

Lublin 23.05.2025

Prof. dr hab. Iwona Beń-Skowronek
Klinika Endokrynologii
i Diabetologii Dziecięcej
z Pracownią Endokrynologiczno-Metaboliczną
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
powołana do Komisji Habilitacyjnej przez Radę Doskonałości Naukowej
i Radę Naukową Instytutu Pomnik Zdrowia Dziecka w Warszawie

Recenzja osiągnięcia naukowego:

Wybrane encefalopatie metaboliczne u dzieci

Dr n. med. Dariusz Rokicki

Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”

1/ Dane biograficzne doktora n. medycznych Dariusza Rokickiego

Dr n. med. Dariusz Rokicki pracuje od 1990 roku w Instytucie „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie, przeszedł kolejne stopnie rozwoju zawodowego, od 2014 do 2016 roku pełnił funkcję Kierownika Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych, a następnie zastępcy Kierownika Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych Kierownika Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych oraz od 2021 r.p.o., a dodatkowo od 2021 roku pełni funkcję Kierownika Poradni Chorób Metabolicznych. Od 2016 roku jest też zatrudniony w Uniwersytecie Warmińsko-Mazurskim w Olsztynie.

Habilitant uzyskał: w 2000 roku stopień doktora nauk medycznych w Instytucie „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie; tytuł rozprawy doktorskiej *„Przydatność testu z allopurinolem w diagnostyce nosicielstwa pierwotnej hiperamonemii typu II (deficyt transkarbamoilazy ornitynowej)”*

Ponadto jest specjalistą w dziedzinie pediatrii, neurologii dziecięcej i pediatrii metabolicznej.

Ocena osiągnięcia naukowego

Osiągnięcie naukowe: *„Wybrane encefalopatie metaboliczne u dzieci”* zgłoszone do postępowania habilitacyjnego stanowi cykl ośmiu publikacji naukowych spójnych tematycznie o łącznym IF **37,404**, w tym 5 prac oryginalnych, 1 praca kazuistyczna i 2 prace poglądowe. W 2 pracach habilitant jest pierwszym autorem, w pozostałych ma znaczący udział jako współautor.

Inspiracją pracy: Rokicki D, Pajdowska M, Trubicka J, Thong MK, Ciara E, Piekutowska-Abramczuk D, Pronicki M, Sikora R, Haidar R, Oltarzewski M, Jabłońska E, Muthukumarasamy P, Sthaneswar P, Gan CS, Krajewska-Walasek M, Carrozzo R, Verrigni D, Semeraro M, Rizzo C, Taurisano R, Alhaddad B, Kovacs-Nagy R, Haack TB, Dionisi-Vici C, Pronicka E, Wortmann SB. *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* była diagnostyka rodziny obciążonej zgonem dzieci w pierwszych dobach życia w przebiegu encefalopatii z obrzękiem mózgu. Przesłane do Kliniki Chorób Metabolicznych IPCZD próbki moczu na badanie GCMS wykazały znaczne wydalanie kwasu 3-metyloglutakonowego (3MGA) w zakresach obserwowanych w chorobach mitochondrialnych. Wykonane badanie genetyczne WES pozwoliło

ostatecznie rozpoznać defekt cyklu mocznikowego – deficyt syntazy karbamoilfosforanu typu 1 (CPS1). Dotychczas 3MGA nie był raportowany jako potencjalny metabolit występujący w deficycie CPS1. Aktywna współpraca z dr Saskią Wortmann i innymi ośrodkami na świecie pozwoliła zebrać doświadczenia 8. ośrodków, które zdiagnozowały 11 pacjentów z deficytem CPS1 (częstość występowania 1/526 000-1 300,000 urodzeń), gdzie obserwowano acydurię 3 MGA. Zebrane dane pozwoliły na konkluzję, że acyduria 3MGA jest nowym markerem biochemicznym, który, występując razem z hiperamonemią, nakazuje diagnostykę deficytu CPS1. Jest to o tyle ważne, iż w przypadku podejmowania decyzji terapeutycznych w ostrej encefalopatii deficyt CPS1 w przypadku wczesnego wdrożenia postępowania jest uleczalny, w przeciwieństwie do gwałtownej prezentacji chorób mitochondrialnych. Po publikacji w obserwowanej rodzinie w kolejnej ciąży prenatalnie zdiagnozowano deficyt CPS1. Wdrożone postępowanie w pierwszej dobie życia pozwoliło nie dopuścić do wystąpienia hiperamonemii i umożliwiło prawidłowy rozwój dziecka w pierwszych miesiącach życia, do chwili przeszczepienia wątroby. Pacjent pozostaje pod opieką poradni transplantologicznej i pod obserwacją poradni metabolicznej. Praca ta świadczy o dociekliwości naukowej habilitanta, umiejętności współpracy z ośrodkami zagranicznymi i wykorzystania badań biochemicznych i genetycznych do praktycznego skutecznego leczenia.

