



UNIWERSYTECKI
SZPITAL KLINICZNY
W OPOLU

UC UNIWERSYTET
OPOLSKI

Oddział Pediatrii

Pododdział Gastroenterologii i Diabetologii Dziecięcej
Pododdział Pediatrii i Alergologii

Klinika Pediatrii
Instytutu Nauk Medycznych

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Agata Chobot

Al. W Witosa 26, 45-052 Opole

tel. +48 77 4520784

pediatria@usk.opole.pl; pediatria@uni.opole.pl

Opole, 18 maj 2025 r.

Recenzja osiągnięcia naukowego i istotnej aktywności naukowej doktora nauk medycznych Dariusza Rokickiego, będących podstawą postępowania habilitacyjnego, przygotowana na zlecenie Rady Naukowej Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie, zgodnie z art. 219 ustawy „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” z dnia 20 lipca 2018 r. (Dz. U. z 2023 r. poz. 742 ze zm.)

Postępowanie habilitacyjne w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne dr. n. med. Dariusza Rokickiego wszczęto w dniu 13 grudnia 2024 r. Wniosek złożono do Rady Doskonałości Naukowej ze wskazaniem Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie jako jednostki organizacyjnej prowadzącej postępowanie.

Sylwetka Habilitanta:

Dr n. med. Dariusz Rokicki uzyskał tytuł zawodowy lekarza medycyny w 1990 roku na I Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Warszawie. W toku szkolenia podyplomowego uzyskał tytuły specjalisty w następujących dziedzinach: pediatria (pierwszego stopnia 1995 r, drugiego stopnia 2000 r.), neurologia dziecięca (2007 r), oraz pediatria metaboliczna (2015 r).

Dr n. med. Dariusz Rokicki od początku swojej kariery zawodowej, to jest od 1990 roku, jest związany z Instytutem „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie, gdzie przeszedł wszystkie szczeble kariery zawodowej – od lekarza stażysty po pełnią od 2021 r do chwili obecnej funkcję p.o. Kierownika Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych. Od 2016 roku zatrudniony jest również na Uniwersytecie Warmińsko-Mazurskim w Olsztynie.

Stopień naukowy doktora nauk medycznych uzyskał w 2000 r, w Instytucie „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie, na podstawie rozprawy doktorskiej zatytułowanej: „Przydatność testu z allopurinolem w diagnostyce nosicielstwa pierwotnej hiperamonemii typu II (deficyt transkarbamoilazy ornitynowej)”.

Ocena osiągnięcia naukowego Habilitanta:

Jako osiągnięcie naukowe wymagane do uzyskania stopnia doktora habilitowanego dr n. med. Dariusz Rokicki przedstawił cykl powiązanych tematycznie ośmiu publikacji (w tym pięć prac oryginalnych), zatytułowany „Wybrane encefalopatie metaboliczne u dzieci”, opublikowanych w latach 2016 -2024 w czasopismach o międzynarodowym zasięgu i wysokim współczynniku cytowani, o sumarycznym IF wynoszącym 37,404 (MNiSW 485 punktów). Osiągnięcie to stanowi oryginalny i istotny wkład w rozwój wiedzy na temat ultrarzadkich chorób metabolicznych u dzieci.

Przedstawione prace cechuje wysoki poziom merytoryczny, oryginalność oraz praktyczne znaczenie dla rozwoju diagnostyki i leczenia rzadkich chorób metabolicznych u dzieci. Prace te koncentrują się na patogenezie, diagnostyce, przebiegu klinicznym oraz leczeniu wybranych chorób metabolicznych, które manifestują się w postaci encefalopatii wieku dziecięcego. Zbiór publikacji prezentuje zarówno obserwacje kliniczne, jak i wyniki badań molekularnych i biochemicznych, co zapewnia im kompleksowy i interdyscyplinarny charakter. Prace dokumentują zaawansowaną współpracę interdyscyplinarną. Osiągnięcie wnosi istotny wkład do rozwoju medycyny metabolicznej. Wskazuje także na potrzebę indywidualizacji diagnostyki w chorobach rzadkich.

