

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpł. dnia	03-02-2024
L. dz. RN-BM/	232

Dr hab. n.med. Joanna Pancewicz
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
Zakład Histologii i Embriologii
ul. Waszyngtona 13, 15-269 Białystok
e-mail: joanna.pancewicz@umb.edu.pl

Białystok, dnia 29.01.2024

VIDP
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
Przewodniczący
prof. dr hab. Agnieszka Halon

08-02-2024

Ocena dorobku naukowego, osiągnięć dydaktycznych i organizacyjnych dr n. med. Pawła Karpińskiego w związku z postępowaniem o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego.

Rozwój naukowy i zawodowy Habilitanta:

Dr n.med. Paweł Karpiński ukończył w 2004 roku studia na Uniwersytecie Wrocławskim uzyskując tytuł magistra mikrobiologii. W roku 2010 Dr Karpiński zdobył na podstawie przedstawionej rozprawy doktorskiej, stopień naukowy doktora nauk medycznych na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

Od 2019 do 2021 roku Habilitant był zatrudniony jako adiunkt w Laboratorium Genomiki i Bioinformatyki, w Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda Polskiej Akademii Nauk we Wrocławiu.

Od 2023 do chwili obecnej jest zatrudniony jako specjalista bioinformatyk w tym samym miejscu.

Od 2009 do chwili obecnej, Dr Karpiński jest również zatrudniony jako adiunkt w Katedrze i Zakładzie Genetyki Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Recenzja osiągnięcia naukowego pt. „Zastosowanie metod bioinformatycznych w badaniach chorób o heterogennej etiologii molekularnej”

Osiągnięcie naukowe stanowi cykl publikacji powiązanych tematycznie składających się z 6-ciu prac oryginalnych oraz 1 pracy przeglądowej o łącznej punktacji **IF 30,942** oraz punktacji **MEiN 440**. Podstawowe cele zaprezentowanego osiągnięcia naukowego dotyczyły: oceny możliwości praktycznego wykorzystania metod rozplotu profili ekspresji, metylacji genów w chorobach połączonych z zaburzeniami natury psychicznej, wykorzystania metod rozplotu profili metylacji DNA i profili ekspresji genów, jak również agregowania analizy skupień do oceny immunogenności w nowotworach. Ponadto w przedstawionym osiągnięciu naukowym Habilitant badał przyczyny heterogenności oraz znaczenie fenotypu metylatora wysp CpG jako przykładu zaburzeń metylacji występującej w wielu typach nowotworów.

We wszystkich przedstawionych pracach Habilitant jest pierwszym autorem.

Publikacja Nr 1 osiągnięcia naukowego pt.” Reduced number of peripheral natural killer cells in schizophrenia but not in bipolar disorder”

W Publikacji Nr 1 wykorzystano metody rozplotu profili ekspresji genów do oceny proporcji komórek krwi u osób zdrowych, pacjentów ze schizofrenią oraz u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową. W hipotezie badawczej założono wpływ czynników zapalnych i immunologicznych w badanych schorzeniach psychicznych. W wyniku przeprowadzonych badań Autorzy stwierdzili, że u pacjentów z sepsą w porównaniu do osób z grupy kontrolnej, liczba limfocytów: B, T CD4+, TCD8+, $\gamma\delta$ i komórek NK znacznie spadła, zaś poziom neutrofilii uległ wzrostowi. Wykazane liczbowe zmiany były istotne statystycznie. Jednak spośród badanych komórek krwi, jedynie liczba komórek NK istotnie różniła się, pomiędzy grupą kontrolną, a grupą pacjentów ze schizofrenią. Jak podkreśla Habilitant, przedstawione wyniki badań były jednymi z pierwszych, które uwzględniły tak wiele rodzajów komórek krwi w jednoczesnym oznaczeniu

Publikacja Nr 2 osiągnięcia naukowego pt.” Further evidence for depletion of peripheral blood natural killer cells in patients with schizophrenia: A computational deconvolution study ”.

Przedmiotem badań w Publikacji Nr 2 była kontynuacja badań rozpoczętych i przedstawionych w publikacji Nr 1. Habilitant nadmienia motyw prowadzenia dalszych badań następującymi czynnikami: możliwością weryfikacji wyników w macierzach transkryptomicznych, większą liczebnością grup badanych i kontrolnych, możliwością wykorzystania techniki rozplotu o dużo większej rozdzielczości. Autor zwraca uwagę również na fakt, iż otrzymane wyniki zostały skorygowane z uwzględnieniem czynników zakłócających analizę, to jest wiek i płeć. Co ciekawe, komórki NK i granulocyty wykazały istotne statystycznie różnice między grupą osób zdrowych a grupą pacjentów z schizofrenią. Interesującym jest również fakt o znaczeniu klinicznym, wykazujący że zmieniony odsetek komórek NK oraz granulocytów może mieć wpływ na zaburzenia odporności wrodzonej u osób z schizofrenią.

