

Wrocław 25.04.2025rok

Ocena dorobku naukowego **dr n. med. Dariusza Rokickiego** do przeprowadzenia postępowania habilitacyjnego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Dr n. med. Dariusz Rokicki jest absolwentem Akademii Medycznej I Wydziału Lekarskiego w Warszawie. Swoją pracę zawodową i naukową związał z Instytutem „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie, gdzie uzyskał stopień dr n. med; tytuł rozprawy doktorskiej „Przydatność testu z allopurinolem w diagnostyce nosicielstwa pierwotnej hiperamonemii typu II (deficyt transkarbomoiazy ornitynowej)” oraz specjalizacje w dziedzinie pediatrii, neurologii dziecięcej oraz pediatrii metabolicznej. W Centrum Zdrowia Dziecka pracował na wszystkich szczeblach zawodowej kariery. Od 2014 r. był lekarzem pełniącym funkcję Kierownika Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych. Od 2016 do chwili obecnej pełni funkcję Zastępcy Kierownika Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych a od 2021 r. również Kierownika Poradni Chorób Metabolicznych, Od 03.10.2016 r. jest zatrudniony w Uniwersytecie Warmińsko-Mazurskim w Olsztynie.

Dorobek naukowy **Dr n. med. Dariusza Rokickiego** obejmuje 131 publikacje w tym 49 z IF. łączna wartość IF = 155,011. Dr Rokicki jest autorem lub współautorem 49 prac oryginalnych, 29 z IF (IF = 106,817). Indeks Hirscha – 9, W 22 publikacjach jest pierwszym a w pozostałych współautorem lub autorem koncepcji. W czasopismach angielskojęzycznych opublikował 64 prac. Większość publikacji powstała dzięki współpracy z ośrodkami i instytucjami naukowymi zagranicznymi oraz krajowymi, jak również z klinikami Centrum Zdrowia Dziecka. W latach 2018-2023 brał udział w projekcie „Stres oksydacyjny i wybrane markery zapalne jako czynniki towarzyszące wystąpieniu epizodu hiperamonemicznego u chorych z deficytami enzymów cyklu mocznikowego (UCD)” Zakładu Neurotoksykologii Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. Mirosława Mossakowskiego Polskiej Akademii Nauk. Wyniki projektu zostały opublikowane w *Journal of Clinical Medicine* 2023:Vol. 12, Nr 6, Article 2411.

Osiągnięcie naukowe zgłoszone do postępowania habilitacyjnego stanowi cykl 8 prac, których IF wynosi 37,404. W cyklu prac, 5 prac oryginalnych z IF24.197

Tematem wiodącym badań są wybrane encefalopatie metaboliczne u dzieci. W 2 publikacjach **Dr n. med. Dariusz Rokicki** jest pierwszym autorem w 2 drugim w 4 autorem korespondującym.

Tytuł osiągnięcia naukowego: **Wybrane encefalopatie metaboliczne u dzieci.**

Praca 1

Autorzy Rokicki D, Pajdowska M, Trubicka J, i wsp. 3-Methylglutaconic aciduria, a frequent but underrecognized finding in carbamoyl phosphate synthetase I deficiency.

Clin Chim Acta. 2017 Aug; 471: 95-100. doi: 10.1016/j.cca.2017.05.023

Inspiracją do napisania pracy były przypadki 2 dzieci które zmarły w przebiegu encefalopatii z obrzękiem mózgu. U dzieci tych stwierdzono wzmożone wydalenie 3MGA i znaczną kwasicę mleczanową. Hiperamonemia (wartości powyżej 1000 $\mu\text{mol/L}$) wskazywała na rzadki defekt cyklu moczniowego a badanie WES pozwoliło rozpoznać deficyt syntazy karbamoilfosforanu typu 1 (CPS1). Patofizjologia wzmożonego wydalenia 3MGA jest niewyjaśniona, chociaż badania wskazują na pierwotną lub wtórną dysfunkcję mitochondriów na szlaku przemian mitochondrialnego acylo-CoA. Współpraca z ośrodkami z całego świata pozwoliła na zdiagnozowanie 11 pacjentów z deficytem CPS1 (częstość występowania 1/526 000-1 300,000 urodzeń), u których obserwowano acydurię 3 MGA.

Wyniki badań pozwoliły postawić wniosek, że acyduria 3MGA jest nowym markerem biochemicznym, a występując razem z hiperamonemią, nakazuje szybką diagnostykę deficytu CPS1. Wczesna diagnostyka (w okresie prenatalnym, lub w 1 dobie życia), oraz wdrożenie postępowania, nie dopuści do wystąpienia hiperamonemii, umożliwi prawidłowy rozwój dziecka w pierwszych miesiącach życia do chwili przeszczepienia wątroby.

Praca 2

Rokicki D; Metabolic encephalopathies in children: A pragmatic diagnostic approach based on literature analysis. Adv Clin Exp Med. 2024 Feb 5. doi: 10.17219/acem/17580.