Pierwsza z publikacji („3-Methylglutaconic aciduria, a frequent but underrecognized finding in carbamoyl phosphate synthetase I deficiency.” Clin Chim Acta. 2017 Aug; 471: 95-100.) poświęcona została analizie przypadków deficytu syntazy karbamoilofosforanu typu I (CPS1) jako przyczyny encefalopatii hiperamonemicznej u noworodków. Habilitant jest pierwszym autorem tej pracy. Zebrane na potrzeby tej publikacji dane pozwoliły na konkluzję, że acyduria kwasu 3-metyloglutakonowego (3MGA) jest nowym markerem biochemicznym, który, występując razem z hiperamonemią, nakazuje diagnostykę deficytu CPS1. Ma to istotne implikacje kliniczne w przypadku podejmowania decyzji terapeutycznych w ostrej encefalopatii - deficyt CPS1 w przypadku wczesnego wdrożenia postępowania jest uleczalny, w przeciwieństwie do gwałtownej prezentacji chorób mitochondrialnych. Praca ta miała istotne znaczenie praktyczne, umożliwiając skuteczne leczenie noworodka z rozpoznaniem prenatalnie deficytem CPS1.

Druga publikacja (“Metabolic encephalopathies in children: A pragmatic diagnostic approach based on literature analysis. Adv Clin Exp Med. 2024 Feb 5”), której Habilitant również jest pierwszym autorem, ma charakter poglądowy i dotyczy metabolicznych encefalopatii dziecięcych. Autor opracował praktyczny algorytm diagnostyczny oparty na dostępnych badaniach laboratoryjnych i neuroobrazowych. Szczególny nacisk położono na różnicowanie encefalopatii o typie zatrucia i zaburzeń energetycznych. Praca stanowi użyteczne narzędzie dla lekarzy nieposiadających dostępu do specjalistycznej diagnostyki pediatrycznej. Oparta na analizie literatury, publikacja uwypukla konieczność szybkiej diagnostyki i podejmowania decyzji terapeutycznych w ostrych stanach metabolicznych.

Trzecia publikacja (Early treatment of biotin-thiamine-responsive basal ganglia disease improves the prognosis. Mol Genet Metab Rep. 2021 Sep 29; 29:100801.), której Habilitant jest ostatnim autorem, dotyczy leczenia biotyno-tiamino-zależnej choroby zwojów podstawy (BTBGD), rzadkiej encefalopatii spowodowanej mutacjami w genie SLC19A3. Przedstawiono w niej wyniki długoterminowej obserwacji trojga pacjentów leczonych dużymi dawkami tiaminy i biotyny, które

wykazało skuteczność w leczeniu podostrej encefalopatii. U wszystkich pacjentów zaobserwowano poprawę stanu neurologicznego, w tym u jednej chorej pełną regresję objawów. Praca potwierdza znaczenie wczesnej diagnostyki i wdrożenia leczenia w BTBGD. Szczegółowo opisano obraz kliniczny, wyniki MRI mózgu oraz profil metaboliczny chorych.

Czwarta publikacja (Efficacy and Safety of Ketogenic Diet Treatment in Pediatric Patients with Mitochondrial Disease. *Nutrients*. 2024 Mar 13; 16(6):812, dr n. med. Dariusz Rokicki jest ostatnim autorem) włączona do cyklu opisuje skuteczność diety ketogennej u dzieci z chorobami mitochondrialnymi. Badanie obejmowało 42 pacjentów i oceniało wpływ terapii na stan neurologiczny, kontrolę napadów padaczkowych oraz biomarkery metaboliczne. Autorzy wykazali, że dieta ketogenna jest bezpieczną opcją terapeutyczną i poprawiała stan ogólny chorych, szczególnie tych z aktywną padaczką. FGF21 nie wykazało swojej przydatności w monitorowaniu efektywności leczenia dietą ketogeną chorób mitochondrialnych

W kolejnej publikacji (NAXE Mutations Disrupt the Cellular NAD(P)HX Repair System and Cause a Lethal Neurometabolic Disorder of Early Childhood. *Am J Hum Genet*. 2016 Oct 6; 99(4):894-902.) opisano nową jednostkę chorobową – deficyt NAXE – prowadzącą do ciężkiej, często śmiertelnej encefalopatii wieku dziecięcego. Dr n. med. Dariusz Rokicki współuczestniczył z międzynarodowym zespołem w opisie klinicznym 6. chorych z 4 rodzin z deficytem NAXE (mutacji w genie kodującym NAD(P)HX epimerazę). Opisano pierwszy w Polsce przypadek tej choroby, potwierdzony funkcjonalnie na poziomie komórkowym. Badania wykazały akumulację toksycznych metabolitów i powiązanie genotypu z fenotypem. Publikacja ta wnosi istotny wkład w poznanie mechanizmów detoksykacji wewnątrzkomórkowej.

