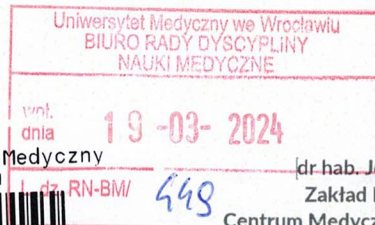




CENTRUM MEDYCZNE  
KSZTAŁCENIA  
PODYPLOMOWEGO



Uniwersytet Medyczny  
we Wrocławiu



RPW/4653/2024 P  
Data: 2024-03-18

dr hab. Joanna Bogusławska, prof. CMKP  
Zakład Biochemii i Biologii Molekularnej  
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego  
ul. Marymoncka 99/103, 01-813 Warszawa  
tel. 22-5693-812/607329286  
e-mail: joanna.boguslawska@cmkp.edu.pl

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNEJ  
Przewodnicząca

prof. dr hab. Agnieszka Haloń

21-03-2024

Warszawa, 04.03.2024

## RECENZJA

Osiągnięcia naukowego dr Pawła Karpińskiego, pt.:

### „Zastosowanie metod bioinformatycznych w badaniach chorób o heterogennej etiologii molekularnej”

oraz dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego w związku z wnioskiem o nadanie stopnie doktora habilitowanego w dziedzinie nauki medyczne i nauki o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Ocena została sformułowana na podstawie następujących, przesłanych dokumentów: wniosek przewodni, autoreferat, wykaz osiągnięć naukowych, analiza bibliometryczna publikacji oraz oświadczenia współautorów prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego.

#### 1. Dane osobowe i przebieg pracy zawodowej:

Dr Paweł Karpiński jest absolwentem Uniwersytetu Wrocławskiego, gdzie w 2004 roku ukończył studia magisterskie z Biologii, specjalizując się w Mikrobiologii. Jego doktorat z nauk medycznych, obroniony w grudniu 2010 roku, dotyczył roli niestabilności metylacyjnej DNA w etiologii sporadycznego raka jelita grubego. W latach 2019-2021 pełnił funkcję adiunkta w Laboratorium Genomiki i Bioinformatyki Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda Polskiej Akademii Nauk we Wrocławiu, gdzie obecnie pracuje jako specjalista bioinformatyk. Od 2009 roku związany jest także z Katedrą i Zakładem Genetyki Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, pełniąc tam rolę adiunkta.

#### 2. Formalna i merytoryczna ocena osiągnięcia naukowego pod tytułem: „Zastosowanie metod bioinformatycznych w badaniach chorób o heterogennej etiologii molekularnej”

Osiągnięcie naukowe dr Pawła Karpińskiego stanowi cykl 6 prac oryginalnych i jednej przeglądowej opublikowanych w latach: 2016-2022 o sumarycznym wskaźniku IF wynoszącym 30,942 punktów. Łączna punktacja wg listy MEiN wynosi 440 punktów. Zostały one opublikowane w dobrych czasopismach: *Brain Behavior Immunity*, *Schizophrenia Research*, *Journal of Immunological Research* oraz *Epigenomics*. Warto podkreślić, że dr P. Karpiński jest pierwszym autorem we wszystkich tych publikacjach, a jego wkład jest znaczący co zostało potwierdzone przez współautorów publikacji.