IEM są chorobami ultrarzadkimi (50,9 przypadków na 100 000 urodzeń), jednakże w oddziałach pediatrycznych, neurologicznych i intensywnej opieki pediatrycznej (ICU) stanowią znaczący problem diagnostyczny i terapeutyczny. IEM są przyczyną znacznej śmiertelności – 1/3 dzieci z ICM umiera w wieku dziecięcym. Praca poglądowa dotyczy wczesnej diagnostyki encefalopatii metabolicznych w ośrodkach nie wyspecjalizowanych w diagnostyce IEM. Autor podkreśla, że nie posiadamy danych epidemiologicznych opisujących jaką grupę wśród dzieci hospitalizowanych w ośrodkach rejonowych stanowią dzieci z encefalopatią metaboliczną. Badanie w dużych populacjach, szczególnie tam gdzie dominują rodziny wielodzietne i powszechne są małżeństwa wśród krewnych, odsetek chorych z IEM wynosi 1,6% . Obraz kliniczny encefalopatii metabolicznych jest w początkowej fazie choroby, wysoce nieswoisty. Dlatego wprowadzenie skринingu metabolicznego pozwoliłoby potwierdzić rozpoznanie wrodzonej choroby metabolicznej w przeciągu 4-6 godzin od ich zlecenia lub w przeciągu minimum 24 godzin W tej sytuacji elementarnego znaczenia klinicznego nabierają podstawowe badania laboratoryjne. W analizowanym materiale nieprawidłowościami w największym stopniu

wskazującymi na chorobę metaboliczną były kwasica metaboliczna, hiperamonemia i ketoza. W CT mózgu w 68% przypadków obecny był obrzęk i/lub zanik mózgu. W MRI mózgu najczęstsze były zmiany zanikowe (44%), zmiany w istocie białej (19%) i jądrach podstawy (7%). Ogólnie nieprawidłowości były obecne w 44% badań MRI. Profil grup IEM odpowiedzialnych za ostrą encefalopatię metaboliczną to: acydurie organiczne, defekty cyklu mocznikowego, zaburzenia oksydacji kwasów tłuszczowych i metabolizmu ketonów, aminoacydopatie, zaostrzenie przebiegu defektów wytwarzania energii (głównie choroby mitochondrialne)

Praca 3

Wesół-Kucharska D, Greczan M, Kaczor M, i wsp. Early treatment of biotin-thiamine-responsive basal ganglia disease improves the prognosis.

Mol Genet Metab Rep. 2021 Sep 29; 29:100801. doi: 10.1016/j.ymgmr.2021.100801

W pracy prezentowane są wyniki leczenia trzech pacjentów z Biotyno-tiamino-zależnej choroby zwojów podstawy (*biotin–thiamine–responsive basal ganglia disease*, BTBGD). Choroba najczęściej ujawnia się w wieku około 3 lat u dotychczas zdrowych dzieci. W obrazie klinicznym stwierdza się podostłą encefalopatię z zahamowaniem rozwoju. U 3 prezentowanych dzieci od 1 r.ż. narastały: wzmożone napięcie, dystonie, drżenia, drgawki, dysfagia. W MRI obrzęk jąder podstawy ze zwyrodnieniem torbielowatym (obustronna martwica jąder). W badaniach dodatkowych stwierdzano niskie stężenie tiaminy u niektórych, obecny był kwas mlekowy i alfabetaglutarowy. Rozpoznanie potwierdzono badaniem NGS, które ujawniło mutacje w *SLC19A3*. W leczeniu zastosowano tiaminę 300 mg i biotynę 20-40 mg/ dobę, uzyskując u 2 pacjentów cofnięcie się uszkodzeń CUN i 1 zahamowanie postępu choroby (1 chłopiec leżący, z tetraplegią, padaczką kontrolowaną lekami i dietą ketogenną, wymaga żywienia przez gastrostomię odżywczą (PEG)). W MRI zmniejszenie nasilenia zmian w jądrach podstawy, ale nasilił się zanik mózgu. U drugiego chorego (5 lat) stan neurologiczny jest prawie prawidłowy – wymaga logoterapii. U trzeciej dziewczynki ustąpiła encefalopatia, znormalizował się stan neurologiczny, ale rodzice odstąpili od leczenia. Kontrolne MRI wykazało przetrwałe, miernie nasilone cechy obustronnej martwicy jąder podstawy. Leczenie BTBGD dużymi dawkami tiaminy i biotyny wykazało skuteczność w leczeniu podostrej encefalopatii. Skuteczność leczenia wydaje się być związana ze wczesnym wdrożeniem leczenia i nasileniem zmian w momencie jego rozpoczęcia.

Praca 4

Wesół-Kucharska D, Greczan M, Kaczor M, i wsp. Efficacy and Safety of Ketogenic Diet Treatment in Pediatric Patients with Mitochondrial Disease.

Nutrients. 2024 Mar 13; 16(6):812.

