikacje mają jednak ogromny potencjał i jestem przekonany, że indeks Hirscha zostanie niebawem podwojony, a liczba cytowań wzrośnie wielokrotnie.

**Nie można zapomnieć, że habilitant wykazuje się znaczną aktywnością na polu międzynarodowym.**

Uczestniczył w globalnym konsorcjum NAPPED, skoncentrowanym na rzadkich genetycznych chorobach wątroby w spektrum postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej (ang. *progressive familial intrahepatic cholestasis*, PFIC). Rola habilitanta polegała na analizie retrospektywnej historii chorób pacjentów z rozpoznaniem PFIC, będących pod opieką IP-CZD i wprowadzaniu danych klinicznych, biochemicznych oraz molekularnych do rejestru, a osobą koordynującą projekt był min. znany holenderski hepatolog – Prof. Dr Henkjan Verkade. Współpraca zaowocowała min. współautorstwem 2 manuskryptów opublikowanych w prestiżowych periodykach hepatologicznych.

Współpraca naukowa z Institute of Inherited Metabolic Disorders, Uniwersytetu Karola w Pradze zaowocowała publikacją w *Orphanet J Rare Dis* z pierwszym autorstwem habilitanta.

Współpraca naukowa z Laboratory Genetic Metabolic Diseases, Uniwersytetu w Amsterdamie (Prof. Dr Ronald J A Wanders) w zakresie diagnostyki wybranych wrodzonych chorób metabolicznych zaowocowała publikacją z pierwszym autorstwem habilitanta w prestiżowym czasopiśmie *J Appl Genet*.

**Warto podkreślić także działalność naukową habilitanta na polu krajowym.**

Był głównym wykonawcą Zadania Młodego Badacza IP-CZD zatytułowanego: „Wielostopniowa diagnostyka rzadkich zespołów cholestatycznych” we współpracy z Zakładem Genetyki Medycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (kierownik Prof. dr hab. n. med. Rafał Płoski). Celem projektu było stworzenie systemu szybkiej diagnostyki chorób cholestatycznych wątroby w celu usprawnienia wdrożenia właściwego leczenia oraz ew. kwalifikacji lub dyskwalifikacji do/z przeszczepienia wątroby. Hipoteza badawcza zakładała usprawnienie diagnostyki chorób cholestatycznych oraz umożliwienie szybszego wdrożenia stosownych decyzji terapeutycznych dzięki zastosowaniu nowoczesnych technik diagnostycznych. W 2019 roku habilitant pracował naukowo w Zakładzie Genetyki Medycznej WUM przeprowadzając badania genetyczne metodą sekwencjonowania nowej generacji (NGS) wykorzystujące autorski dla IP-CZD panel 1000 genów. Wytypowane w analizie bioinformatycznej warianty patogenne poddał analizie korelacji z fenotypem choroby i opracował ostateczne wyniki. W wyniku przeprowadzonych przez Dr Lipińskiego badań zmodyfikowano algorytm postępowania diagnostycznego w hepatopatiach o dużej heterogenności klinicznej i molekularnej, który wykorzystuje najnowsze techniki molekularne i priorytetyzuje nowy model diagnostyki genetycznej, od genotypu do fenotypu. Badania zaowocowały publikacjami w kilku prestiżowych czasopismach naukowych, wszystkie z pierwszym autorstwem habilitanta oraz Nagrodą Zespołową Naukową Wydziału V Nauk Medycznych Polskiej Akademii Nauk.

Habilitant był także głównym wykonawcą innego Zadania Młodego Badacza IP-CZD zatytułowanego: „Zastosowanie sekwencjonowania całokosmowego w diagnostyce rzadkich chorób cholestatycznych wątroby”, także we współpracy z Zakładem Genetyki Medycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Celem projektu była identyfikacja nowych genów związanych z etiologią chorób cholestatycznych wątroby, która umożliwi usprawnienie diagnostyki oraz szybsze wdrożenia stosownych decyzji terapeutycznych dzięki zastosowaniu nowoczesnych technik diagnostycznych. Warto podkreślić, że dzięki technice WES, która nie jest mu obca, zidentyfikował bialleliczne patogenne warianty molekularne w genie *DCDC2*. Jest to niezwykle ciekawe odkrycie, zważywszy na fakt rzadkości choroby oraz nieco innego fenotypu choroby wątroby u pacjentów.

Dr Lipiński jest także 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 w genie *GBA* oraz z postaciami GD związanymi z nosicielstwem innych wariantów *GBA*, na podstawie obrazu klinicznego i analiz multiomicznych- AxGD''. Projekt otrzymał w 2021 r. dofinansowanie **Agencji Badań Medycznych** w ramach konkursu na niekomercyjne badania kliniczne w obszarze psychiatrii i neurologii.

**Dorobek Dr Lipińskiego nie ogranicza się tylko do imponujących osiągnięć naukowych. Pomimo młodego wieku jest pierwszym autorem licznych rozdziałów w zagranicznych i polskich monografiach naukowych.**

Dr Lipiński wielokrotnie występował na krajowych lub międzynarodowych konferencjach naukowych, a także wykladał na zaproszenie w czasie min. Zjazdów Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia dzieci czy podyplomowej Szkoły Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego. **Był recenzentem bardzo licznych prac zgłaszanych do prestiżowych czasopism zagranicznych min. Liver International, World Journal of Gastroenterology czy Journal of Clinical Medicine.** Był redaktorem specjalnych wydań czasopisma Diagnostics, pełnił funkcję „*Review-Editor*” w czasopiśmie *Frontiers in Pediatrics*. Warto podkreślić także zaangażowanie habilitanta w działalność popularyzującą naukę. Był min. Przewodniczącym Komitetu Organizacyjnego Konferencji „Standardy Medyczne w Praktyce Pediatrycznej dla Studentów i Młodych Lekarzy” w latach 2016-2017. Odbił liczne kursy zagraniczne w wielu krajach Europy dotyczące chorób wątroby oraz chorób metabolicznych u dzieci.

Otrzymał wiele nagród: min. Nagrodę Naukową Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci za najlepszą pracę oryginalną. Od 2018 r. jest członkiem Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci

**Podsumowując uważam, że całokształt dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego dr n. med. Patryka Lipińskiego oraz niezwykle wysoka wartość naukowa i kliniczna dwunastu publikacji zawartych w jednotematycznym cyklu pt. „Charakterystyka kliniczna, biochemiczna i molekularna wrodzonych oraz wtórnych zaburzeń glikozylacji oraz deglikozylacji białek” spełniają przyjęte ustawowo (art. 219 ust.1 pkt 2) wymogi stawiane kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego**

nauk medycznych w dyscyplinie medycyna. Dlatego też z pełnym przekonaniem mam zaszczyt i przyjemność wnioskować do Rady Naukowej Instytutu „Centrum Zdrowia Matki Polki” w Łodzi o dopuszczenie dr n.med. Patryka Lipińskiego do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Wrocław, 01.08.2022

Prof. dr hab. Krzysztof Kałwak

*prof. dr hab. Krzysztof Kałwak*  
specjalista chorób dzieci, immunologii klinicznej,  
transplantologii klinicznej,  
onkologii i hematologii dziecięcej  
PWZ 3470963