W pracy poglądowej : *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* habilitant skupił się na problematyce wczesnej diagnostyki encefalopatii metabolicznych z perspektywy pediatrów lub neurologów pracujących w szpitalach bez wsparcia specjalistów pediatrii metabolicznej i zaplecza laboratoryjnego, wyspecjalizowanego w diagnostyce IEM. Obraz kliniczny encefalopatii metabolicznych jest, przynajmniej w początkowej fazie choroby, wysoce nieswoisty. Badania skriningu metabolicznego mogą potwierdzić rozpoznanie wrodzonej choroby metabolicznej w przeciągu 4-6 godzin od ich zlecenia lub w przeciągu minimum 24 godzin, w przypadku konieczności ich wysyłki poza ośrodek leczący. W tej sytuacji elementarnego znaczenia dla wnioskowania 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%). Precyzyjna diagnoza umożliwia celowane leczenie w przypadku większości encefalopatii o typie zatrucia. W przypadku chorób mitochondrialnych może być jednak podstawą decyzji o zaniechaniu dalszego leczenia (uporczywa terapia), co jednak wymaga wnikliwej analizy w każdym przypadku encefalopatii metabolicznej. W każdym przypadku należy się liczyć z niekorzystnym rokowniczo przebiegiem i zabezpieczyć do dalszych analiz DNA i, jeśli to możliwe, wykonać biopsję skóry na hodowlę fibroblastów. Ta cenna praca ułatwia postępowanie lekarskie u pacjentów w oczekiwaniu na wyniki badań przesiewowych dotyczących chorób metabolicznych.

Biotyno-tiamino-zależna choroba zwojów podstawy (*biotin–thiamine–responsive basal ganglia disease, BTBGD*) opisana w pracy *Wesół-Kucharska D, Greczan M, Kaczor M, Pajdowska M, Piekutowska-Abramczuk D, Ciara E, Halat-Wolska P, Kowalski P, Jurkiewicz E, Rokicki D. 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.jymgmr.2021.100801* jest dziedziczącą się autosomalnie recesywnie chorobą neurometaboliczną, związaną z mutacjami w genie *SLC19A3* (OMIM 606152) kodującymi transporter tiaminy typ 2 (hThTr2). Częstość występowania choroby wynosi 1 na 215 000 do 1 000 000 urodzeń. Zależnie od wieku wystąpienia w BTBGD obserwowane są trzy postacie kliniczne:

1. Zespół Leigha, postać wczesna
2. Postać dziecięca (klasyczna BTBGD)
3. Encefalopatia Wernickego występująca u dorosłych

Leczenie BTBGD dużymi dawkami tiaminy i biotyny wykazało skuteczność w leczeniu podostrej encefalopatii, w 2 przypadkach z cofnięciem się uszkodzeń układu nerwowego. Skuteczność leczenia wydaje się być związana ze wczesnym wdrożeniem leczenia i nasileniem zmian w momencie jego rozpoczęcia. Habilitant na podstawie opisu 3 pacjentów i analizy piśmiennictwa wskazał możliwość wczesnej diagnostyki i leczenia pozwalającego uniknąć ciężkich objawów neurologicznych.

W pracy *Wesół-Kucharska D, Greczan M, Kaczor M, Ehmke Vel Emczyńska-Seliga E, Hajdacka M, Czekuć-Kryśkiewicz E, Piekutowska-Abramczuk D, Halat-Wolska P, Ciara E, Jaworski M, Jezela-Stanek A, Rokicki D. Efficacy and Safety of Ketogenic Diet Treatment in Pediatric Patients with Mitochondrial Disease.*

Nutrients. 2024 Mar 13; 16(6):812. habilitant i współautorzy postawili za cel ocenę wpływu leczenia dietą ketogenną chorych na chorobę mitochondrialną. Rozszerzenie grup leczonych chorych wykazało również korzystny wpływ na przebieg padaczki (zmniejszenie lub ustąpienie napadów) w innych grupach chorób mitochondrialnych. Wnioski wskazywały, że dieta ketogenna jest bezpieczną opcją terapeutyczną. Poprawiała stan ogólny chorych, szczególnie tych z aktywną padaczką. FGF21 nie wykazało swojej przydatności w monitorowaniu efektywności leczenia DK chorób mitochondrialnych.

Praca 5 Kremer LS, Danhauser K, Herebian D, Petkovic Ramadza D, Piekutowska-Abramczuk D, Seibt A, Müller-Felber W, Haack TB, Ploski R, Lohmeier K, Schneider D, Klee D, Rokicki D, Mayatepek E, Strom TM, Meitinger T, Klopstock T, Pronicka E, Mayr JA, Baric I, Distelmaier F, Prokisch H. *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 jest to wieloosrodkowa, międzynarodowa publikacja, w której uczestniczył habilitant. Był to pierwszy opublikowany opis deficytu NAXE. Przebieg choroby miał postać gwałtownie ujawniającej się w czasie infekcji, podostrej encefalopatii u dziecka dotychczas zdrowego.

