

9.05.2019

Dr hab. n med. Jolanta Wierzba
Zakład Pielęgniarstwa Ogólnego
Uniwersytet Medyczny w Gdańsku

Recenzja rozprawy doktorskiej

na stopień naukowy doktora nauk medycznych w zakresie medycyny

Pana lek.med Patryka Lipińskiego

„Charakterystyka wybranych chorób metabolicznych z dominującą ekspresją w wątrobie”

Lista rzadkich chorób uwarunkowanych genetycznie poszerza się co roku. Przyjmuje się, że aktualnie zidentyfikowano ponad 12 000 odrębnych jednostek chorobowych uwarunkowanych genetycznie (*OMIN, Orphanet*). Znaczna ich część ma złożony obraz kliniczny, z zaburzeniami strukturalnymi i metabolicznymi. Równocześnie w ciągu ostatnich lat dokonał się znaczący postęp w zakresie ich diagnostyki biochemicznej i molekularnej. Jego efektem było udowodnienie etiopatogenezy wielu rzadkich zespołów, których fenotypy znane były dotąd jedynie ze szczegółowych opisów klinicznych. Tym samym coraz częściej możliwe staje się nie tylko udzielanie wiarygodnej porady genetycznej, ale w wielu przypadkach prognozowanie przebiegu choroby. Pomimo postępu wiedzy nadal stosowanie celowanej i skutecznej terapii należy do rzadkości. Oczekiwanym rezultatem jest zatem nie tyle wyleczenie chorego, ale wczesna diagnostyka dająca szansę na przedłużenie długości i maksymalną poprawę komfortu życia (*compliance*). Autor w wyborze swojego przedstawionego do oceny dorobku naukowego skupił się nad wybranymi grupami schorzeń metabolicznych których patomechanizm wynika z dominującej ekspresji w komórce wątrobowej. Taki układ prezentowanej do oceny

rozprawy na stopień doktora n med. Uważam za szczególnie trafny i warty rozpowszechnienia z punktu widzenia praktykującego klinicysty

Przygotowane według nowego trybu rozprawa doktorska poprzedza wstęp z określeniem jej celów, streszczenie wraz z podsumowaniem, praca zawiera również załączone prace wchodzące w skład osiągnięcia naukowego oraz załączniki (wynikające z faktu, że zaprezentowane prace mają charakter wieloautorski) Zasadniczą część rozprawy jest cyklem siedmiu prac, o łącznym IF 7,591 opublikowanych w ciągu ostatnich dwóch lat w recenzowanych czasopismach naukowych (1 rozdział książkowy) : trzy z nich to artykuły oryginalne o łącznym IF 6,359, jeden opis przypadku (IF- 1,232) trzy kolejne to prace poglądowe. Rzadko zdarza się, aby Doktorant we wszystkich przedstawionych publikacjach był pierwszym autorem. Dołączone do rozprawy doktorskiej oświadczenia współautorów są poprawnie sformułowane i pozwalają ocenić wkład Doktoranta oraz innych autorów w powstanie powyższych artykułów Współautorzy, dokonując zgodnie z deklaracją, merytorycznej oceny przedstawionych do recenzji artykułów, wyrazili zgodę na publikację prac jako części rozprawy doktorskiej Pana lek. med.. Patryka Lipińskiego. Ponadto Współautorzy deklarowali pomoc w przeprowadzeniu badań laboratoryjnych, co jest oczywiste. Załączono również zgodę Komisji Bioetycznej oraz spis piśmiennictwa. Całość opracowania liczy 125 stron