W pracy tej postawiono za cel ocenę wpływu leczenia dietą ketogenną chorych na chorobę mitochondrialną. Dieta ketogenna (DK) od ponad 100 lat stosowana jest epizodycznie w leczeniu padaczek, z renesansem jej popularności od schyłku XX wieku. W pracy autorzy oceniali wpływ DK na przebieg kliniczny choroby u 42 chorych w wieku od 1 miesiąca do 18 lat. Badano dzieci z chorobą mitochondrialną którzy byli leczeni DK (11 osób), pozostających na diecie zwykłej (10 osób) leczonych DK ze wskazań innych niż choroba mitochondrialna (10 osób) bez choroby mitochondrialnej i nieleczeni DK (11osob)

Objawy niepożądane DK były obserwowane z równą częstością, najczęściej obserwowano kwasicę metaboliczną, hiperurykemię i hipokarnitynemię. Nie było utraty masy ciała ani kardiomiopatii czy zespołu long-QT. Brak korzystnego wpływu DK był widoczny u jednego chorego z chorobą mitochondrialną i dwóch z pozamitochondrialnym tłem choroby.

Ocena kliniczna oparta była na International Paediatric Mitochondrial Disease Scale (IPMDS), co pozwalało ocenić pacjenta nie tylko pod kątem nasilenia padaczki, lecz także obejmowało inne aspekty uszkodzenia neurologicznego. Analizowano również wpływ DK na stężenie czynnika wzrostu fibroblastów typu 21 (FGF21) – nowego markera chorób mitochondrialnych.

U chorych z napadami padaczkowymi (2/11 z grupy 1) u jednego nastąpiło całkowite wycofanie się napadów, a u drugiego osiągnięto 90% regres napadów. W żadnej z badanych grup nie odnotowano statystycznych różnic w markerach biochemicznych choroby. DK poprawia stan ogólny chorych, szczególnie tych z aktywną padaczką. FGF21 nie wykazano przydatności w monitorowaniu efektywności leczenia DK chorób mitochondrialnych. Dieta ketogenna powinna być rozważona jako opcja terapeutyczna na wstępnych etapach obserwacji chorych

Praca 5

Kremer LS, Danhauser K, Herebian D, i wsp. 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. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.07.018

Autor badania współuczestniczył w międzynarodowym zespole i w opisie klinicznym 6. chorych z 4 rodzin z deficytem NAXE. Dr Rokicki pierwszy opublikował opis deficytu NAXE. Dotyczył on dziecka leczonego w CZD. Przebieg choroby miał postać gwałtownie ujawniającej się w czasie infekcji, podostrej encefalopatii u dziecka dotychczas zdrowego. Objawy neurologiczne obejmowały zahamowanie rozwoju, szybko postępującą tetraparezę, ataksję, oczopląs a w 3. przypadkach niewydolność oddechową. U 4 dzieci, 3 tygodnie po ujawnieniu się choroby rozwinęły się rozległe pęcherzowe zmiany skórne z utratą naskórka i nadżerkami. Przebieg choroby miał charakter

postępujący, z okresowym nasilaniem się objawów i prowadził do śmierci. Średni czas przeżycia chorych od momentu ujawnienia się choroby wynosił 6,3 miesiące (od 1 do 20 miesięcy). Zgon następował w czasie nasilonej encefalopatii z niewydolnością oddechową.

MRI mózgu ujawniło w 4. przypadkach obrzęk mózgu, w 3. cechy mielopatii (rdzeń kręgowy nie był oceniany radiologicznie) w 2. zmiany w istocie białej i konarach mózdzku. Badania biochemiczne z krwi i moczu nie wykazały nieprawidłowości, ale stężenie kwasu mlekowego we wszystkich przypadkach było powyżej 2,2 mmol/L. Chory z CZD miał przebieg ostry – od chwili ujawnienia się objawów do zgonu upłynął 1 miesiąc. Rozpoznanie było postawione na podstawie WES – chory był złożoną heterozygotą c.[653A>T];[743delC]. W chwili stwierdzenia zmian w *NAXE* ich patogenny charakter nie był jasny. Założona przyżyciowo hodowla fibroblastów posłużyła do oceny stężenia epimerów NADP/NADPH, która wykazała znaczne zwiększenie ich stężenia w stosunku do fibroblastów kontrolnych, co pozwoliło wykazać związek mutacji w *NAXE* i objawów.