Publikacja Nr 3 osiągnięcia naukowego pt.” Immunological landscape of consensus clusters in colorectal cancer. ”.

W Publikacji Nr 3 Autor, uwzględniając podtypy molekularne raka jelita grubego, podjął się scharakteryzowania poziomów komórek immunologicznych w guzach oraz analizy ekspresji genów modulujących element immunologiczny mikrośrodowiska. Do przeprowadzenia badań Habilitant użył zestawów danych transkryptomicznych wyłonionych z 15 eksperymentów mikromacierzowych zawierających zarówno guzy, jak i tkanki niezmiennione nowotworowo, co umożliwiło podział komórek w klastry.

W swoim osiągnięciu habilitacyjnym, Dr Karpiński wskazuje na wysoką heterogenność immunologiczną mikrośrodowisk klastrow CMS (z ang. cancer molecular subtypes), co z kolei przekłada się na praktyczną wiedzę na temat immunoterapii przeciwnowotworowej. Dużym atutem pracy, jest wskazanie genów, tak zwanych „kandydatów” mogących być celem immunoterapii niezależnych od statusu CMS.

Publikacja Nr 4 osiągnięcia naukowego pt.” Major Histocompatibility Complex Genes as Therapeutic Opportunity for Immune Cold Molecular Cancer Subtypes ”.

W Publikacji Nr 4 Habilitant i współautorzy, opierając się na danych transkryptomicznych przeanalizowali teoretyczne możliwości zastosowania immunomodulacji przeciwnowotworowej w klastrach molekularnych z mikrośrodowiskiem nisko wzbogaconym komórkami układu immunologicznego (z ang. immune cold). Wykorzystano do tego dostępne dane z macierzy metylacji DNA oraz sekwencjonowania kwasów DNA i RNA. Na podstawie ekspresji 14 genów z rodziny MHC (z ang. major histocompatibility complex) Autorzy ustawili tło badania, które stanowiło nienadzorowane grupowanie guzów. Taki podział, jak wskazuje Habilitant pozwolił na wyodrębnienie 3 grup: z wysoką ekspresją genów MHC, średnią ekspresją genów MHC oraz niską ekspresją. Wynikiem tej pracy było stwierdzenie, że istnieje przeciwnowotworowy potencjał immunologiczny mikrośrodowiska guzów w grupie genów MHC wykazujących niską ekspresję, ale jak podkreślają Autorzy, może on zostać uwolniony tylko w przypadku zwiększenia ekspresji tychże genów.

Publikacja Nr 5 osiągnięcia naukowego pt.” Pan-cancer analysis reveals presence of pronounced DNA methylation drift in CpG island methylator phenotype clusters ”.

Celem publikacji Nr 5 było poszukiwanie wspólnych cech molekularnych guzów z fenotypem metylatora wysp CpG (z ang. CpG island methylator phenotype - CIMP) w każdym z typów nowotworów. W celu realizacji zadania badawczego Autorzy wykorzystali dane pochodzące z The Cancer Genome Atlas (TCGA). W wyniku badań sformuowano tezę mówiącą, że czynnikiem inicjującym fenotyp metylatora mogą być znacznie przyspieszone podziały komórek nowotworowych, co według Autorów może mieć z kolei miejsce w początkowych etapach transformacji nowotworowej, czego efektem jest wyróżniający się w guzach CIMP tak zwany dryf metylacji.

Publikacja Nr 6 osiągnięcia naukowego pt.” Multilevel omic data clustering reveals variable contribution of methylator phenotype to integrative cancer subtypes ”.

Publikacja Nr 6 stanowi kontynuację tematów podjętych w poprzedniej publikacji (Nr 5). Celem publikacji było zbadanie czy i w jakich typach nowotworów fenotyp metylatora bierze udział w tworzeniu specyficznych klastrow. Wobec wyników otrzymanych w niniejszych pracy stwierdzono, że CIMP jest fenotypem, który w ponad połowie badanych typów nowotworów może mieć cechy napędzające dla pojedynczego, niewielkiego klastra, który stanowił od 15-20% badanej próby. Następnie stwierdzono, że na poziomie transkryptomu

klastry wzbogacone w guzy CIMP, mają cechy wysoce specyficzne. Ostatecznie potwierdzono, że CIMP nie jest pożądanym markerem całkowitego przeżycia.

Publikacja Nr 7 osiągnięcia naukowego pt. " CpG Island Methylator Phenotype-A Hope for the Future or a Road to Nowhere? "

Publikacja Nr 7 jest pracą przeglądową na temat fenotypu metylatora (CIMP) wykorzystującą obliczenia biostatystyczne w celu zbadania wybranych tez postawionych w niniejszej publikacji. Autor wraz ze współpracownikami przeanalizował sposób normalizowania danych, selekcjonowania sond oraz grupowania danych dla 23 podtypów nowotworów.