Proponowany przez Doktoranta wstęp pracy, zgodnie z przyjętą konstrukcją zawiera dwie publikacje – Hepato i splenomegalia w wybranych chorobach metabolicznych – diagnostyka i różnicowanie (Pediater Pol). I Choroby metaboliczne wątroby przebiegające z jej powiększeniem (Pediater Pol). Stanowią one spójne i rzeczowe opracowania uzasadniające tematykę podjętych badań z uwzględnieniem istotnej roli hepatosplenomegalii (a w szczególności hepatomegalii) w procesie diagnostycznym chorób metabolicznych. Zawarte w ostatniej pracy syntetyczne, tabelaryczne zestawienie wybranych wrodzonych chorób metabolicznych wątroby przebiegających z hepatomegalią jest szczególnie cenne dla neonatologów oraz pediatrów. Cele pracy sformułowane zostały w kontekście przedstawionych do recenzji siedmiu publikacji i w pełni uzasadniają przyjęty ich wybór. Z punktu widzenia klinicysty szczególnie istotne jest podkreślenie zmienności fenotypowej jak

również próba wypracowania modelu diagnostycznego w przedstawionej grupie schorzeń.

Wszystkie prace oryginalne zostały przez Autora streszczone, dokonano również syntetycznego wnioskowania po każdej z publikacji . Autor sformułował je w sposób właściwy i logiczny Trudno natomiast nie oprzeć się wrażeniu, że mimo spójności przedstawionego materiału formowanie tzw. wniosków ogólnych jest niewykonalne , w tym aspekcie podsumowanie uważam za wystarczające.. Cennym uzupełnieniem pracy jest zawarty na końcu publikacji spis piśmiennictwa dotyczący wszystkich proponowanych do recenzji prac.

Prace oryginalne dotyczą zagadnień związanych , w szerokim tego słowa znaczeniu z obrazem genotyp - fenotyp, algorytmami diagnostycznymi oraz czynnikami rokowniczymi w zakresie następujących jednostek chorobowych : deficytu kwaśnej sfingomielinazy (z fenotypem typowym dla choroby Niemann-Picka typu B - 16 pacjentów) , deficytu lizosomalnej kwaśnej lipazy o późnym początku (Ch Wolmana -19 pacjentów) deficytu transaldolazy (TALDO- 4 pacjentów) ponadto wrodzonej postaci choroby Niemann-Picka typu C (opis przypadku) .Biorąc pod uwagę rzadkość występujących schorzeń i trudności z ich rozpoznawaniem liczba przedstawionych przypadków skorelowana z czasem obserwacji fenotypowej jest imponująca i możliwa dzięki wybitnemu doświadczeniu ośrodka badawczego, w którym realizowana była rozprawa doktorska..

W oryginalnej pracy : Chronic visceral acid sphingomyelinase deficiency (Niemann Pick Disease type B in 16 Polish patients: long term follow up (IF 3,607) opublikowanej w Orphanet J Rare Dis zwrócono szczególną uwagę na fakt, że mimo doniesień z piśmiennictwa część prezentowanych pacjentów prezentowała stosunkowo łagodny fenotyp (ciekawa obserwacja dotycząca braku niedoboru wzrostu) , zwrócono także uwagę na istotny marker diagnostyczny jakim jest stężenie deacetylowanej sfingomieliny – lizosfingomieliny (lyso-SM) oraz jej analogu – lizosfingomieliny-509 (lysoSM-509) pomagający w określenia intensywności nagromadzenia substratów, jako czynnika rokowniczego. Tę pracę uważam za szczególnie istotną w dorobku Autora .

Kolejna praca oryginalna : Diagnostic Algorithm for Cholesterol Ester Storage Disease; Clinical Presentation in 19 Polish Patients , opublikowana w J Pediatr Gastroenterol Nutrition (IF 2,72) zawiera algorytm postępowania (pierwsza taka próba na świecie) skracający ścieżkę diagnostyczną, zwrócono także uwagę na predykcyjną rolę obecności mutacji c894 G>A w łagodzeniu przebiegu choroby, co stanowi cenną wskazówkę rokowniczą.

Ostatnia praca oryginalnej , Long Term Systematic Monitoring of Four Polish Transaldolase Deficient Patients opublikowanej w IJMD Rep. (rozdział książki) uzupełniona pracą poglądową: Transaldolase deficiency – clinical outcome, pathogenesis ,diagnostic process (Dev Period Med.) , jest cennym uzupełnieniem obrazu fenotypowego w tej niezwykle rzadkiej jednostce chorobowej ze zwróceniem uwagi na charakterystyczny obraz histopatologiczny wątroby oraz próbą zmiany podejścia co do rokowania (opisano relatywnie długie przeżycia) .Warto zwrócić na zawarte w pracy poglądowej zestawienie fenotypu wszystkich dotąd opisanych pacjentów z tym rzadkim schorzeniem.