Praca 6

Alston CL, Compton AG, Formosa LE, i wsp. 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. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.05.02

Prezentowana praca jest przykładem międzynarodowej współpracy w zakresie identyfikacji nowych, ultrazadkich chorób. Klinicznie deficyt kompleksu I prezentuje cały wachlarz objawów zarówno neurologicznych, jak i trzewnych, z dominacją tych pierwszych. Najcięższą postacią jest zespół Leigha. Diagnostyka opiera się na badaniach genetycznych, a w przypadku braku stwierdzenia zmian w genach odpowiedzialnych za kodowanie podjednostek kompleksu czy czynników składania wykonywana jest ocena aktywności kompleksów łańcucha oddechowego w mięśniach lub fibroblastach. Autorzy opisują dziewczynkę, która w wieku 2 miesięcy została hospitalizowana z powodu niedostatecznych przyrostów masy ciała i uporczywych wymiotów. W czasie hospitalizacji przeżyła epizod zatrzymania akcji serca, który przypisano refluksowi żołądkowo-przełykowemu. Dodatkowo stwierdzono kardiomiopatię przerostową i przewlekłą chorobę nerek z kwasicą metaboliczną (pH 7,21, HCO_3^- 13,5 mmol/L). Badania biochemiczne potwierdzały chorobę mitochondrialną o typie deficytu kompleksu I. Wykonane badanie WES nie ujawniło zmian w znanych genach odpowiedzialnych za budowę białka. Dziewczynka była homozygotą mutacji c.[635G>T];[635G>T], p.[Gly212Val];[Gly212Val] w genie *TMEM126B*. Współpraca z innymi ośrodkami pozwoliła zebrać grupę 4. chorych z mutacjami w *TMEM126B*: oprócz pacjenta z CZD 1. dziecko było homozygotą c.635G>T, pozostałe były heterozygotami c.[635G>T];c.[401delA]. Obrazem klinicznym u wszystkich dzieci była nietolerancja wysiłku bez osłabienia siły mięśniowej, prawidłowym CK i

masywną hiper mleczanemią w czasie wysiłku w 1. przypadku. Przebieg choroby w 3. przypadkach był stacjonarny, bez pogorszenia. U 2. chorych zajęcie mięśni doprowadziło do konieczności poruszania się przy użyciu wózka inwalidzkiego. Nie obserwowano objawów neurologicznych. Początek objawów obserwowano od 8 do 15 roku życia. W omawianej grupie Polski pacjent wyraźnie wyróżniał się innym spektrum objawów, zwłaszcza porównując do drugiego pacjenta z takim samym genotypem. Analiza funkcjonalna w fibroblastach wykazała niedobór w pełni złożonego kompleksu I a podwójne barwienie immunofluorescencyjne, obniżenie sygnału białka TMEM126B bezpośrednio u 3. chorych, szczególnie u chorego z Polski, co koresponduje z nasiloną ciężkością przebiegu. Ostatecznym potwierdzeniem patofizjologicznego związku wykrytych zmian genetycznych z objawami klinicznymi były badania przywracające prawidłową ekspresję kompleksu I w hodowli fibroblastów metodami retrowirusowego i lentiwirusowego transferu genów.

Praca 7

Hayhurst H, de Coo IFM, Piekutowska-Abramczuk D, i wsp. Leigh syndrome caused by mutations in MTFMT is associated with a better prognosis.

Ann Clin Transl Neurol. 2019 Feb 17;6(3):515-524. doi: 10.1002/acn3.72

Zespół Leigha jest jedną z najcięższych postaci klinicznych chorób mitochondrialnych z postępującą encefalopatią od wczesnego okresu niemowlęcego i szczytem śmiertelności w 2. roku życia. Opisano około 100 genów jądrowych i mitochondrialnych, których mutacje są przyczyną zespołu Leigha. W Polsce dominują postaci związane z mutacjami w genach *SURF1* i *SCO2*.

Analizowano 38. pacjentów z zespołem Leigha w średnim wieku 14 miesięcy (od noworodka do 17 roku życia). Pierwsze objawy to zahamowanie rozwoju, hipotonia mięśniowa, u starszych pacjentów zaburzenia chodu i nietolerancja wysiłku. Z czasem zaburzenia motoryki był obserwowane u 95% pacjentów. Pozostałe rozwijające się objawy to porażenie gałkoruchowe, oczopląs, zespół parkinsonowski i padaczka. Zwiększone stężenie kwasu mlekowego we krwi występowało u 83% chorych (zakres 2,7 – 14,3 mmol/L) i 93% w CSF (3,3-7,8 mmol/L). U 18% pacjentów rozwinęła się kardiomiopatia przerostowa. 22. chorych (59%) przeżyło zaostrzenie choroby, najczęściej w przebiegu infekcji dróg oddechowych wymagających hospitalizacji, z czego 2. w warunkach oddziału intensywnej opieki. Bezpośrednie przyczyny hospitalizacji to zaburzenia oddychania, nasilenie zaburzeń ruchowych, drgawki i odwodnienie. Neuroobrazowanie MRI u 12/ 33 było typowe dla zespołu Leigha, zmiany w istocie białej obecne były u 19 chorych u 6 pacjentów poza zmianami w istocie białej nie stwierdzono zmian w jądrach podstawy, pomimo przebiegu klinicznego zespołu Leigha. W badaniach aktywności enzymatycznej łańcucha oddechowego (28. pacjentów) u wszystkich była obniżona aktywność kompleksu I. Z 38. pacjentów, 30. było złożonymi heterozygotami, a 8. homozygotami.

