

Gdańsk, 11.07.2024

Dr hab. Lucyna Kaszubowska  
Katedra i Zakład Histologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**Ocena dorobku naukowego dr n. med. Radosława Motkowskiego w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne**

**1. Sylwetka kandydata**

Dr n. med. Radosław Motkowski ukończył studia na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Białymstoku w 1999 r. W 2001 r. otrzymał stypendium Fundacji Ovita Nutricia i odbył dwumiesięczny staż w ośrodku badawczym Numico Research B.V. Wageningen w Holandii. Od 2001 r. został zatrudniony jako asystent w Zakładzie Propedeutyki Pediatrii Akademii Medycznej w Białymstoku, przekształconym w 2006 r. w Klinikę Pediatrii i Zaburzeń Rozwoju Dzieci i Młodzieży. W 2004 r. uzyskał stopień doktora nauk medycznych w zakresie medycyny na podstawie rozprawy doktorskiej pt. *„Profil lipidowy i stan bariery antyoksydacyjnej u dzieci leczonych dietą eliminacyjną z powodu nadwrażliwości pokarmowej”*. Promotorem w przewodzie doktorskim była dr hab. Janina Piotrowska-Jastrzębska.

W 2006 r. dr Motkowski uzyskał tytuł specjalisty w dziedzinie pediatrii. Od 2008 r. rozpoczął pracę na stanowisku adiunkta w Klinice Pediatrii, Reumatologii, Immunologii i Chorób Metabolicznych Kości Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, gdzie pracuje do chwili obecnej. W 2012 r. uzyskał tytuł specjalisty w dziedzinie immunologii klinicznej po odbyciu w latach 2008-2011 stażu specjalizacyjnego w Oddziale Immunologii Instytutu

„Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie. W 2021 r. otrzymał certyfikat lekarza lipidologa Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego.

**2. Ocena osiągnięcia naukowego stanowiącego cykl publikacji pt. „Ocena bezpieczeństwa leczenia statynami dzieci z hipercholesterolemią rodzinną”**

Podstawę do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego stanowi cykl powiązanych tematycznie trzech publikacji naukowych opublikowanych w recenzowanych czasopismach w latach 2022-2023 o łącznym IF 11,2 (wg bazy Journal Citation Reports) i łącznej liczbie punktów MNiSW 380 stanowiący osiągnięcie naukowe wg art. 219 ust 1 pkt 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2023 r., poz. 742 ze zm.). We wszystkich pracach stanowiących cykl Habilitant jest pierwszym autorem.

1. **Motkowski R.**, Maciejczyk M., Hryniewicka M., Karpińska J., Mikołuc B.: Effect of statin therapy on the plasma concentrations of retinol, alpha-tocopherol and coenzyme Q10 in children with familial hypercholesterolemia. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 2022:36,75-84, IF: 3,4; MNiSW: 100.
2. **Motkowski R.**, Alifier M., Abramowicz P., Konstantynowicz J., Mikołuc B., Stasiak-Barmuta A.: Innate and acquired cellular immunity in children with familial hypercholesterolemia treated with simvastatin. *Journal of Clinical Medicine*, 2022:11, 10, 13, IF: 3,9; MNiSW: 140.
3. **Motkowski R.**, Abramowicz P., Kubalska J., Mikołuc B, Konstantynowicz J.: Efficacy and safety of statin treatment in children with familial hypercholesterolemia: outcomes of a 20 years of experience. *Journal of Clinical Medicine*, 2023:12, 23, 14, IF: 3,9; MNiSW: 140.

W pierwszej pracy Habilitant podjął się oceny wpływu terapii statynami na stężenie w osoczu witamin antyoksydacyjnych w grupie dzieci z rodzinną hipercholesterolemią (FH). W dostępnym piśmiennictwie niewiele jest danych na temat stężenia koenzymu Q10 w osoczu dzieci z rodzinną hipercholesterolemią leczonych statynami, nie ma doniesień dotyczących

wpływu leczenia statynami na poziom retinolu u dzieci, a na temat alfa-tokoferolu doniesienia dotyczące populacji dzieci z rodzinną hipercholesterolemią są bardzo skąpe.

Przeprowadzona analiza uzyskanych wyników nie wykazała istotnych statystycznie różnic w stężeniu retinolu, alfa-tokoferolu i koenzymu Q10 pomiędzy badanymi grupami dzieci. Odniesienie stężenia badanych witamin do stężenia cholesterolu całkowitego także nie ujawniło istotnych statystycznie różnic w zakresie badanych parametrów. Ocena korelacji wykazała w całej badanej grupie dzieci wprost proporcjonalne zależności pomiędzy stężeniami wszystkich badanych witamin.