Alston CL, Compton AG, Formosa LE, Strecker V, Oláhová M, Haack TB, Smet J, Stouffs K, Diakumis P, Ciara E, Cassiman D, Romain N, Yarham JW, He L, De Paepe B, Vanlander AV, Seneca S, Feichtinger RG, Ploski R, Rokicki D, Pronicka E, Haller RG, Van Hove JL, Bahlo M, Mayr JA, Van Coster R, Prokisch H, Wittig I, Ryan MT, Thorburn DR, Taylor RW. *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 publikacja jest przykładem międzynarodowej współpracy w zakresie identyfikacji nowych, ultrazadkich chorób. Powstała przy współpracy Kliniki Chorób Metabolicznych IPCZD w ramach grantu IPCZD S136/13 z Wellcome Trust Centre for Mitochondrial Research, Institute of Neuroscience, Newcastle University Medical School, Institute of Human Genetics, Technische Universitaet Muenchen, Institute of Human Genetics, Helmholtz Zentrum Muenchen (w ramach programu badawczego German Network for Mitochondrial Disorders) przy wsparciu Komisji Europejskiej w ramach FP7-PEOPLE-ITN MEET Project. Dr n. med. Dariusz Rokicki był odpowiedzialny za opis kliniczny.

W pracy Hayhurst H, de Coo IFM, Piekutowska-Abramczuk D, Alston CL, Sharma S, Thompson K, Rius R, He L, Hopton S, Ploski R, Ciara E, Lake NJ, Compton AG, Delatycki MB, Verrips A, Bonnen PE, Jones SA, Morris AA, Shakespeare D, Christodoulou J, Wesol-Kucharska D, Rokicki D, Smeets HJM, Pronicka E, Thorburn DR, Gorman GS, McFarland R, Taylor RW, Ng YS. *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 habilitant wraz z międzynarodowym zespołem analizował przebieg choroby u 38 pacjentów z zespołem Leigha z deficytu MTFMT. Okres obserwacji analizowanych 38. chorych wynosił 6,8 lat (od 14 miesięcy do 31 lat). 9. z nich zmarło, a średni wiek zgonu wynosił 2,9 lat (od 14 miesięcy do 31 lat). Przyczynami zgonu były drgawki, niewydolność oddechowa i arytmia. Nie udało się ustalić związku przebiegu choroby z genotypem. Czynnikiem ryzyka niekorzystnego przebiegu choroby było przebycie zaostrzeń choroby z koniecznością hospitalizacji.

W ramach grantów, których współwykonawcą był dr n. med. Dariusz Rokicki (granty IPCZD S136/13, S126/12, grant NCR 2012/05/B/NZ2/01627 i projektu Strukturalnego Funduszu UE POIG.02.01.00-14-059/09) została opublikowana praca oceniająca przydatność WES w diagnostyce chorób mitochondrialnych Pronicka E, Piekutowska-Abramczuk D, Ciara E, Trubicka J, Rokicki D, Karkucińska-Więckowska A, Pajdowska M, Jurkiewicz E, Halat P, Kosińska J, Pollak A, Rydzanicz M, Stawinski P, Pronicki M, Krajewska-Walasek M, Ploski R. *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. . 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%): u 6. były to zmiany w mtDNA, u pozostałych w nDNA (9 o dziedziczeniu sprzężonym z chromosomem X, 5 autosomalnie dominującym, 47 autosomalnie recesywnym). 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 uzyskaliśmy

powtarzalne warianty w *FBLX4*, *ACAD9* i *CLPB*, co jest ważne w aspekcie diagnostyki chorób mitochondrialnych w populacji polskiej, oprócz dotychczas znanych zmian w *SURF1* i *SCO2*.

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

W wyniku kreatywnych, wymagających dokładnych analiz, wykonanych we współpracy z różnymi ośrodkami badań habilitant wysnuł następujące wnioski.