Czynnikiem ryzyka niekorzystnego przebiegu choroby było przebycie zaostrzeń choroby z koniecznością hospitalizacji. Chorzy z zespołem Leigha z deficytem MTFMT mają dłuższy okres przeżycia w porównaniu do generalnej populacji zespołu raportowanego. Dotychczas z 29% chorych osiagającymi wiek dorosły, 18 nie miało zmian w neuroobrazowaniu MRI charakterystycznych dla zespołu, które są kryterium klinicznym diagnozy. Ich brak może sprawiać trudności diagnostyczne.

Praca 8

Pronicka E, Piekutowska-Abramczuk D, Ciara E, i wsp. 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

Po wprowadzeniu do diagnostyki chorób metabolicznych nowych metod genetycznych nastąpił znaczny postęp w ich rozpoznawaniu. Praca powstała w ramach grantów i projektu Strukturalnego Funduszu UE POIG.02.01.00-14-059/09) W pracy dokonano oceny przydatności WES w diagnostyce chorób mitochondrialnych. Dotychczasowa praktyka kliniczna preferowała panel NGS jako narzędzie z wyboru w diagnostyce mitochondrialnej. Kwalifikacja do WES była poprzedzona drobiazgową analizą kliniczną 113. chorych, opartą na skali MDC (Mitochondrial Disease Criteria). Patogenne mutacje zostały znalezione u 67. chorych (59,3%) Zidentyfikowano 99 mutacji w 49 genach związanych z chorobami mitochondrialnymi. W grupie niemowlęcej odsetek wyników identyfikujących chorobę wyniósł 63,8%. Nowo opisane mutacje stanowiły 50,5% wszystkich mutacji zidentyfikowanych. Większość genów była niedostępna w komercyjnie dostępnych panelach NGS. Zidentyfikowano również zmiany w 18 genach niezwiązanych z chorobami mitochondrialnymi. Pacjenci pochodzili z grupy o małym prawdopodobieństwie choroby mitochondrialnej. Odsetek pozytywnych wyników WES był znacząco większy u pacjentów z wysokim prawdopodobieństwem choroby w skali MDC – 90%, w stosunku do 36% wyników pozytywnych u chorych z niskim prawdopodobieństwem. Praca wyraźnie wskazywała na WES jako badanie z wyboru w przypadku diagnostyki chorób mitochondrialnych w porównaniu do panelu NGS, szczególnie przy wczesnym, niemowlęcym początku choroby. W wynikach oprócz dotychczas znanych zmian w *SURF1* i *SCO2* wykryto powtarzalne warianty w *FBLX4*, *ACAD9* i *CLPB*, co jest ważne w aspekcie diagnostyki chorób mitochondrialnych w populacji polskiej.

Podsumowanie głównego osiągnięcia naukowego w kontekście sformułowanych na początku celów badań.

Encefalopatia jest częstą manifestacją kliniczną wrodzonych chorób metabolicznych. Podstawą diagnozy jest analiza obrazu klinicznego oraz wyników badań biochemicznych (w tym badań enzymatycznych). W obecnych realiach rozpoznanie schorzenia najczęściej jest poprzedzone

badaniami genetycznymi. Pomimo postępu w diagnostyce genetycznej, metody biochemiczne nie straciły na swej aktualności. W przytoczonej pracy (praca nr 8) identyfikującej nową chorobę, deficyt NAXE, analiza aktywności kompleksów łańcucha oddechowego i badania histochemiczne pozwoliły na powiązanie znalezionych metodą WES zmian w NAXE z obrazem klinicznym. Było to możliwe dzięki współpracy wielośrodkowej. W przypadku chorób ultrarzadkich obserwacje pojedynczych pacjentów mają znaczącą wartość poznawczą. Autorzy podkreślają zasadność wyboru WES w diagnostyce encefalopatii metabolicznych. Wybór NGS wymaga dokładnej identyfikacji potencjalnych przyczyn i jest jak najbardziej racjonalny przy stwierdzeniu klasycznych przebiegów encefalopatii metabolicznych. Razem ze znajomością ewentualnych swoistych cech danej populacji, np. w Polsce w zespole Leigha dominują zmiany c.845_846delCT w *SURF1* i g.1541G>A w *SCO2* w układzie homozygotycznym. W pracy podsumowującej doświadczenia zespołu kliniki metabolicznej CZD w rozpoznawaniu chorób mitochondrialnych, jako znaczącej części encefalopatii metabolicznych wskazano na wartość WES w diagnostyce choroby. Badacze twierdzą, że badanie to winno być poprzedzone drobiazgową analizą kliniczną, która istotnie zwiększa skuteczność diagnostyczną tej metody. W analizie klinicznej oparto się na MDC (Mitochondrial Disease Criteria). Wartością badania jest uzyskanie znaczącego odsetka rozpoznań w grupie niemowlęcej (63,8%). Według literatury światowej, odsetek chorób mitochondrialnych dotyczących populacji niemowląt poniżej 3. miesiąca życia wynosi 30%, co nie znajdowało potwierdzenia wśród chorych z chorobami mitochondrialnymi dotychczas zdiagnozowanymi w CZD. Wskazuje to na znaczną niedorozpoznawalność tych chorób w grupie niemowląt. Pułapką w przypadku chorób ultrarzadkich jest skupienie się na przebiegu choroby, i błędnym wyborem narzędzi diagnostycznych. Dzięki prezentowanej pracy poszerzył się wachlarz obrazów klinicznych związanych z deficytem kompleksu I. W przypadku badań biochemicznych, z definicji posiadających większą swoistość co do identyfikacji defektu metabolicznego (lub grupy defektów), należy zachować również ostrożność w interpretacji wyników. Wzmożone wydalenie 3MGA w ostrej encefalopatii hiperamonemicznej w opisywanej grupie chorych wskazywał pierwotnie na choroby mitochondrialne, jednak ostateczną diagnozą był deficyt syntazy karbamoilofosforanu typu 1, zaburzenie cyklu mocznikowego. W przypadku hiperamonemii istnieją znaczące szanse wyleczenia, jednak w przypadku mitochondrialnego tła encefalopatii będzie to terapia uporczywa. Defekty cyklu mocznikowego razem z acyduriami organicznymi stanowią częstą przyczynę ostrych encefalopatii metabolicznych, jak np. choroby mitochondrialne. Problemem, z jakim stykają się lekarze pierwszego kontaktu, jest konieczność podejmowania natychmiastowych decyzji terapeutycznych, mimo posiadania ograniczonych informacji i braku dostępu do wysokospecjalistycznych badań. Praca w warunkach wysokospecjalistycznego oddziału pediatrii metabolicznej niesie ze sobą ułatwienia w postaci zarówno zaplecza diagnostycznego, terapeutycznego, oraz dużego doświadczenia klinicznego.