W podsumowaniu autorzy stwierdzili, że leczenie statynami przez 6 miesięcy nie wpłynęło w sposób istotny na stężenie witamin antyoksydacyjnych w osoczu badanych dzieci i w związku z tym nie ma wystarczających przesłanek do potrzeby stosowania u dzieci z hipercholesterolemią rodzinną dodatkowej suplementacji witaminami antyoksydacyjnymi i modyfikacji diety ubogotłuszczowej i niskocholesterolowej.

Głównym ograniczeniem tej pracy była niewielka grupa badanych dzieci (n=26 z podziałem na dzieci poddane leczeniu statynami (n=13) i dzieci, u których nie włączono jeszcze leczenia (n=13), co autorzy sami przyznają w dyskusji pracy. Podobny problem stanowi częste ograniczenie w przypadku chorób rzadkich. Rodzinna hipercholesterolemia w populacji dzieci jest jeszcze rzadziej diagnozowaną chorobą w porównaniu z populacją osób dorosłych. W piśmiennictwie również można spotkać grupy pacjentów znacznie różniące się liczebnością, przy czym większe grupy dzieci charakteryzują najczęściej badania wieloośrodkowe (Wittenstein et al., Eur J Pediatr 2002; 161:S70-S74; n=28; Avis et al., J Pediatr 2011; 158:458-62; n=29; Clauss et al., Pediatrics 2005; 116:682-88; n=54; Braamskamp et al., J Pediatr 2015; 167:338-43; n=106).

W drugiej pracy Habilitant podjął temat wpływu terapii statynami na odporność nieswoistą i swoistą u dzieci z hipercholesterolemią rodzinną. W piśmiennictwie niewiele jest doniesień dotyczących analizy populacji leukocytów w krwi obwodowej dzieci z tą chorobą, a u dzieci leczonych statynami z powodu rodzinnej hipercholesterolemii takiej analizy wcześniej nie wykonywano. Autorzy stwierdzili, że długotrwałe leczenie statynami dzieci z FH, zmniejszające w sposób istotny stężenie cholesterolu nie prowadzi do zmian w ilości granulocytów i monocytów, które są komórkowymi elementami odporności nieswoistej. Uzyskane wyniki nie wskazują także na istotne różnice w ilości i rozkładzie subpopulacji

limfocytów, komórek reprezentujących odporność swoistą, w krwi dzieci z FH leczonych statynami. Nie wykazano także różnic w ekspresji markerów aktywacji limfocytów T (cząsteczek CD69 i HLA-DR). Autorzy zauważyli natomiast pewne różnice w odsetku granulocytów wykazujących na swojej powierzchni ekspresję cząsteczki adhezyjnej CD11a, który był istotnie wyższy w grupie dzieci leczonych statynami. Podobną, ale nieistotną statystycznie zależność zaobserwowano w zakresie ekspresji cząsteczek CD11b i CD11c. Pomiędzy analizowanymi grupami dzieci nie wykazano różnic dotyczących odsetka granulocytów z ekspresją cząsteczki adhezyjnej CD18 na powierzchni komórek.

Pewne różnice zauważono również w ekspresji receptora TLR2 na powierzchni leukocytów krwi obwodowej. Wykazano istotnie wyższą ekspresję tego receptora w populacji granulocytów i monocytów dzieci leczonych statynami, przy braku różnic w jego ekspresji na powierzchni limfocytów. Jednocześnie ekspresja receptora TLR4 w tej grupie była istotnie niższa na powierzchni limfocytów i wykazywała podobną tendencję w przypadku granulocytów. Nie stwierdzono natomiast żadnych różnic pomiędzy badanymi grupami dzieci w ekspresji receptora TLR4 na powierzchni monocytów. Autorzy stwierdzili, że uzyskane wyniki dotyczące ekspresji cząsteczek adhezyjnych i receptorów TLR wymagają potwierdzenia w kolejnych badaniach, ponieważ zmiany w ich ekspresji na powierzchni komórek układu immunologicznego mogą mieć znaczenie dla bezpieczeństwa stosowania statyn u dzieci. Wzrost ekspresji tych cząsteczek na powierzchni leukocytów może bowiem wiązać się z rozwojem przewlekłego stanu zapalnego, który towarzyszy miażdżycy.

W trzeciej pracy Habilitant podsumował swoje doświadczenia wynikające z 20-letniej opieki nad pacjentami pediatrycznymi z hipercholesterolemią rodzinną w Poradni Schorzeń Metabolicznych Uniwersyteckiego Dziecięcego Szpitala Klinicznego w Białymstoku. Analizie poddano skuteczność i bezpieczeństwo zastosowanego leczenia hipolipemizującego statynami, szczególnie w kontekście prawidłowego rozwoju fizycznego mierzonego podstawowymi parametrami antropometrycznymi.