We wstępie autoreferatu dr Paweł Karpiński zwraca uwagę na szybki rozwój metod wielkoskalowych takich jak genomika czy transkryptomika, które w znaczący sposób przyspieszyły badania nad molekularnymi mechanizmami powstawania i przebieg wielu chorób. Techniki te generują ogromne ilości danych, które są ogólnie dostępne w publicznych repozytoriach (*Gene Expression, Omnibus* czy *Genomic Data Commons*), przyczyniło się to do opracowania wielu algorytmów do ich analizy a tym samym do intensywnego rozwoju bioinformatyki. Niestety obserwuje się dużą zmienność danych między pacjentami, wynikającą z różnych podtypów molekularnych chorób, niejednorodności pobieranych próbek (np. mieszanina różnych typów komórek w wycinkach guzów lub materiale z biopsji) oraz różnych technikach pobierania próbek czy stosowanych metodach badań. Ta heterogenność może znacząco wpływać na wyniki analiz bioinformatycznych, dlatego kluczowe jest opracowanie algorytmów biostatystycznych, które pozwoliłyby na korektę danych, tak żeby zminimalizować wpływ tej niejednorodności. Umożliwiłyby to dokładniejszą interpretację wyników badań i rozwoju spersonalizowanych terapii. Dlatego też celem przedstawionego do oceny osiągnięcia naukowego dr Pawła Karpińskiego było zastosowanie metod bioinformatycznych do analizy danych genetycznych i epigenetycznych w celu zrozumienia mechanizmów chorób psychicznych i nowotworów. Habilitant skupił się na dekonwolucji profili ekspresji i metylacji genów dla oceny składu komórkowego krwi i immunogenności nowotworów, oraz na badaniu zaburzeń metylacji DNA w kontekście różnych typów nowotworów.

W pracy „*Reduced number of peripheral natural killer cells in schizophrenia but not in bipolar disorder*” dr P. Karpiński koncentruje się na wykorzystaniu metod dekonwolucji profili ekspresji genów w celu analizy składu komórkowego krwi i jego porównania między pacjentami ze schizofrenią, pacjentami z chorobą afektywną dwubiegunową oraz osobami zdrowymi. Habilitant stwierdził znaczące obniżenie liczby komórek NK u pacjentów ze schizofrenią. Praca ta jest nowatorska, jako jedna z pierwszych opisuje wykorzystanie metody dekonwolucji do szczegółowej analizy składu komórkowego krwi w kontekście zaburzeń psychicznych. Odkrycie to stanowi ważny krok w zrozumieniu złożonej etiologii schizofrenii i może stanowić punkt wyjścia dla dalszych badań nad interakcjami między układem nerwowym a odpornościowym, a tym samym może przyczynić się do opracowania nowych strategii terapeutycznych. Kolejna praca pt. „*Further evidence for depletion of peripheral blood natural killer cells in patients with schizophrenia: a computational deconvolution study*” włączona do osiągnięcia naukowego habilitanta dostarcza dalszych dowodów na spadek liczby komórek NK w krwi obwodowej u pacjentów ze schizofrenią, tym razem wykorzystując metody rozplotu profili metylacji DNA i znacznie większe grupy badawcze. Nowością w tej pracy jest zastosowanie techniki dekonwolucji o wyższej rozdzielczości i opartej na danych metylacyjnych, co pozwoliło na jeszcze dokładniejszą analizę składu komórkowego krwi. Przy użyciu algorytmu EpiDISH i metody RPC (Robust Partial Correlations) dr Paweł Karpiński wykazał również zwiększony odsetek granulocytów u pacjentów ze schizofrenią co sugeruje zaburzenia odporności wrodzonej.





Kolejna praca z cyklu pt. „*Immunological landscape of consensus clusters in colorectal cancer*” wnosi istotny wkład w zrozumienie heterogenności immunologicznej raka jelita grubego, analizując mikrośrodowisko nowotworowe w kontekście klas molekularnych (CMS). Badanie to wyróżnia się nowatorskim podejściem do charakterystyki poziomu komórek immunologicznych guzów na podstawie danych transkryptomicznych z 1597 guzów jelita grubego, korzystając z metody dekonwolucji i agregowanej analizy skupień. Główne odkrycia pracy dotyczą różnic w ilości komórek nowotworowych, immunologicznych i ekspresji genów układu immunologicznego między poszczególnymi podtypami CMS. W ten sposób zidentyfikowano: i) podtypy molekularne CMS1 i CMS4 charakteryzujące się wysokim wzbogaceniem w różnorodne komórki układu immunologicznego, przy czym CMS1 jest bogaty w komórki związane zarówno z odpornością nabytą, jak i wrodzoną, podczas gdy w CMS4 dominują leukocyty o działaniu pronowotworowym oraz ii) podtypy immunologicznie zimne CMS2 i CMS3, które wykazują relatywnie niskie wzbogacenie w komórki immunologiczne. Co istotne, praca ta wykazuje również, że niezależnie od heterogenności immunologicznej, istnieją geny o obniżonej lub zwiększonej ekspresji występujące w większości podtypów CMS, co sugeruje potencjalne uniwersalne cele terapeutyczne. Znacząca zmiana ekspresji w genach modulujących odpowiedź immunologiczną, takich jak MIF, IDO1, TDO2, czy ARG2, wskazuje na możliwości opracowania nowych strategii immunoterapii przeciwnowotworowej, które będą skuteczne niezależnie od podtypu molekularnego guza. Należy podkreślić, że wyniki te wskazują na konieczność indywidualnego podejścia do immunoterapii w raku jelita grubego, uwzględniającego zarówno status molekularny guza (CMS), jak i obecność komórek immunologicznych w mikrośrodowisku tego nowotworu.