W ostrych encefalopatiach lekarze pierwszego kontaktu muszą się opierać głównie na danych z wywiadu, badaniu przedmiotowym i ograniczonych badaniach podstawowych. W pracy poglądowej autor podsumował objawy kliniczne, zmiany w neuroobrazowaniu MRI i nieprawidłowościach w badaniach podstawowych, które z dużym prawdopodobieństwem wskazują na ostrą encefalopatię. Autor uwypuklił różnice w przebiegu ostrej encefalopatii metabolicznej zależnie od deficytów wytwarzania energii a zespołem zatrucia, jako metabolicznego tła choroby. W tym drugim przypadku wdrożone wczesnego leczenia przed potwierdzeniem diagnozy, decyduje o rokowaniu.

W ogromnej większości encefalopatii w przebiegu chorób mitochondrialnych nie ma ustalonego leczenia, jednak w przypadku biotyno-tiamino-zależnej choroby zwojów podstawy (BTBGD) wczesne wprowadzenie leczenia powszechnie dostępnymi lekami (tiamina i biotyna) znacząco poprawia rokowanie co do przeżycia i rozwoju chorych. W prezentowanej pracy leczenie takie było wprowadzone jeszcze przed potwierdzeniem diagnozy, wyłącznie w oparciu obraz kliniczny poparty podstawowymi badaniami dodatkowymi i analizą obrazu MRI mózgu. Jest to o tyle ważne, że czas oczekiwania na wyniki szerokokrzepustowych badań klinicznych jest zbyt długi, by pozwolić sobie na zwłokę w leczeniu do chwili potwierdzenia diagnozy. W nowo zidentyfikowanym deficycie NAXE istnieją przesłanki, że wczesne wdrożone leczenie niacyną (witamina B3), prekursora dinukleotydu adeninowego, może mieć korzystny wpływ na przebieg kliniczny. Niezależnie od przyczyny encefalopatii mitochondrialnej, wprowadzenie diety ketogennej ma korzystny wpływ na przebieg choroby, nie tylko w zakresie nasilenia padaczki.

Autor w 11 wnioskach podsumowuje wyniki badań, wskazując na korzyści kliniczne oraz możliwość terapii chorób, których wcześniejsze ujawnienie nie było możliwe.

Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

Prace badawcze dotyczą chorób mitochondrialnych, encefalopatii metabolicznych oraz pediatrii metabolicznej a także wrodzonych zaburzeń glikozylacji białek (congenital disorders of glycosylation). Dorobek autora obejmuje także prace badawcze w hepatologii oraz związane z przemianami glikogenu i patofizjologią neutropenii

Prowadzenie badań było możliwe dzięki nawiązaniu współpracy z wieloma jednostkami naukowo-badawczymi z całego świata a szczególnie z ośrodkami Niemieckimi, Austriackimi oraz Polskimi

(zakład Genetyki Medycznej, WUM, Zakład Neurotoksykologii, Instytut PAN, Warszawa, Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży, IPiN, Warszawa oraz jednostkami „Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” .