Oceniana praca Newborn presentation of Niemann Pick disease type C –difficulties and limitation of diagnostic methods opublikowanej w Pediatr Neonatol (IF1,23) dowodzi, że nawet badania biochemiczne i histopatologiczne, a nawet molekularne nie stanowią gwarancji potwierdzenie rozpoznania wrodzonej postaci choroby Niemann Picka i ostateczne rozpoznanie opiera się na krytycznej ocenie poszczególnych etapów diagnozowania.

Konieczność współpracy i konsultacji w szczególności z patomorfologami, i diagnostami laboratoryjnymi uzasadnia zespołowość przedstawionych prac. Należy także dodać że w przypadku chorób rzadkich każde rzetelne, oparte na długiej obserwacji zestawienie kliniczne jest kluczem do precyzowania korelacji genotyp-fenotyp .

W opracowaniu Autorowi nie udało się uniknąć drobnych literówek, co absolutnie nie ma wpływu na jego odbiór. W celach szczegółowych połączyłabym punkty 3 i 4 dotyczące deficytu transaldolazy (str.5/6)

We wnioskach wynikających z publikacji pracy dotyczącej wrodzonej postaci Niemann Picka sugerowałabym wniosek dotyczący niejednoznaczności , także

biochemicznej, genotypu i podkreślenie konieczności wykonywania badań molekularnych celem uzyskania ostatecznego rozpoznania.

Wniosek końcowy

Dorobek naukowy Doktoranta jest spójny, ukierunkowany od dłuższego czasu na zagadnienia ultrarzadkich schorzeń metabolicznych z dominującą ekspresją i obrazem klinicznym subklinicznego lub pełnoobjawowego uszkodzenia wątroby. .. Odzwierciedleniem wartości dorobku naukowego Habilitanta jest IF przedstawionych do oceny publikacji (recenzowanych) wynoszący 7,591 pkt. Wg mojej oceny najistotniejsze w przedstawionym do oceny osiągnięciu naukowym jest zestawienie wskaźników biochemicznych z obrazem klinicznym, nierzadko zaskakującym i niejednoznacznym, jak również zwrócenie uwagi na niezwykle zmienność genotypowo - fenotypową grupy schorzeń będących przedmiotem zainteresowania Doktoranta. Podkreślenia wymaga także próba opracowania algorytmów postępowania , szczególnie przydatna w przypadku deficytu lizosomalnej kwaśnej lipazy o późnym początku

Tym samym przedstawioną mi do recenzji rozprawę doktorską lekarza Patryka Lipińskiego oceniam pozytywnie. Uważam, że spełnia ona warunki określone w art. 13 ustawy z dn 14. 02. 2003r. stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65,poz. 595ze zm. Dz. U. z 2005, nr 164, poz. 1365) i uzasadnia nadanie Kandydatowi stopnia doktora nauk medycznych w zakresie medycyny. Zwracam się zatem z wnioskiem do Wysokiej Rady Instytutu Pomnika Centrum Zdrowia Dziecka o dopuszczenie pana lek. med. Patryka Lipińskiego do kolejnych etapów przewodu doktorskiego.

Pozostaje życzyć Doktorantowi powodzenia dalszej wytrwałości w pracy nad zagadnieniami związanymi z niezmiernie trudną ale jakże satysfakcjonującą pediatrią metaboliczną. I parafrazując zawarte na początku motto „cóż masz czego byś nie otrzymał” dodm że „Oto siewca wyszedł siał. Inne (ziarna) w końcu padły na ziemię żyzną i plon wydały, jedno stokrotny, drugie sześćdziesięciokrotny, a inne trzydziestokrotny (Mt13,1-9) „. I ten plon, przy żyznej ziemi , zależy już od ziaren....