W pracy „*Major Histocompatibility Complex Genes as Therapeutic Opportunity for Immune Cold Molecular Cancer Subtypes*” dr Paweł Karpiński bada potencjał immunoterapii w guzach z mikrośrodowiskiem typu „immune cold”. Analizując dane z TCGA (The Cancer Genome Atlas), ustalono, że niska aktywność immunologiczna w tych guzach wynika z niskich poziomów limfocytów T i ekspresji genów MHC. Jednocześnie wysoka ekspresja antygenów CAG sugeruje niewykorzystany potencjał immunologiczny, który może być aktywowany poprzez zwiększenie ekspresji genów MHC. Jest to kolejna praca osiągnięcia naukowego habilitanta, której wyniki mogą przyczynić się do rozwoju nowych strategii terapeutycznych nowotworów.

W artykule pt. „*Pan-cancer analysis reveals presence of pronounced DNA methylation drift in CpG island methylator phenotype clusters*” dr Paweł Karpiński badał z kolei fenotyp metylatora (CIMP) w kontekście różnych typów nowotworów, korzystając z danych TCGA dotyczących metylacji DNA i ekspresji genów. Badanie to wprowadza nowatorskie elementy w analizie CIMP, wykorzystując agregowaną analizę skupień do identyfikacji klastrow CIMP w 23 podtypach nowotworów i analizując zmienne takie jak prędkość podziałów mitotycznych, ekspresję genów związanych z proliferacją, metylację obszarów międzygenowych oraz sekwencji powtarzających się. Na podstawie otrzymanych wyników habilitant postawił hipotezę, że przyspieszone podziały komórek nowotworowych





mogą być czynnikiem inicjującym fenotyp metylatora, prowadząc do charakterystycznego dla guzów CIMP dryfu metylacji. Praca ta wnosi istotny wkład w zrozumienie złożoności i heterogenności molekularnej guzów CIMP. Badania te zostały pogłębione w kolejnej pracy: „*Multilevel omic data clustering reveals variable contribution of methylator phenotype to integrative cancer subtypes*”, w której habilitant badał wpływ fenotypu metylatora (CIMP) na charakterystykę i prognozę różnych typów nowotworów. Wykorzystując dane z TCGA, analizował profile metylacji DNA, ekspresji genów i zaburzeń liczby kopii genów z 4688 guzów. Stwierdził, że CIMP może pełnić rolę napędzającą w około 60% badanych typów nowotworów, wzbogacając ich specyficzne klasterowanie. Jednakże, tylko w przypadku raka żołądka związanego z wirusem Epsteina-Barr, CIMP miał statystycznie znaczący związek z czasem przeżycia pacjentów. Ponadto, nie znaleziono wspólnych cech molekularnych klastrów CIMP, co podkreśla ich specyfikę. Wyniki te sugerują złożony charakter wpływu CIMP na nowotwory.

Ostatnia praca z cyklu „*CpG island methylator phenotype - a hope for the future or a road to nowhere?*” to wyczerpująca praca pogładowa opisująca dotychczasowe badania nad fenotypem metylatora (CIMP), która podkreśla jego niejednoznaczną rolę w nowotworzeniu.