1. Wrodzone choroby metaboliczne stanowią istotną epidemiologicznie i klinicznie przyczynę encefalopatii ostrych i przewlekłych.
2. Podstawą diagnostyki encefalopatii mitochondrialnych są badania genetyczne nowej generacji.
3. Badania biochemiczne i enzymatyczne w pediatrii metabolicznej nie straciły na znaczeniu, jednak są obecnie badaniami drugiego rzutu, w przypadkach niejednoznacznych wyników genetycznych potwierdzającymi rozpoznanie lub weryfikującymi nieprawidłowości w nich stwierdzone.
4. W przypadku podejrzenia encefalopatii mitochondrialnej o niejednoznaczny, trudny do zaklasyfikowania obrazie klinicznym należy rozważyć badanie WES zamiast wyboru panelu NGS; takie postępowanie może również prowadzić do identyfikacji nowych chorób lub opisu nowego przebiegu klinicznego znanego defektu.
5. Deficyt epimerazy NAXE jest nowo zidentyfikowanym podłożem molekularnym mitochondrialnej encefalopatii podostrej o swoistym obrazie klinicznym.
6. Przebieg encefalopatii pod postacią zespołu Leigha jest łagodniejszy w przypadku mutacji w *MTFMT* niż zespołów o innej etiologii molekularnej. Obraz MRI mózgu w przypadku deficytu *MTFMT* może nie wykazywać typowych dla większości zespołów Leigha symetrycznych zmian w jądrach podstawy czy pniu mózgu.
7. Deficyt kompleksu I łańcucha oddechowego, pomimo dotychczas wiążanego z nim przebiegu o typie encefalopatii w przypadku deficytu *TMEM126B*, może mieć również postać nieneurologiczną, z dominującym obrazem kardiomiopatii.
8. W przypadku ostrej encefalopatii metabolicznej leczenie należy wdrożyć na etapie podejrzenia choroby powziętego na podstawie postępującego charakteru encefalopatii, stwierdzenia zmian w neuroobrazowaniu o typie leukoencefalopatii nadanamiotowej z symetrycznym zajęciem lub bez jąder podstawy oraz nieprawidłowości w podstawowych badaniach laboratoryjnych: hiperamonemii, wzrostu stężenia kwasu mlekowego, kwasicy metabolicznej i ketozy.
9. W przypadku stwierdzenia acydurii 3-metyloglutakonowej (3MGA) w profilu GCMS moczu należy zawsze rozważyć mitochondrialne tło encefalopatii, jednak acyduria 3MGA może występować także w ostrych encefalopatiach z powodu defektu syntazy karbamoilofosforanu typu I, co obliuguje do postępowania jak w ostrej hiperamonemii o nieznannej przyczynie.
10. W każdym przypadku zajęcia zwojów podstawy o typie martwiczym należy w diagnostyce wziąć pod uwagę biotyno-tiamino-zależną chorobę zwojów podstawy. W przypadku podostrego przebiegu encefalopatii o prawdopodobnej etiologii mitochondrialnej należy przed uzyskaniem diagnozy włączyć leczenie dużymi dawkami tiaminy i kwasu foliowego, co poprawia rokowanie w przypadku późniejszego potwierdzenia tej choroby.
11. Dieta ketotyczna łagodzi objawy encefalopatii mitochondrialnej, szczególnie w zakresie nasilenia napadów padaczkowych, jednak brak jest danych co do ewentualnej dłuższej przeżywalności chorych leczonych tą metodą.

Cykl publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe świadczy o analitycznym i kreatywnym podejściu habilitanta do diagnostyki chorób metabolicznych o charakterze encefalopatii. Co prawda habilitant nie jest pierwszym autorem w 6 z nich ale istotnie przyczynił się do ich powstania inicjując badania wielośrodkowe i aktywnie poszukując pacjentów i nowych metod leczenia. Doktora Dariusza Rokickiego cechuje dociekliwość naukowa, co w zestawieniu z logiczną analizą i umiejętną oceną wyników znacznie poprawiło możliwości lecznicze w encefalopatiach metabolicznych.

Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

Dr n. med. Dariusz Rokicki jest autorem 136 prac poza cyklem habilitacyjnym, w tym 44 prac oryginalnych opublikowanych w polskich i zagranicznych czasopismach o łącznym IF 109,390 oraz 23

prac kazuistycznych (IF 34,237), 60 prac poglądowych (IF 13,937). Łączny IF to 157,384 , indeks Hirscha

16. Jest to ogromny, znaczący dorobek naukowy.

Prace badawcze w zakresie chorób mitochondrialnych

Dr n. med. Dariusz Rokicki zajmował się badaniem czynnika wzrostu fibroblastów 21 (FGF 21) jako markera choroby mitochondrialnej. Jednym z problemów w klinice chorób mitochondrialnych jest brak jednoznacznych markerów biochemicznych pozwalających na wstępną identyfikację, ocenę ciężkości przebiegu w przyszłości oraz ocenę odpowiedzi na ewentualne leczenie, co jest szczególnie istotne w przypadku mutacji w mtDNA. W 2022 roku wraz zespołem kliniki metabolicznej opublikował pracę będącą oceną korelacji stężenia FGF21 w zależności od ciężkości przebiegu i defektu genetycznego (Dorota Wesół-Kucharska i wsp. The fibroblast growth factor 21 concentration in children with mitochondrial disease does not depend on the disease stage, but rather on the disease genotype. *Pediatr Endocrinol Diabetes Met* 2022;28(2):141-151). Nie stwierdzono w niej korelacji między stężeniem FGF21 a ciężkością czy zaawansowaniem choroby, niemniej jednak FGF21 jest biochemicznym markerem, który jest przydatny w analizie klinicznej pacjentów z podejrzeniem choroby mitochondrialnej i podejmowaniu dalszych decyzji diagnostycznych.

