

Gdańsk 16.10.2022 r.

**Ocena dorobku w zakresie osiągnięć naukowych w postępowaniu
habilitacyjnym dr n. med. Patryka Lipińskiego z Kliniki Pediatrii, Żywienia i
Chorób Metabolicznych Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka**

**Postępowanie o nadanie dr med. Patrykowi Lipińskiemu tytułu doktora
habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowie w dyscyplinie
nauki medyczne wszczęte przez Radę Naukową Instytutu „Centrum Zdrowia
Matki Polki” w Łodzi w dniu 21 grudnia 2021 roku.**

Wykształcenie i posiadane stopnie naukowe

Kandydat jest absolwentem Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Dyplom lekarza uzyskał w 2016 roku. W 2019 roku uzyskał stopień naukowy doktora nauk medycznych na podstawie pracy pt.: „Charakterystyka wybranych chorób metabolicznych z dominującą ekspresją w wątrobie”. Uczestniczył w kursach specjalistycznych organizowanych przez European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (Paediatric Gastroenterology School – 2016, Acute Liver Failure – 2020), MPS II Clinical Perceptor – 2019 oraz 15th Postgraduate Course on Lysosomal Storage Disease – 2016.

Przebieg pracy naukowo-zawodowej

W latach 2016-2017 odbywał staż podyplomowy. Od grudnia 2017 roku do chwili obecnej odbywa szkolenie specjalizacyjne z pediatrii w ramach rezydentury w Klinice Pediatrii,

Żywienia i Chorób Metabolicznych, Instytucie „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie.

Ocena osiągnięcia naukowego

Jako osiągnięcie stanowiące podstawę do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego Kandydat przedstawił cykl prac pt.: „Charakterystyka kliniczna, biochemiczna i molekularna wrodzonych oraz wtórnych zaburzeń glikozylacji białek”.

W skład osiągnięcia przedstawionego do oceny przez Kandydata wchodzi 12 publikacji:

1. Bogdańska A, Lipiński P, Szymańska-Rożek P, Jezela-Stanek A, Rokicki D, Socha P, Tylki-Szymańska A. Clinical, biochemical and molecular phenotype of congenital disorders of glycosylation: long-term follow-up. *Orphanet J Rare Dis.* 2021 Jan 6;16(1):17. doi: 10.1186/s13023-020-01657-5.
2. Lipiński P, Rokicki D, Bogdańska A, Lesiak J, Lefeber DJ, Tylki-Szymańska A. ATP6AP1-CDG: Follow-up and female phenotype. *JIMD Rep.* 2020 Apr 9;53(1):80-82. doi: 10.1002/jmd2.12104.
3. Lipiński P, Bogdańska A, Tylki-Szymańska A. Congenital disorders of glycosylation: Prevalence, incidence and mutational spectrum in the Polish population. *Mol Genet Metab Rep.* 2021 Feb 11;27:100726. doi: 10.1016/j.ymgmr.2021.100726.
4. Lipiński P, Bogdańska A, Socha P, Tylki-Szymańska A. Liver Involvement in Congenital Disorders of Glycosylation and Deglycosylation. *Front Pediatr.* 2021 Jul 5;9:696918. doi: 10.3389/fped.2021.696918. eCollection 2021.
5. Lipiński P, Cielecka-Kuszyk J, Czarnowska E, Bogdańska A, Socha P, Tylki-Szymańska A. Congenital disorders of glycosylation in children - Histopathological and ultrastructural changes in the liver. *Pediatr Neonatol.* 2021 May;62(3):278-283. doi: 10.1016/j.pedneo.2021.01.017.
6. Lipiński P, Rózdżyńska-Świątkowska A, Bogdańska A, Tylki-Szymańska A. Anthropometric Phenotype of Patients with PMM2-CDG. *Children (Basel).* 2021 Sep 26;8(10):852. doi: 10.3390/children8100852.