Cały cykl publikacji naukowych dr Pawła Karpińskiego jest spójny, niezwykle ciekawy i cechuje go wysoka wartość merytoryczna. Analizy w nim opisane są nowatorskie oraz zostały prawidłowo zaplanowane i przeprowadzone. Mają one istotne znaczenie dla rozwoju badań nad mechanizmami chorób psychicznych i nowotworowych. Mogą przyczynić się do lepszego zrozumienia molekularnych mechanizmów tych chorób a tym samym opracowania strategii diagnostycznych oraz terapeutycznych. Wysoko oceniam przedstawione mi do oceny osiągnięcie Dr hab. Pawła Karpińskiego i **stwierdzam, że spełnia On wymagania określone ustawą, konieczne do uzyskania stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.**

### 3. Ocena aktywności naukowej

Pozostała aktywność naukowa Dr Pawła Karpińskiego również zasługuje na wysoką ocenę. Zdobył on doświadczenie międzynarodowe podczas kilku staży zagranicznych: 6 miesięcznym stypendium Socrates-Erasmus w Zakładzie Mikrobiologii w Groningen (Holandia), dwóch miesięcznych pobytach w Zakładzie Genetyki Molekularnej, Uniwersytetu w Tübingen (Niemcy) oraz 3 miesięcznym stażu w Instytucie Genetyki Człowieka, Uniwersytetu Saarland w Homburgu (Niemcy). Intensywnie współpracuje z prof. Mai P. Hoang z Harvard Medical School co przyczyniło się do opublikowania cyklu publikacji w prestiżowych czasopismach takich jak "*European Journal of Cancer*" i "*Melanoma Research*", na temat analizy transkryptomu w rzadkich typach nowotworów, takich jak czerniak błony naczyniowej oka i rak z komórek Merkla.





Oprócz współpracy międzynarodowej, habilitant ma znaczący wkład w działalność badawczą w Polsce, szczególnie w Laboratorium Genomiki i Bioinformatyki Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda Polskiej Akademii Nauk. Gdzie zajmuje się głównie biostatystyką i transkryptomiką. Dr Paweł Karpiński był wykonawcą w 7 grantach w tym NCN Opus, NCN Sonata BIS oraz LIDER NCBR. Dotyczą one badań z zakresu onkologii, genetyki i immunologii, w szczególności mechanizmach molekularnych i epigenetycznych raka jelita grubego, innowacyjnych metodach terapii celowanej, w tym terapii chłoniaków oraz immunoterapii alergicznej. Badania te obejmują także analizę roli stresu w schizofrenii i zastosowanie modyfikowanych egzosomów w modulacji środowiska nowotworowego. Świadczy to o jego umiejętności pracy w zespole oraz zdolności do realizacji różnorodnych, interdyscyplinarnych projektów badawczych. Obecnie kieruje również grantem finansowanym z subwencji Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Niestety do tej pory dr Paweł Karpiński nie kierował żadnym grantem zewnętrznym, finansowanym np. przez NCN czy FNP.

Realizowane do tej pory badania przyczyniły się do powstania dorobku naukowego dr Pawła Karpińskiego, obejmującego łącznie 61 prac opublikowanych w renomowanych czasopismach zindeksowanych w bazie JCR (w tym 3 opisu przypadku i 6 prac poglądowych), kolejnych 4 publikacji w czasopismach niewchodzących w skład tej bazy oraz 2 rozdziałów w książce. Całkowity impact factor (IF) tych prac wynosi 210,977, a suma punktów MEiN to 3508; Indeks Hirsha 16 (według Web of Science Core Collection). Ten imponujący dorobek naukowy wyraźnie świadczy o wysokiej produktywności naukowej dr Pawła Karpińskiego oraz jego znaczącym wkładzie w rozwój dziedziny, stanowi więc solidną podstawę do ubiegania się o nadanie tytułu doktora habilitowanego. Wysoki łączny impact factor (IF) jego prac potwierdza, że zostały one opublikowane w prestiżowych czasopismach, cieszących się uznaniem w kręgach naukowych, co dodatkowo podkreśla ich wartość i znaczenie.