Pozostałe prace badawcze w dziedzinie encefalopatii metabolicznych

W 2016 roku habilitant brał udział w międzynarodowym programie pod przewodnictwem Martiny Huemer (University Children's Hospitals Basel and Zurich) w analizie obrazu klinicznego deficytu reduktazy metylenotetrahydrofolianu (MTHFR) u 33. chorych. Deficyt MTHFR jest ultrazadkiem defektem remetylacji, który prowadzi do ciężkiej encefalopatii z hiperhomocysteinemią

W leczeniu stosowano kwas foliowy lub folinowy, kobalaminy oraz betainę w różnych dawkach i kombinacjach, co nie pozwoliło na ustalenie optymalnej terapii. Generalnie w trakcie leczenia uzyskano stabilizację stanu pacjentów w przypadkach wczesnych, z wyjątkiem 6. zmarłych, a w przypadkach o późnym początku poprawę widoczną również w kontrolnym neuroobrazowaniu MRI – ustąpienie zmian w istocie białej.

W 2018 roku dr Dariusz Rokicki był współautorem pracy opisującej obraz kliniczny 3. chorych z deficytem proilosyntetazy-tRNA (PARS2) (Ciara E i wsp. Clinical and molecular characteristics of newly reported mitochondrial disease entity caused by biallelic PARS2 mutations. *J Hum Genet.* 2018 Apr;63(4):473-485.). Kardiomiopatia rozstrzeniowa u 2. chorych i przerostowa u 1. rozwijała się w wieku od 6,5 do 8,5 roku życia, w 2. przypadkach razem z zaostreniem przebiegu, poprzedzającym zgon – oboje w wieku 8,5 roku. Stężenie kwasu mlekowego było zmienne nawet w indywidualnych przypadkach, od 1,6 do 7 mmol/L. Obraz MRI mózgu przedstawiał zanik mózgu w większym stopniu obejmujący płaty czołowe, co na etapie wstępnych badań różnicuje defekt z zespołem Leigha i jest podobny do obrazów występujących w deplecjach mtDNA (zespół Alpersa). Zebranie opisów klinicznych i obrazu MRI jeszcze z 3 prac kazuistycznych pozwoliło habilitantowi na wyodrębnienie deficytu PARS2 jako nowej jednostki chorobowej.

Prace badawcze w dziedzinie pediatrii metabolicznej

Zaburzenia cyklu mocznikowego (UCD) były przedmiotem badań habilitanta w pediatrii metabolicznej i były tematem jego przewodu doktorskiego: dotyczył on analizy przydatności testu z allopurinolem w identyfikacji nosicielstwa deficytu transkarbamoylasy ornitynowej. Przez 34 lata pracy w zespole metabolicznym IPCZD rozpoznano 124. chorych z defektem cyklu mocznikowego. Pod opieką zespołu są również dorośli chorzy – w przypadku jednej z trojga pacjentów z lizynuryczną nietolerancją białka. Habilitant był członkiem zespołu prowadzącego chorą będącą w ciąży i opiekę poporodową matki.. Wynikiem współpracy z prof. Johannes Häberle z Zurychu była publikacja dotycząca 3. pacjentów z deficytem syntazy N-acetyloglutaminianu (NAGS) z mutacjami w rejonie wzmacniacza transkrypcji niewykrytymi w panelu NGS - NC_000017.10:g.42078934C>T (NM_153006.2:c.-3098C>T) (Häberle J. i wsp. Noncoding sequence variants define a novel regulatory element in the first intron of the N-acetylglutamate synthase gene. *Hum Mutat.* 2021 Dec;42(12):1624-1636.).

Habilitant 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 opisano korelację stężenia białka S100B jako predyktora dysfunkcji neurologicznej, z nasileniem hiperamonemii (Czarnecka AM i wsp. S100B Protein but Not 3-Nitrotyrosine Positively Correlates with Plasma Ammonia in Patients with Inherited Hyperammonemias: A New Promising Diagnostic Tool? *J Clin Med.* 2023 Mar 21;12(6):2411.).

Coraz częściej stosowaną we wrodzonych chorobach metabolicznych opcją terapeutyczną jest przeszczepienie wątroby. W jednej z prac habilitant opisał na podstawie obserwacji 12 pacjentów leczenia przeszczepieniem wątroby w zaburzeniach cyklu mocznikowego (*urea cycle disorders*, UCD) (Edyta Szymańska et al. Polish Experience with Liver Transplantation and Post-Transplant Outcomes in Children with Urea Cycle Disorders. *Ann Transplant*. 2017 Sep 15;22:555-562.). U 2. pacjentów nastąpiła nawet poprawa w zakresie komunikacji, ogólnego funkcjonowania i umiejętności pozawerbalnych w odniesieniu do wieku pacjenta. Dowiodłem, że LTx prowadzi do wyrównania metabolicznego, eliminuje ryzyko encefalopatii hiperamonemicznej i stabilizuje stan neurologiczny pacjenta.

Długofalowe efekty leczenia acydurii izowalerianowej (IVA) były przedmiotem pracy habilitanta jako współautora w obserwacji i leczeniu 10 pacjent (Edyta Szymańska i wsp. Long Term Follow-Up of Polish Patients with Isovaleric Aciduria. *Clinical and Molecular Delineation of Isovaleric Aciduria. Diagnostics (Basel)* 2020 Sep 23;10(10):738.). Wczesne rozpoznanie nie zapobiegało przełomom metabolicznym, ale odległe choroby ci prezentowały mniejsze nasilenie dysfunkcji neurologicznych.