Dr Rokicki uczestniczył wielokrotnie w programach międzynarodowych w których zajmował się badaniami chorych z deficytem MTHFR. Był współautorem pracy opisującej obraz kliniczny 3. chorych z deficytem proilosyntetazy-tRNA (PARS2). Liczne prace dotyczą zaburzeń cyklu mocznikowego. Wobec trudności w kwalifikacji chorych z defektem UCD do transplantacji wątroby, na podstawie rutynowych markerów biochemicznych i niewyrównania metabolicznego, podjął współpracę z Zakładem Neurotoksykologii Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. Mirosława Mossakowskiego Polskiej Akademii Nauk. Wynikiem współpracy w ramach grantu IPCZD S174/2018 była praca, w której opisał korelację stężenia białka S100B jako predyktora dysfunkcji neurologicznej, z nasileniem hiperamonemii (Czarnecka AM i wsp.) Coraz częściej stosowaną we wrodzonych chorobach metabolicznych opcją terapeutyczną jest przeszczepienie wątroby. Autor skupił się na efektach leczenia przeszczepieniem wątroby w zaburzeniach cyklu mocznikowego (*urea cycle disorders*, UCD). W oparciu o badania chorych z zespołami CDG rozpoznanymi w CZD zostały opublikowane prace opisujące objawy perinatologiczne. Autor opisał też nowe warianty patogenne w defektach kotwic fosatydyl-glikozylo-inozytolowych (GPI): PGAP2 (c.2T>G i c.221G>A) i PIGN (c.790G>A i c.932T>G). Kolejnymi pracami były prace badawcze związane z zaburzeniami przemian glikogenu. W oddziale metabolicznym, problem ten stanowił naturalny przedmiot zainteresowania. Podstawą leczenia glikogenoz jest leczenie żywieniowe. Jego długotrwałe efekty dr Rokicki opublikował w pracy podsumowującej 20-letnie obserwacje 30. dorosłych chorych z glikogenozami wątrobowym. Najcięższym powikłaniem stosowanej diety w analizowanej grupie było nieswoiste zapalenie jelit (IBD) obserwowane u 2. pacjentów z GSD1b. To powikłanie nie jest zależne od leczenia żywieniowego, a wynika z neutropenii w przebiegu GSD1b. Wyniki opublikował w *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. Neutropenia była obecna u 9/13 chorych, 6/12 chorych cierpiało na przewlekłą biegunkę – u tych chorych kolonoskopia potwierdziła IBD. Kolejnym zainteresowaniem była praca obejmująca patofizjologię neutropenii w GSD1b. Za ich defekt była odpowiedzialna kumulacja w neutrofilach toksycznych ilości 1,5-anhydroglucitolu (1,5AG). Poprawę stanu klinicznego obserwował po podawaniu Empagliflozyny { EG}, blokującej transporter glukozy SGLT2. EG zmniejsza stężenie 1,5AG. Lek ten jest stosowany u chorych z cukrzycą typu 2, również jest skuteczny w leczeniu neutropenii. Zaproponowano i zaplanowano badanie kliniczne „Ocena skuteczności i bezpieczeństwa empagliflozyny w leczeniu neutropenii u pacjentów z glikogenozą 1b”, które wygrało konkurs na badanie kliniczne Agencji Badań Klinicznych (badanie 2020/ABM/01/00047). Celem planowanego przez nas badania jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia neutropenii u pacjentów z glikogenozą 1b inhibitorem SGLT2 - empagliflozyną (preparat: Jardiance®). Badanie jest w trakcie trwania, ale wstępne dane wykazały bezpieczeństwo leczenia neutropenii EG. Badania funkcjonalne neutrofilów wykazały u chorych leczonych empagliflozyną zahamowanie wzmożonej apoptozy, przywrócenie prawidłowej fagocytozy i odpowiedzi chemotaktycznej, normalizację wybuchu

tlenowego i stabilizację komórkowych i osoczowych defensyn i laktotransferyny, co było przedmiotem oddzielnej publikacji. Badania wykonano we współpracy z Uniwersytetem Medycznym w Łodzi i Uniwersytetem Jagiellońskim w Krakowie.

Razem z Oddziałem Chorób Metabolicznych Uniwersytetu w Groningen (grant MD-PhD 16-24) i Connecticut Children's Medical Center w Hartford, Connecticut (Glycogen Storage Disease Program) dr Rokicki opublikował wyniki leczenia dietetycznego GSDIV. Konsekwentne stosowanie diety minimalizującej hipo-, hiperglikemię i hiperketozę u 15. chorych z GSD4 pozwoliło zmniejszyć kumulację glikogenu w wątrobie, opóźnić wiek przeszczepienia wątroby, zwiększyć wzrost chorego i zmniejszyć hiperaminotransferazemię. Analiza kliniczna polskich pacjentów z GSDIV była opublikowana w 2018 roku. Autor opisał 3. chorych z różną prezentacją: wczesną postać z hepatosplenomegalią i zajęciem układu nerwowego, postać dziecięcą z hepatopatią i postać późną o prezentacji. Na podstawie obrazu klinicznego i objawów biochemicznych rozpoznał w 2015 roku GSD0 – ultraradką glikogenozę spowodowaną deficytem syntazy glikogenu (20. chorych na świecie), co potwierdziło znalezienie w GYS2 mutacji NM_021957.3:p.Phe574Leu/c.1720T > C in ex. 14. Rozpoznanie było tematem pracy kazuistycznej. Z racji częstej manifestacji wątrobowej IEM dr Rokicki interesuje się także problematyką uszkodzeń tego narządu w przebiegu IEM, a szczególnie ostrą niewydolnością wątroby i efektami jej przeszczepiania w chorobach metabolicznych. W IPCZD zespół metaboliczny współpracuje ściśle w tym zakresie z Klinikami Chirurgii Dziecięcej i Transplantacji Narządów oraz Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii.