Publikacja szósta (Biallelic Mutations in TMEM126B Cause Severe Complex I Deficiency with a Variable Clinical Phenotype. *Am J Hum Genet*. 2016 Jul 7;99(1):217-27.) skupiła się na deficycie TMEM126B, prowadzącym do niedoboru kompleksu I mitochondrialnego. Dr n. med. Dariusz Rokicki jako współautor odpowiedzialny był za opisanie przypadku pacjentki z ciężkim przebiegiem klinicznym i zidentyfikowaną homozygotyczną mutacją w tym genie. Współpraca z ośrodkami zagranicznymi pozwoliła na funkcjonalne potwierdzenie wpływu mutacji na biogenezę kompleksu I. Praca pokazuje zróżnicowanie fenotypowe w obrębie tej samej jednostki chorobowej. Jest to przykład pracy translacyjnej łączącej obserwacje kliniczne z analizą molekularną.

Publikacja „Leigh syndrome caused by mutations in MTFMT is associated with a better prognosis. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019 Feb 17;6(3):515-524” to wieloośrodkowa analiza kliniczna 38 pacjentów. Habilitant brał udział w wykazaniu łagodniejszego przebiegu choroby i dłuższego przeżycia pacjentów z zespołem Leigha związanego z mutacjami w genie MTFMT w porównaniu do innych postaci zespołu Leigha. Praca kwestionuje dotychczasowe kryteria diagnostyczne oparte na obrazie MRI, wskazując na jego zmienność. Mutację c.626C>T zidentyfikowano jako najczęstszą w analizowanej grupie. Artykuł poszerza wiedzę o zmienności fenotypowej zespołu Leigha.

Ostatnia z publikacji (New perspective in diagnostics of mitochondrial disorders: two years' experience with whole-exome sequencing at a national paediatric centre. *J Transl Med*. 2016 Jun 12;14(1):174.) poświęcona jest zastosowaniu sekwencjonowania całogenomowego (WES) w diagnostyce chorób mitochondrialnych. W pracy, w której Habilitant uczestniczył w kwalifikacji

pacjentów oraz analizie wyników, przedstawiono skuteczność WES w grupie pacjentów z wysokim prawdopodobieństwem choroby mitochondrialnej. Zidentyfikowano liczne nowe mutacje, w tym w genach niedostępnych w panelach NGS. Szczególnie wysoki odsetek rozpoznań uzyskano w grupie niemowląt. Publikacja podkreśla przewagę WES nad klasycznymi metodami panelowymi.

Ocena istotnej aktywności naukowej oraz aktywności dydaktycznej i organizacyjnej Habilitanta:

Dr n. med. Dariusz Rokicki od ponad trzech dekad aktywnie uczestniczy w rozwoju polskiej i międzynarodowej medycyny metabolicznej, prowadząc działalność naukową, dydaktyczną i organizacyjną o szerokim zakresie i dużym znaczeniu klinicznym.

Jego aktywność naukowa koncentruje się na badaniach nad wrodzonymi chorobami metabolicznymi, w tym szczególnie chorobami mitochondrialnymi, zaburzeniami cyklu mocznikowego, glikogenozami oraz encefalopatiami metabolicznymi. Według zestawienia Instytutu „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie z dnia 09.10.2024 r, jest współautorem 49 prac oryginalnych, 59 przeglądowych i 23 kazuistycznych opublikowanych w recenzowanych czasopismach międzynarodowych posiadających łącznie IF 155,011, przy czym jest to dorobek naukowy po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych. Wielokrotnie inicjował i realizował projekty badawcze w Instytucie „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” (IPCZD), a także we współpracy z ośrodkami zagranicznymi, m.in. University Children's Hospitals w Zurychu i Bazylei, University of Groningen, Uniwersytetem w Amsterdamie oraz Connecticut Children's Medical Center. Znaczna część prac Habilitanta ma charakter wielośrodkowy, a wkład habilitanta jest potwierdzony jako istotny (m.in. autorstwo koncepcji badań, kwalifikacja pacjentów, współautorstwo manuskryptów, autor korespondencyjny).

W ramach badań nad chorobami mitochondrialnymi analizował m.in. związek między mutacjami mtDNA a objawami klinicznymi oraz przydatność markerów biochemicznych (FGF21) w diagnostyce różnicowej. Był współautorem pracy dokumentującej rolę hiperwentylacji w rozwoju zespołu Leigha. W dziedzinie chorób cyklu mocznikowego opublikował wyniki wieloletnich obserwacji pacjentów przed i po przeszczepieniu wątroby, dowodząc stabilizacji stanu neurologicznego po LTx. Opisał również molekularne podstawy rzadkich zaburzeń, takich jak deficyt syntazy N-acetyloglutaminianu oraz kinazy deoksyguanozyny. Brał udział w badaniach, które umożliwiły wyodrębnienie deficytu PARS2 jako odrębnej jednostki chorobowej. Prowadził także projekty dotyczące długofalowych wyników leczenia glikogenozy typu 1b, w tym pionierskiego zastosowania empagliflozyny jako leku poprawiającego funkcję neutrofilów.