Efekty leczenia klasycznych IEM na podstawie długoletnich obserwacji – deficytu biotynidazy i acydurii glutarowej typu 1, były również przedmiotem badań dr Dariusza Rokickiego (Edyta Szymańska i wsp. Outcomes of oral biotin treatment in patients with biotinidase deficiency - Twenty years follow-up. *Mol Genet Metab Rep* 2015 Oct 6;5:33-35.; Pokora P et al. Mild phenotype of glutaric aciduria type 1 in polish patients - novel data from a group of 13 cases. *Metab Brain Dis* 2019 Apr;34(2):641-649.).

Wrodzone zaburzenia glikozylacji białek (*congenital disorders of glycosylation*, CDG) są grupą ponad 200 jednostek chorobowych z deficytem fosfomannomutazy 2 (PMM2-CDG). Na podstawie chorych z zespołami CDG zostały opublikowane z współautorstwem habilitanta prace opisujące objawy perinatologiczne 24. chorych z CDG oraz ponad 20-letnie obserwacje przebiegu klinicznego 32. chorych z zespołami CDG: 12 PMM2-CDG, 3 ALG13-CDG, 3 ALG1-CDG, 1 ALG3-CDG, 3 MPI-CDG, 1 PGM1-CDG, 4 SRD5A3-CDG, 1 DPAGT1-CDG, 3 ATP6AP1-CDG, 1 ATP6V0A2-CDG (*Front Genet*. 2022 Dec 13;13:1019283., *Orphanet J Rare Dis*. 2021 Jan 6;16(1):17.). Opisałmy też nowe warianty patogenne w defektach kotwic fosfatydilo-glikozylo-inozytolowych (GPI): PGAP2 (c.2T>G i c.221G>A) i PIGN (c.790G>A i c.932T>G) (*Eur J Paediatr Neurol*. 2016 May;20(3):462-73.).

Prace badawcze związane z zaburzeniami przemian glikogenu

Z racji znaczącej grupy chorych z zaburzeniami przemian glikogenu (glikogenozy) w oddziale metabolicznym, problem ten stanowił również przedmiot badań habilitanta. Podstawą leczenia glikogenoz jest leczenie żywieniowe. Jego długotrwałe efekty zostały opublikowane w pracy podsumowującej 20-letnie obserwacje 30. dorosłych chorych z glikogenozami wątrobowymi (8. chorych z GSD1a, 6. z GSD1b, 8. z GSD3, 7. z GSD6, 1. z GSD9) (Edyta Szymańska i wsp. Over 20-Year Follow-up of Patients with Hepatic Glycogen Storage Diseases: Single-Center Experience. *Diagnostics (Basel)*. 2020 May 13;10(5):297.). Najcięższym powikłaniem w analizowanej grupie było nieswoiste zapalenie jelit (IBD) u 2. pacjentów z GSD1b. To ostatnie powikłanie nie jest zależne od leczenia żywieniowego, a wynikało z neutropenii w przebiegu GSD1b. Zaburzenia odporności w tej chorobie potwierdziły się jako przyczyna powikłania w retrospektywnej, wieloośrodkowej analizie przebiegu GSD1b u 13. chorych, opublikowanej w 2022 roku (Magdalena Kaczor i wsp. Clinical characteristics and long-term outcomes of patients with glycogen storage disease type 1b: a retrospective multi-center experience in Poland. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2022;28(3):207-212.). 10/13 chorych przeżyło w okresie niemowlęcym ciężkie zapalenie płuc lub posocznice (średnia wieku 20 dni przy średnim wieku rozpoznania 5 miesięcy). Leczenie filigastriem (CGSF) u 10 chorych pozwoliło na normalizację liczby neutrofilów, co jednak nie przekładało się na częstość infekcji czy nasilenie biegunki.

Za defekt w neutropenii była odpowiedzialna kumulacja w neutrofilach toksycznych ilości 1,5-anhydroglucitolu (1,5AG). Empagliflozyna, blokująca transporter glukozy SGLT2 i stosowana jako lek w cukrzycy typu 2, zmniejsza stężenie 1,5AG i jej anegdotyczne zastosowanie w GSD1b było skuteczne w leczeniu neutropenii. DR n. med. Dariusz Rokicki zaproponował i zaplanował 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). 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) habilitant opublikował obserwacje efektów leczenia dietetycznego GSDIV (Terry GJ Derks i wsp. The potential of dietary treatment in patients with glycogen storage disease type IV. *J Inher Metab Dis*. 2021 May;44(3):693-704.). Odpowiedzialny byłem za zbieranie danych klinicznych. W GSDIV jedyną dostępną opcją terapeutyczną było przeszczepienie wątroby. Konsekwentne stosowanie diety minimalizującej hipoglikemię, hiperglikemię i hiperketozę u 15. chorych z GSD4 pozwoliło zmniejszyć akumulację glikogenu w wątrobie, opóźnić wiek przeszczepienia wątroby, zwiększyć wzrost chorego i zmniejszyć hiperamino transferazemię. (Edyta Szymańska i wsp. Variable clinical presentation of glycogen storage disease type IV: from severe hepatosplenomegaly to cardiac insufficiency. Some discrepancies in genetic and biochemical abnormalities. *Arch Med Sci*. 2018 Jan;14(1):237-247.). Dodatkowo habilitant na podstawie obrazu klinicznego i objawów biochemicznych rozpoznałem w 2015 roku GSD0 – ultrazadką glikogenezę 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 (Edyta Szymańska i wsp. Pediatric patient with hyperketotic hypoglycemia diagnosed with glycogen synthase deficiency due to the novel homozygous mutation in *GYS2*. *Mol Genet Metab Rep*. 2015 Aug 24;4:83-6.).