7. Lipiński P, Bogdańska A, Sobczyńska-Tomaszewska A, Tylki-Szymańska A. Transferrin gene polymorphisms alter the transferrin focusing pattern, making congenital disorder of glycosylation diagnosis difficult. *Acta Biochim Pol.* 2021 Sep 6;68(4):791-793. doi: 10.18388/abp.2020_5715.
8. Bogdańska A, Lipiński P, Szymańska-Rożek P, Jankowska I, Socha P, Tylki-Szymańska A. Pediatric Liver Disease Patients and Secondary Glycosylation Abnormalities. *Front Pediatr.* 2021 Jan 13;8:613224. doi: 10.3389/fped.2020.613224.
9. Lipiński P, Tylki-Szymańska A. Congenital Disorders of Glycosylation: What Clinicians Need to Know? *Front Pediatr.* 2021 Sep 3;9:715151. doi: 10.3389/fped.2021.715151.
10. Lipiński P, Bogdańska A, Rózdżyńska-Świątkowska A, Wierzbicka-Rucińska A, Tylki-Szymańska A. NGLY1 deficiency: Novel patient, review of the literature and diagnostic algorithm. *JIMD Rep.* 2020 Jan 30;51(1):82-88. doi: 10.1002/jmd2.12086.
11. Lipiński P, Cielecka-Kuszyk J, Socha P, Tylki-Szymańska A. Liver involvement in NGLY1 congenital disorder of deglycosylation. *Pol J Pathol.* 2020;71(1):66-68. doi: 10.5114/pjp.2020.92994.
12. Lipiński P, Tylki-Szymańska A. Wrodzone zaburzenia deglikozylacji związane z deficytem N-glikanazy 1. *Postępy Biochemii* 2020, 66 (1), 38-41.

W przedstawionym cyklu 9 publikacji ma charakter prac oryginalnych, natomiast 2 – prac poglądowych oraz jedna – opisu przypadku. W 10 publikacjach Kandydat jest pierwszym autorem, w 2 pozostałych jest drugim autorem, ale wkład pracy został określony przez Kandydata i poświadczony przez współautorów jako równy z pierwszym autorem. 9 prac zostało opublikowanych w czasopismach posiadających współczynnik wpływu (IF). Łączna punktacja przedstawionego cyku prac wynosi 25,341 IF, 570 punktów MNiSW.

We wszystkich publikacjach udział Kandydata w przygotowaniu prac potwierdzony przez współautorów był kluczowy i obejmował opracowanie koncepcji badania, wybór metodyki badań, analizę i interpretację wyników, analizę piśmiennictwa, przygotowanie manuskryptu

Cele naukowe cyklu prac zostały przez Kandydata sformułowane następująco:

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

Cykl przedstawionych do oceny prac stanowi spójny dorobek odpowiadający celom postawionym przez Kandydata. W ramach prowadzonych badań potwierdzona została przydatność oznaczania izoform transferyny w diagnostyce i monitorowaniu wyników leczenia wrodzonych zaburzeń glikozylacji (**publikacja 1**). Ponadto przeanalizowany został profil kliniczny, biochemiczny i molekularny wrodzonych zaburzeń glikozylacji (**publikacja 2 i 6**). Po raz pierwszy w Polsce dokonana została analiza częstości występowania oraz profilu molekularnego wrodzonych zaburzeń glikozylacji. Oszacowana została częstość występowania CDG, w tym PMM2-CDG, w Polsce. Stwierdzono, że PMM2-CDG stanowiło najczęstsze zaburzenie CDG w Polsce, podobnie jak w innych krajach/populacjach literaturze (**publikacja 3**). Dokonana została charakterystyka ekspresji CDG i NGLY1-CDDG w wątrobie z punktu widzenia klinicznego, biochemicznego oraz histopatologicznego. Wykazano, że obraz histopatologiczny wątroby w CDG nie jest charakterystyczny, jednakże najczęściej identyfikowanym zaburzeniem było stłuszczenie wątroby. Podkreślono, że 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 (**publikacja 4 i 5**). Zidentyfikowane zostały 2 polimorfizmy w genie transferyny (c.2012G>A, p.Gly671Glu; c.1027C>A, p.Arg343Trp) u pacjentów z izolowanym podwyższeniem odsetka frakcji pentasjalo-