W ramach pracy klinicznej dr Rokicki jako drugi na świecie, potwierdził molekularny deficyt kinazy fosfoenolopirogronianu (PEPCK) – homozygota c.2809C > G, co było przedmiotem publikacji.

Dr Rokicki jest promotorem pomocniczym 2 zakończonych doktoratów oraz 2 w toku

Bierze udział w projektach badawczych krajowych i międzynarodowych

- Przedstawiciel sieci MetabERN, European Reference Network for Rare Hereditary Metabolic Disorders (<https://metab.ern-net.eu/>). Project ID No 739543.
- Wykonawca projektu NL67721.018.19: ZOEMBA (ZOektocht naar Erfelijke MetaBole Aandoeningen – Poszukiwanie wrodzonych chorób metabolicznych), Uniwersytet Amsterdam, Holandia
- Wykonawca projektów German Network for Mitochondrial Disorders (mitoNET), “Diagnosing pediatric mitochondrial disease by exome sequencing: lessons from 2,000 suspected cases”, nr 01GM1906A i 01GM1113A-E

Jest kierownikiem grantu wewnętrznego IPCZD: Opracowanie metody ustalania nosicielstwa deficytu ornitotranskarbamylazy/hiperamonemia typu I, Niekomercyjne badanie kliniczne „Ocena bezpieczeństwa i 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 typu I i III związanymi z nosicielstwem innych wariantów GBA, na podstawie obrazu klinicznego i analiz multiomicznych”, 2021/ABM/02/00014. (projekt badania wygrał konkurs Agencji Badań Medycznych w roku 2021).

Był organizatorem sympozjum o zasięgu międzynarodowym “Clinical and biochemical aspects of primary and secondary hyperammonemic disorders”, 03.06.2021., IPCZD, Warszawa

Jest członkiem Rady Naukowej Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” Rady Ordynatorów Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”. P.O. Kierownika Kliniki pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”

Jest zastępcą Kierownika Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych

Jest autorem rozdziałów w książkach medycznych oraz kierownikiem i wykładowcą na cyklicznych kursach CMKP.

Odbył 2 staże w instytutach naukowych; W CZD w Pracowni Wad metabolicznych oraz w USA w The John Hopkins Hospital w Baltimore.

Osiągnięcia dydaktyczne i w zakresie popularyzacji nauki

Pomysłodawca, kierownik i coroczny wykładowca Szkoły Neurometabolicznej (13 edycji do roku 2024)

Oceniając dorobek naukowy stwierdzam, że dr Rokicki z niezmierną wytrwałością podejmuje się szeroko zakrojonych badań metabolicznych i genetycznych, których wyniki dla wielu dzieci stały się szansą na przeżycie. Dzięki własnemu wieloletniemu doświadczeniu i szerokiej współpracy międzynarodowej dr Rokicki opracował metody diagnostyki i leczenia wielu nowych jednostek chorobowych. Zabiega o wprowadzenia badań przesiewowych, z możliwością ich wykonania w pierwszych godzinach życia a nawet w łonie matki. Uzasadniając, podaje, że opóźnienie rozpoznania w wielu przypadkach może skutkować nieodwracalnymi powikłaniami a nawet zgonem dziecka. Doktor Rokicki podejmuje się eksperymentalnego leczenia, które wielokrotnie okazuje się skuteczne. Wynikami swoich osiągnięć dzieli się na licznych kursach, wykładach i sympozjach z lekarzami, pielęgniarkami oraz pracownikami laboratorium. Jest autorem wielu publikacji w podręcznikach medycznych. Jest aktywny w środowisku pracy. W CZD pracuje od ukończenia studiów.

Rozpoznanie choroby ultraradkiej wymaga cierpliwości, wytrwałości oraz ogromnego doświadczenia. Oceniając dorobek, zaangażowanie i ogromną wiedzę kliniczną a szczególnie genetyczną i metaboliczną, wnoszę do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu „Pomnik –Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie prośbę o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego dr n. med. Dariusza Rokickiego w celu nadania tytułu dr hab. n. medycznych .

Stwierdzam, że osiągnięcia naukowe w pełni odpowiadają wymaganiom określonym w art. 219 ust 1.pkt 2 i 3 ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce.

Z wyrazami szacunku Prof. dr hab. med. Anna Noczyńska

Noczyńska Anna