Prace badawcze w hepatologii

Dr n. med. Dariusz Szymański interesuje się także problematyką uszkodzeń wątroby w przebiegu IEM, a szczególnie ostrą niewydolnością wątroby i efektami jej przeszczepiania w poszczególnych 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.

Jednym z problemów klinicznych jest ustalenie wskazań do LTx u pacjentów z deplecją mtDNA, u których współwystępuje ostra niewydolność wątroby (*acute liver failure*, ALF) z postępującym procesem neurodegeneracyjnym. Komponenta neurologiczna choroby nakazuje bardzo ostrożną kwalifikację do LTx z dominującym w literaturze poglądem, że deplekcje mtDNA są przeciwwskazaniem do LTx. Opisałmy przebieg choroby i efekty LTx u 5. chorych z deficytem kinazy deoksyguanozyny (*deoxyguanosine kinase*, DGUOK), rozpoznanych w naszej klinice w latach 2010-2019 (Irena Jankowska i wsp. Acute liver failure due to DGUOK deficiency-is liver transplantation justified? *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2021 Jan;45(1):101408.).

Dr n. med. Dariusz Rokicki rozpoznał drugi na świecie, potwierdzony molekularnie deficyt kinazy fosfoenolopirogronianu (PEPCK) – homozygota c.2809C>G, co było przedmiotem publikacji (Monika Duś-Żuchowska i wsp. Pathogenic Potential of a PCK1 Gene Variant in Cytosolic PEPCK Deficiency: A Compelling Case Study *Am J Case Rep* 2024 Apr 24;25:e943118.).

Całość rozległego dorobku naukowego doktora Dariusza Rokickiego wskazuje na jego duży udział w badaniu i leczeniu wielu chorób metabolicznych. Zwraca uwagę kreatywność w poszukiwaniu nowych rozwiązań diagnostycznych i leczniczych z wykorzystaniem różnych dziedzin pediatrii i licznych kontaktów naukowych.

Współpraca międzynarodowa i krajowa

Dr n. med. Dariusz Rokicki ma rozległe kontakty naukowe z wieloma ośrodkami na świecie i w Polsce.

Współpraca zagraniczna:

- Dr Saskia Wortmann Institute of Human Genetics, Technische Universität München, Niemcy
Department of Pediatrics, Salzburg State Hospitals and Paracelsus Medical University, Salzburg, Austria
Institut of Human Genetics, Helmholtz Center Munich, Nuremberg, Niemcy
- Dr Johannes Mayr
Department of Pediatrics, Salzburg State Hospitals and Paracelsus Medical University, Salzburg, Austria
- Prof. Holger Prokisch
Institute of Human Genetics, Technische Universität München, Niemcy
Institut of Human Genetics, Helmholtz Center Munich, Nuremberg, Niemcy

- Prof Andrew A. Morris
Manchester Centre for Genomic Medicine Manchester University NHS Foundation Trust Manchester
Academic Health Sciences Centre Manchester, UK
- Dr Hannah Hayhurst, Dr Charlotte L. Alston
Wellcome Centre for Mitochondrial Research Institute of Neuroscience Newcastle University
Newcastle upon Tyne, UK

Współpraca krajowa

- Prof. Rafał Płoski
Zakład Genetyki Medycznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa
- Prof. Magdalena Zielińska, dr Anna Czarnecka, dr Marta Obara-Michlewska
Zakład Neurotoksykologii, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. Mirosława
Mossakowskiego PAN, Warszawa
- Dr Piotr Niwiński
Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży, IPiN, Warszawa

Współpracuje też ściśle z jednostkami macierzystymi Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”

Działalność dydaktyczna i współpraca naukowa ze studentami

Habilitant uczestniczył jako promotor pomocniczy w 2 ukończonych przewodach doktorskich i nadal uczestniczy w następnych 2 przewodach doktorskich.