transferyny (wzorzec IEF określany mianem „wariantu genetycznego”), co podkreśla znaczenie diagnostyki molekularnej w przypadku braku dostępności analizy glikanów metodą tandemowej spektrometrii mas (**publikacja 7**). Przedstawiona została charakterystyka kliniczna i biochemiczna (profil izoform transferyny) w grupie pacjentów z zaburzeniami glikozylacji wtórnymi do uszkodzenia wątroby (ostre uszkodzenie/ostra niewydolność wątroby, przewlekła choroba wątroby) (**publikacja 8**). Ponadto zaproponowany został algorytm diagnostyczny CDG z wyszczególnieniem objawów/cech klinicznych i biochemicznych będących wskazaniem do badania profilu izoform transferyny (publikacja 9) oraz schematu diagnostycznego NGLY1-CDDG (**publikacja 10 i 11**).

Podsumowując, przedstawiony mi do oceny cykl prac stanowi spójny tematycznie cykl prac, szeroko analizujący zarówno aspekty kliniczne jak i laboratoryjne zaburzeń metabolicznych. Z pewnością stanowi istotny wkład w rozwój wiedzy w tym obszarze. Na uwagę zasługuje wszechstronność zaprezentowanego cyklu – od oceny częstości występowania schorzeń, poprzez analizę aspektów klinicznych i laboratoryjnych, aż po niezwykle cenne z praktycznego punktu widzenia zastosowania w codziennej praktyce klinicznej – propozycje algorytmów diagnostycznych.

Ocena pozostałego dorobku naukowego

Dorobek publikacji spoza cyklu przedstawionego do oceny obejmuje zagadnienia z zakresu wrodzonych chorób metabolicznych.

W analizie dorobku Habilitanta, moją uwagę zwraca konsekwentna analiza przydatności nowoczesnych metod diagnostycznych w różnych schorzeniach wieku dziecięcego a także propozycje algorytmów diagnostycznych, co szczególnie w przypadku chorób rzadkich może mieć istotne znaczenie w codziennej praktyce klinicznej.

Dane naukometryczne oceniono na podstawie analizy przeprowadzonej przez Dział Informacji Naukowej IP-CZD w dniu 28.06.2022 r. Całkowity dorobek Habilitanta obejmuje 22 prace oryginalne w czasopismach posiadających IF (łącznie 100,008, 1650 pkt MNiSW), 11 opisów przypadków w czasopismach z IF (łącznie 15,188, 320 pkt MNiSW), 10 prac

poglądowych (łącznie IF 10,345, 220 pkt MNiSW). Punktacja całkowitego dorobku Habilitanta wynosi 125,541 IF oraz 2605 pkt MNiSW. Całkowita liczba cytowań publikacji autpstwa Habilitanta wynosi 84, bez autocytowań – 79. Indeks Hirscha wynosi 5 (na podstawie bazy Web of Science z dnia 04.11.2022).

Zdecydowana większość publikacji pochodzi z czasu po uzyskaniu doktoratu w 2019 roku czyli z ostatnich 3 lat – 113,969 i 2 000 pkt MNiSW. Należy podkreślić bardzo wysoką aktywność publikacyjną Kandydata w tym okresie, jest bowiem współautorem 32 prac. Istotną część dorobku naukowego Habilitanta stanowią prace kazuistyczne (10) oraz poglądowe (14) – co jednak wydaje się mieć uzasadnienie wobec analizy rzadkich schorzeń metabolicznych z jednej strony oraz systematyzującego oraz uaktualniającego dostępną wiedzę charakteru prac poglądowych z drugiej strony.

Działalność naukowa i udział w projektach badawczych

Kandydat zaangażowany był w projekt NAPPED (ang. *Natural Course and Prognosis of PFIC and Effect of Biliary Diversion*) skoncentrowany na rzadkich genetycznych chorobach wątroby w spektrum postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej (ang. *progressive familial intrahepatic cholestasis*, mający na celu analizę naturalnego przebiegu, rokowania oraz skuteczności leczenia operacyjnego w grupie pacjentów z PFIC. Projekt realizowany jest we współpracy z Prof. Dr Henkjan Verkade (Department of Paediatrics, University of Groningen, Beatrix Children's Hospital/University Medical Center, Groningen, The Netherlands), Dr Daan Wessel (Faculty of Medical Sciences, University of Groningen, Groningen, The Netherlands). Kandydat był współautorem 2 publikacji będących wynikiem powyższej współpracy.