Jest kierownikiem niekomercyjnych badań klinicznych finansowanych przez Agencję Badań Medycznych, m.in. nad leczeniem GSD1b i choroby Gauchera oraz wykonawcą w blisko dwudziestu innych projektach grantowych. Współtworzył ogólnopolskie rejestry pacjentów z CDG i glikogenozami, dokumentując fenotypy kliniczne i spektrum mutacji występujących w populacji polskiej. Uczestniczył również w projektach europejskich sieci referencyjnych (MetabERN) i konsorcjach badawczych (mitoNET).

Jest autorem i współautorem 32 rozdziałów w monografiach naukowych, licznych rozdziałów w innych monografiach medycznych oraz współautorem krajowych rekomendacji diagnostycznych i terapeutycznych.

W działalności dydaktycznej odgrywa znaczącą rolę jako kierownik obowiązkowych kursów specjalizacyjnych CMKP z zakresu pediatrii metabolicznej oraz wykładowca obowiązkowych kursów specjalizacyjnych CMKP z zakresu pediatrii metabolicznej, neurologii i endokrynologii i diabetologii dziecięcej. Od kilkunastu lat organizuje i prowadzi Szkołę Neurometaboliczną, która stanowi forum wymiany wiedzy między ośrodkami krajowymi i zagranicznymi. Był promotorem pomocniczym zakończonych oraz trwających przewodów doktorskich, wspierając rozwój naukowy młodej kadry. Jako członek Rady Naukowej i Rady Ordynatorów IPCZD, aktywnie uczestniczy w tworzeniu polityki naukowej i organizacyjnej instytutu. Pełniąc funkcję p.o. Kierownika Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych, nadzoruje zarówno pracę kliniczną, jak i wdrażanie innowacyjnych metod diagnostycznych i terapeutycznych.

Jest także członkiem Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrarzadkich, współdecydując o kwalifikacjach do leczenia wysokospecjalistycznego. Wieloaspektowa działalność Doktora, prowadzona zarówno w kraju, jak i we współpracy międzynarodowej, ma istotny wpływ na rozwój nowoczesnej medycyny metabolicznej, w tym translację wyników badań naukowych do praktyki klinicznej.

Z obowiązku recenzenta i nie umniejszając przedstawionemu przez Habilitanta osiągnięciu naukowemu oraz jego dorobkowi naukowemu, dydaktycznemu oraz organizacyjnemu pragnę zwrócić uwagę na kilka kwestii dotyczących przedstawionego autoreferatu oraz dokumentacji habilitacyjnej. Choć zasadnicza treść i zakres merytoryczny materiałów są godne uznania, dokładniejsze opracowanie edytorskie, podniosłoby czytelność i formalną jakość dokumentacji przygotowanej do tak istotnej procedury, a w szczególności:

- usunięcie fragmentów tekstów wzorcowych w dokumentacji (np. instrukcji lub opisów formularzy),
- ujęcie w części dotyczącej członkostwa w komitetach redakcyjnych informacji dotyczących wydawnictw i redakcji czasopism naukowych,
- weryfikacja, aby na każdym oświadczeniu współautora („Author Statement”) widniał podpis osoby składającej oświadczenie oraz, aby każde z oświadczeń było łatwe do jednoznacznej interpretacji pod względem zadeklarowanego wkładu współautorów,
- adjustacja i formatowanie tekstu.

Wniosek:

Podsumowując moją opinię o osiągnięciach naukowych dr n. med. Dariusza Rokickiego stwierdzam, że zarówno Jego osiągnięcia naukowe obejmujące cykl 8 publikacji pod wspólnym tytułem „Zastosowanie systemów automatycznego podawania insuliny u dzieci z cukrzycą typu 1”, jak i Jego szeroka aktywność naukowa, dydaktyczna i organizacyjna, stanowią ważny wkład w rozwój uprawianej dyscypliny naukowej. **Dr n. med. Dariusz Rokicki spełnia ustawowe wymogi stawiane kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego w rozumieniu art. 219 ust. 1 pkt 2 ustawy z dn. 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce.** W uznaniu tego faktu wnoszę do Rady Dyscypliny Nauk Instytutu „pomnik- Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie wniosek o dopuszczeniu go do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.



prof. dr hab. n. med. Agata Chobot

Opole, 19 maj 2025