Na podstawie analizy powstałych artykułów oraz wyników prac własnych, Habilitant stwierdza, że ze względu na wysoką tkankową specyficzność guzów z CIMP nie odnaleziono pozaepigenetycznej zmiany, która mogłaby być istotna w terapii przeciwnowotworowej celującej bezpośrednio w CIMP. Powyższa publikacja pokazuje, że CIMP jest jak dotąd słabo poznanym, heterogennym czynnikiem napędzającym transformację nowotworową. Niemniej jednak Habilitant stwierdza, że w przypadku znalezienia efektywnej metody transferu terapii epigenetycznych do guzów litych, CIMP mógłby stać się istotnym markerem w doborze leczenia.

Reasumując, w mojej ocenie cykl siedmiu publikacji przedstawiony przez Habilitanta spełnia wszystkie kryteria obowiązujące w przewodzie habilitacyjnym. Wyniki badań zostały przedstawione w sposób prawidłowy. Wszystkie badania zostały wykonane i opracowane w oparciu o odpowiednio dobrane metody badawcze.

Ocena dorobku naukowego:

Zgodnie z potwierdzoną z Biblioteki Głównej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu analizą bibliometryczną, dorobek publikacyjny Dr Pawła Karpińskiego na dzień 22.05.23 wynosił 61 publikacji pełnotekstowych z „impact factor”, w tym 54 prace oryginalne oraz 7 stanowiły prace przeglądowe. Łączny IF dorobku naukowego Habilitanta wynosił 210,977 a liczba punktów MNiSW wynosiła 3508. Analiza cytowań całego dorobku według bazy Web of Science *Core collection* bez autocytowań wynosiła 710. Indeks Hirsha opublikowanych prac według Web of Science *Core collection* był bardzo wysoki i wynosił 16.

Oprócz prowadzonych prac, których rezultatem są artykuły naukowe wchodzące w skład osiągnięcia naukowego, przedmiotem aktywności naukowej i zainteresowań badawczych Dr Pawła Karpińskiego są zagadnienia z obszaru: analiz opartych o transkryptom, jak również analiz wpływu mononukleotydowych wariantów genomowych na aktywność białek bądź ryzyko zachorowania na raka. Eksperymenty w tych obszarach były prowadzone z wybitnymi polskimi, jak i zagranicznymi instytucjami naukowymi w ramach projektów naukowych. Efekty prowadzonych przez Habilitanta badań są opublikowane w wysoko punktowanych czasopismach.

Dr n.med. Paweł Karpiński jest laureatem wielu nagród Rektora za osiągnięcia naukowe, w tym jest laureatem dwóch zespołowych nagród „Złota Synapsa” za najbardziej znaczące artykuły o tematyce psychiatrycznej.

Habilitant była kierownikiem projektu w ramach subwencji otrzymanej w macierzystej uczelni, jak również współwykonawcą wielu innych projektów. Wyniki badań są prezentowane na krajowych i międzynarodowych konferencjach, jak również publikowane w specjalistycznych wydawnictwach.

Dr Karpiński uczestniczył w kilku stażach, w zagranicznych ośrodkach naukowych, kursach oraz szkoleniach. Ma również doświadczenie na rzecz pracy w prestiżowych czasopismach o zasięgu międzynarodowym.

Osiągnięcia organizacyjne i dydaktyczne:

Dr n.med. Paweł Karpiński jest aktywnym dydaktykiem i prowadzi zajęcia z genetyki laboratoryjnej na Wydziale Lekarskim, Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Analityki Medycznej oraz English Division w wymiarze 240 godzin rocznie.

Ponadto jest promotorem i opiekunem kilku prac magisterskich. Habilitant jest również promotorem pomocniczym pracy doktorskiej w Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda Polskiej Akademii Nauk we Wrocławiu. W tymże instytucie Habilitant jest też wykonawcą dwóch grantów, co świadczy o umiejętności nawiązywania współpracy naukowej.

Warto również dodać, że Dr Paweł Karpiński w latach 2014-2018 był w Komitecie Naukowym Międzynarodowej Konferencji Młodych Naukowców i Studenckich Kół Naukowych Uczelni Medycznych we Wrocławiu.

Podsumowując osiągnięcia naukowe, dydaktyczne i organizacyjne, stwierdzam, że Dr n. med. Paweł Karpiński posiada bardzo duże doświadczenie jako naukowiec, wysoko punktowany dorobek w dziedzinie nauki, dobrą aktywność dydaktyczną, oraz posiada umiejętności w nawiązywaniu współpracy, zarówno na polu krajowym, jak i zagranicznym. Należy również zaznaczyć nieustanny rozwój naukowy Habilitanta.

Dr n. med. Paweł Karpiński spełnia wszystkie wymagania ustawowe stawiane kandydatom do uzyskania stopnia naukowego doktora habilitowanego, dlatego też zwracam się do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu z wnioskiem o wszczęcie kolejnego etapu postępowania w sprawie nadania dr n. med. Pawłowi Karpińskiemu stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.



Dr hab. n.med. Joanna Pancewicz