Współpracował również z Institute of Inherited Metabolic Disorders, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Prague, Czech Republic (Prof. Dr Ladislav Kuchar) w zakresie diagnostyki wybranych wrodzonych chorób metabolicznych – badanie poziomu biomarkerów: lyso-SM oraz lyso-SM-509 w grupie pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu B).

Zaangażowany jest również we współpracę naukową z Department of Inherited Metabolic Diseases, Research Center for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation (Prof. Dr Ekaterina Zakharova) w zakresie diagnostyki wybranych wrodzonych chorób metabolicznych – badania molekularne w grupie pacjentów z deficytem lizosomalnej lipazy.

Współpracuje z Laboratory Genetic Metabolic Diseases, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands (Prof. Dr Ronald J A Wanders) w zakresie diagnostyki wybranych wrodzonych chorób metabolicznych – badanie poziomu C26:0-lysoPC w suchej kropli krwi u pacjentów z chorobą Zellwegera.

Kandydat był głównym wykonawcą Zadania Młodego Badacza IP-CZD (finansowany z subwencji MNiSW) pt. „Wielostopniowa diagnostyka rzadkich zespołów cholestatycznych (M28/17). Celem pracy było usprawnienie diagnostyki cholestaz u dzieci oraz umożliwienie szybszego wdrożenia decyzji terapeutycznych dzięki zastosowaniu nowoczesnych diagnostycznych.” Uzyskane wyniki potwierdziły zasadność wykorzystania technologii sekwencjonowania nowej generacji jako podstawowego testu genetycznego w procesie diagnozowania wrodzonych chorób wątroby oraz pozwoliły zmodyfikować algorytm postępowania diagnostycznego w hepatopatiach o dużej heterogenności klinicznej i molekularnej, który wykorzystuje najnowsze techniki molekularne. Wyniki projektu zostały opublikowane w 4 pracach.

Był również głównym wykonawcą Zadania Głównego Badacza IP-CZD pt.: „Zastosowanie sekwencjonowania całoeksomowego w diagnostyce rzadkich chorób cholestatycznych wątroby (M37/19).” Celem badania była identyfikacja nowych czynników genetycznych (genów) związanych z etiologią chorób cholestatycznych wątroby, która umożliwi usprawnienie diagnostyki oraz szybsze wdrożenia stosownych decyzji terapeutycznych dzięki zastosowaniu nowoczesnych technik diagnostycznych. Badanie jest obecnie w toku, w wykonanej analizie WES u 5 pacjentów – stwierdzono u 2 pacjentów bialleliczne patogenne warianty molekularne w genie *DCDC2*, w tym u jednego pacjenta - noworodkowe stwardniające zapalenie dróg żółciowych związane z defektem genu *DCDC2* (# 617394) wymagające przeszczepienia wątroby w 1. roku życia; u drugiego pacjenta - chorobę z grupy ciliopatii (# 616217) przebiegającą z włóknieniem wątroby.

Kandydat był ponadto wykonawcą grantu wewnętrznego IP-CZD – pt. „Analiza kliniczna, biochemiczna i molekularna wrodzonych i wtórnych zaburzeń glikozylacji (S190/2020) oraz grantu finansowanego ze źródeł zewnętrznych pt.: „Badanie poziomu synukleiny i glukosfingozyny (lysoGl1) w chorobie Gauchera jako (bio)markerów ryzyka choroby Parkinsona.”