Dr n. med. Dariusz Rokicki brał udział w licznych projektach badawczych

Projekty międzynarodowe

Po roku 2000

- 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

Projekty krajowe

Do roku 2001

- Kierownik grantu wewnętrznego IPCZD: Opracowanie metody ustalania nosicielstwa deficytu ornitotranskarbamylazy/hiperamoniemia typu II

Po roku 2000

Był kierownikiem grantów lub główny badacz

- Niekomercyjne badanie kliniczne „Ocena skuteczności i bezpieczeństwa empagliflozyny w leczeniu neutropenii u pacjentów z glikogenozą 1b”, 2020/AB M/01/00 047-00 (projekt badania wygrał konkurs Agencji Badań Medycznych w roku 2020).
- 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).

Habilitant brał udział w przygotowaniu symposium o zasięgu międzynarodowym “Clinical and biochemical aspects of primary and secondary hyperammonemic disorders”, 03.06.2021., IPCZD, Warszawa.

Prowadzi aktywną działalność organizacyjną jako członek Rady Naukowej, członek Rady Ordynatorów, P.o. Kierownika Kliniki pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych, Zastępca Kierownika Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”

Osiągnięcia dydaktyczne i w zakresie popularyzacji nauki

Dr n. med. Dariusz Rokicki jest autorem 8 rozdziałów w książkach medycznych

- „Choroby metaboliczne z symptomatologią neurologiczną” w: Neurologia Wiek Dziecięcego pod red. Prof. Barbary Steinborn
- „Encefalopatia wątrobowa u dzieci” (Irena Jankowska, Katarzyna Kotulska-Jóźwiak, Dariusz Rokicki) w: Encefalopatia wątrobowa pod red. Prof. Anatola Panasiuka
- „Wrodzona nietolerancja fruktozy” w: Gastroenterologia dziecięca – podręcznik do specjalizacji pod red. prof. Piotra Sochy, prof. Dariusza Lebensztajna i dr Diany Kamińskiej
- „Tyrozynemia typu 1” w: Gastroenterologia dziecięca – podręcznik do specjalizacji pod red. prof. Piotra Sochy, prof. Dariusza Lebensztajna i dr Diany Kamińskiej
- „Galaktozemia” w: Gastroenterologia dziecięca – podręcznik do specjalizacji pod red. prof. Piotra Sochy, prof. Dariusza Lebensztajna i dr Diany Kamińskiej
- „Choroby spichrzania glikogenu” w: Gastroenterologia dziecięca – podręcznik do specjalizacji pod red. prof. Piotra Sochy, prof. Dariusza Lebensztajna i dr Diany Kamińskiej
- „Miopatie lipidowe” w: Choroby nerwowo-mięśniowe pod red. prof. Anny Kostery-Pruszczyk i prof. Anny Potulskiej-Chromik
- „Choroby rzadkie metaboliczne” w: Choroby Rzadkie pod red. Prof. Anny Dobrzańskiej, dr hab. Łukasza Obryckiego i prof. Piotra Sochy

Jest kierownikiem cyklicznych kursów CMKP

- Choroby spichrzeniowe – glikogenozy, choroby lizosomalne. Choroby peroksyzomalne. Obowiązkowy kurs dla specjalizujących się w pediatrii metabolicznej
- Choroby neurometaboliczne. Obowiązkowy kurs dla specjalizujących się w pediatrii metabolicznej

Habilitant jest wykładowcą na cyklicznych kursach CMKP: Encefalopatie postępujące. Wykład „Encefalopatie metaboliczne”. Neurologia dziecięca – kurs atestacyjny. Wykład „Diagnostyka wrodzonych chorób metabolicznych”. Endokrynologia dziecięca – kurs atestacyjny. Wykład „Hipoglikemia u dzieci”. Obowiązkowy kurs dla specjalizujących się w endokrynologii i diabetologii dziecięcej. Stomatologia dziecięca – kurs atestacyjny. Wykład „Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej i niedobór witaminy D”.

Dr n. med. Dariusz Rokicki jest pomysłodawcą, kierownikiem i corocznym wykładowcą Szkoły Neurometabolicznej (13 edycji do roku 2024).

Wniosek końcowy

Jako recenzent powołany przez Radę Doskonałości Naukowej stwierdzam, że dorobek naukowy, a zwłaszcza prace stanowiące osiągnięcie naukowe, umiejętność współpracy naukowej polskiej i zagranicznej, oraz działalność dydaktyczna, organizacyjna i popularyzatorska dr n. med. Dariusza Rokickiego wskazuje na jego dużą samodzielność, kreatywność i dojrzałość naukową oraz spełniają one wymagania przewidziane w art. 219 ust. 1 pkt .2 i 3 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce Dz.U. z 2021 poz 478 ze zm.

Biorąc pod uwagę oryginalność przeprowadzonych badań, innowacyjne metody analityczne, opanowany nowoczesny warsztat badawczy, umiejętność rozwinięcia nowych metod leczenia w pediatrii metabolicznej z prawdziwą przyjemnością zwracam się do Wysokiej Rady Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka „ o dopuszczenie doktora n. med. Dariusza Rokickiego do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Prof. dr hab. Iwona Beń-Skowronek