Warto również podkreślić aktywność konferencyjną habilitanta, który prezentował swoje wyniki zarówno na arenie międzynarodowej (35 doniesień w tym 2 ustnie), jak i krajowej (19 doniesień w tym 5 ustnych), co dodatkowo potwierdza jego aktywność w społeczności naukowej.

Dr Paweł Karpiński otrzymał nagrody indywidualne i zbiorowe Rektora za ważne osiągnięcia w pracy naukowej w latach 2014, 2015, 2018, 2019 i 2021, za cykle prac dotyczących badań nowych zmian genetycznych i epigenetycznych w etiologii raka jelita grubego oraz badań zaburzeń metylacji DNA. Są one dowodem uznania ze strony instytucji, w których habilitant rozwija swoją karierę naukową. Szczególnie istotne są nagrody "Złota Synapsa" przyznane w latach 2015 i 2016 za najbardziej znaczące artykuły o tematyce psychiatrycznej. Te przyznawane przez Medforum wyróżnienia, nie tylko potwierdzają interdyscyplinarny charakter działalności naukowej habilitanta, ale także podkreślają jego zdolność do prowadzenia badań o szerokim wpływie społecznym i klinicznym.

Habilitant nie ma doświadczenia w recenzowaniu prac naukowych a jego doświadczenie w komitetach redakcyjnych jest niewielkie i ogranicza się do roli „Guest





Editor”, Topical Advisory Panel Member” oraz „Review Editor” w czasopismach wydawnictw MDPI i Frontiers.

Podsumowując, pomimo pewnych zastrzeżeń, oceniam działalność naukową, a w szczególności osiągnięcia publikacyjne dr Pawła Karpińskiego, bardzo pozytywnie. Prace badawcze habilitanta, ze względu na ich znaczenie kliniczne, stanowią znaczący wkład w rozwój dziedziny. Warto podkreślić, że Dr Karpiński wykazał się aktywnością naukową w więcej niż jednym ośrodku badawczym. **W związku z tym uważam, że dorobek naukowy dr Pawła Karpińskiego spełnia kryteria niezbędne do nadania stopnia doktora habilitowanego w obszarze nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w specjalności nauki medyczne.**

#### Ocena działalności dydaktycznej i organizacyjnej.

Na uwagę zasługują również osiągnięcia dydaktyczne Dr Pawła Karpińskiego, w tym prowadzenie zajęć z genetyki laboratoryjnej na trzech różnych wydziałach Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu: Lekarskim, Farmaceutycznym i English Division. Świadczy to o jego wszechstronności oraz zdolności do przekazywania wiedzy studentom z różnych dziedzin. Habilitant jest promotorem pomocniczym 1 pracy doktorskiej oraz promotorem 5 prac magisterskich i współautorem 2 rozdziałów w podręcznikach po polsku i po angielsku, dotyczących zmian genetycznych i epigenetycznych w nowotworach.

Aktywność habilitanta w prace Komitetu Naukowego Międzynarodowej Studenckiej Konferencji Naukowej Młodych Naukowców i Studenckich Kół Naukowych Uczelni Medycznych we Wrocławiu w latach 2014-2018 wskazuje na jego zdolności organizacyjne.

#### Wniosek końcowy:

Po analizie przedstawionego osiągnięcia naukowego: „Zastosowanie metod bioinformatycznych w badaniach chorób o heterogennej etiologii molekularnej”, ogólnego dorobku naukowego oraz dydaktycznego, uważam, że dr Paweł Karpiński spełnia wszystkie niezbędne kryteria do ubiegania się o przyznanie stopnia naukowego doktora habilitowanego. Wysoko oceniam zwłaszcza aktywność publikacyjną habilitanta. **Stwierdzam, że zarówno przedstawione osiągnięcie, jak i całość dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego spełniają wymogi określone w art. 219 ust. 1 pkt. 2 i 3 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2023 r. poz. 742 z późn. zm.).**

W związku z powyższym przedkładam Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu pozytywną opinię w sprawie nadania dr Pawłowi Karpińskiemu stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Zastępca Dyrektora  
Szkoły Kształcenia Doktorantów-Prodziekan  
Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego  
*J. Bopuńska*  
dr hab. n. med. Joanna Bogusławska, prof. CMKP