Habilitant jest głównym badaczem w toczącym się projekcie pt.: „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” finansowanego ze środków Agencji Badań Klinicznych (ABM/2021/2)

Kandydat współpracuje również z Zakładem Genetyki Medycznej, Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie (P. Prof. Agnieszka Ługowska) w zakresie diagnostyki wybranych chorób metabolicznych – m.in. badanie aktywności chitotriozydazy, badanie aktywności enzymów lizosomalnych w leukocytach krwi obwodowej/fibroblastach skóry właściwej oraz z Narodowym Instytutem Zdrowia Publicznego – Państwowym Zakładem Higieny (Prof. dr hab. med. Kazimierz Madaliński, w zakresie opracowania i analizy bazy danych pacjentów z zakażeniem HBV oraz HCV (zarówno dorosłych, jak i dzieci) – pod względem wskaźników biochemicznych, rozpoznania histopatologicznego, nasilenia *grading* i *staging*, obecności autoprzeciwciał, stłuszczenia wątroby i odsetka stłuszczenia.

Dr med. Patryk Lipiński zaprezentował wyniki swoich badań na licznych kongresach w kraju jak i za granicą, w tym na wiodących konferencjach specjalistycznych takich jak *ESPGHAN (European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) Annual Congress*, *SSIEM Society for the Study of Inborn Errors in Metabolism) Annual Symposium*, *European Congress of Pathology* czy *International Liver Congress*. Brał również udział jako wykładowca w ogólnopolskich wydarzeniach takich jak zjazdy Polskiego Towarzystwa Żywienia Klinicznego Dzieci, Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci, Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego Konferencji Chorób Rzadkich oraz Podyplomowej Szkole Pediatrii.

Jest recenzentem w licznych czasopismach naukowych o wysokim współczynniku oddziaływania (World Journal of Gastroenterology, Journal of Clinical Medicine, Cells, Diagnostics, International Journal of Molecular Sciences, Children, BMC Pediatrics, Frontiers in Medicine, Frontiers in Oncology, Frontiers in Cell and Developmental Biology, Frontiers in Genetics, Frontiers in Pediatrics, World Journal of Clinical Cases).

Kandydat był redaktorem specjalnych wydań czasopisma "Diagnostics" pt.: „Diagnosis and Management of Metabolic Bone Disease” oraz „Pediatric Cholestatic Liver Disorders”. Ponadto jest członkiem komitetu redakcyjnego w czasopiśmie „BMC Pediatrics” sekcji Genetics and congenital disorders”. W latach 2017-2018 był członkiem Rady Naukowej czasopisma „Standardy Medyczne Pediatria”

Popularyzacja nauki

Dr med. Patryk Lipiński był przewodniczącym Komitetu Organizacyjnego Konferencji „Standardy Medyczne w Praktyce Pediatrycznej dla Studentów i Młodych Lekarzy” w latach 2016 i 2017.

Nagrody

W 2019 roku habilitant otrzymał 3-cią nagrodę Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci za publikację pt.: „Diagnostic algorithm for cholesteryl ester storage disease: clinical presentation in 19 polish patients”. W tym samym roku otrzymał nagrodę IP-CZD za działalność naukową w kategorii młodego naukowca oraz nagrodę za najlepszą prezentację w postaci plakatu na 9TH European Symposium on Lysosomal Storage Disorders za pracę „Controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements by transient elastography in Gaucher disease”.

Wniosek końcowy

Przedstawiony mi do oceny cykl publikacji stanowi spójny tematycznie dorobek i w mojej ocenie stanowi znaczny wkład Kandydata w rozwój dyscypliny naukowej w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne. Kandydat wykazuje się wysoką aktywnością publikacyjną, współpracuje ze znaczną liczbą naukowców w kraju i na świecie a jego działalność badawcza oparta jest o innowacyjne metody diagnostyczne. Mam nadzieję, że w ślad za dynamicznym rozwojem kompetencji naukowca podąży dalszy rozwój umiejętności klinicznych czego dowodem będzie uzyskanie specjalizacji z pediatrii, co w mojej opinii będzie niezbędnym dopełnieniem rozwoju zawodowego.

Stwierdzam zatem, że całość dorobku dr med. Patryka Lipińskiego spełnia wymagania określone w art. 219 ust, 1 pkt 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. Dlatego też pozwalam sobie zwrócić się do Rady Naukowej Instytutu „Centrum Zdrowia Matki Polki” w Łodzi z poparciem wniosku o nadanie dr med. Patrykowi Lipińskiemu stopnia naukowego doktora habilitowanego.

A. Kupatyp
- Sidorowicz

Gdów, 16.10.2022r.