Szczegółowa analiza dostępnych danych z wizyt kontrolnych i ich odniesienie do siatek centylowych wykazała częstsze występowanie otyłości wśród dzieci leczonych statynami. Analiza w podgrupach pokazała, że otyłość występuje istotnie częściej u leczonych farmakologicznie dziewcząt powyżej 10 roku życia. Uzyskane wyniki wymagają na pewno dalszych analiz w kontekście konsekwentnego leczenia dietą niskocholesterolową i

niskotłuszczową w przypadku obserwowanych nadmiernych przyrostów masy ciała w trakcie farmakoterapii. W piśmiennictwie nie ma doniesień o podobnych obserwacjach w grupie dzieci z FH leczonych statynami. W grupie osób dorosłych podobne, bardzo nieliczne doniesienia można znaleźć w starszej literaturze (badanie kliniczne „Lovastatin 5-year safety and efficacy”, 1993). Autorzy publikacji zauważają natomiast, że w nowszych badaniach takich doniesień nie ma. Obserwowany wzrost BMI w trakcie farmakoterapii zdaniem Autorów mógł wynikać z zaniechania diety ubogocholesterolowej po włączeniu leczenia statynami. Z drugiej strony, ta zależność była bardziej widoczna w grupie dziewcząt, a słabiej w całej grupie dzieci, co mogło wynikać z większej aktywności fizycznej chłopców w tym wieku. Autorzy podkreślają także, że wyjaśnienie przyczyn tych obserwacji wymagałoby przeprowadzenia dokładniejszych badań ukierunkowanych na to zagadnienie.

Warto podkreślić, że wszystkie publikacje wchodzące w skład cyklu są oryginalne. W piśmiennictwie można znaleźć stosunkowo niewiele prac dotyczących wpływu leczenia statynami na wzrost i rozwój dzieci, zwłaszcza w kontekście analizy zaburzeń równowagi oksydoredukcyjnej czy rozwoju przewlekłego stanu zapalnego. Oba wspomniane aspekty związane są z patogenezą miażdżycy i są szczególnie ważne dla pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią. Zwłaszcza ciekawe wydają się wyniki dotyczące ekspresji specyficznych cząsteczek adhezyjnych oraz receptorów zaangażowanych w inicjowanie nieswoistej odpowiedzi immunologicznej na powierzchni leukocytów krwi obwodowej. Wyniki uzyskane w tych badaniach są szczególnie istotne z punktu widzenia bezpieczeństwa stosowania terapii statynami u pacjentów pediatrycznych w kontekście wpływu statyn na niedojrzały układ immunologiczny, co może przekładać się w przyszłości na konieczność stosowania silniejszych leków przeciwzapalnych u nastolatków, aby zredukować u nich ryzyko rozwoju miażdżycy. Ciekawe wydają się również wyniki opisane w pracy podsumowującej 20-letnie doświadczenia w opiece nad pacjentami pediatrycznymi z rodzinną hipercholesterolemią, z których wynika potencjalna zależność pomiędzy terapią statynami, a wzrostem BMI w grupie leczonych dzieci, a zwłaszcza w grupie dziewcząt powyżej 10 r.ż. Jest to obserwacja ważna nie tylko z punktu widzenia bezpieczeństwa leczenia, ale także z powodu zagrożenia wzrostem wagi i otyłości, która stanowi niezależny czynnik ryzyka rozwoju miażdżycy i chorób układu krążenia. Habilitant podkreśla w autoreferacie, że niezależnie od przyczyn obserwowanej tendencji do wzrostu masy ciała w

trakcie leczenia farmakologicznego monitorowanie parametrów antropometrycznych musi być ważnym elementem opieki nad dziećmi z rodzinną hipercholesterolemią, która powinna również obejmować poradnictwo dietetyczne.

### 3. Ocena pozostałych osiągnięć naukowych

Do pozostałych osiągnięć naukowych Habilitant zalicza cykl prac dotyczących leczenia dietetycznego u dzieci. Podczas stażu naukowego w ośrodku badawczym Numico Research w Wageningen (Holandia) Habilitant miał okazję zapoznać się z różnymi metodami wykorzystywanymi w ocenie bezpieczeństwa żywienia dzieci zdrowych i leczonych dietetycznie. Prowadzona tam tematyka badawcza zainteresowała Habilitanta i zainicjowała rozpoczęcie własnych badań w tym zakresie, co zaowocowało szeregiem publikacji z tego tematu. Do tego cyklu należy praca, w której Habilitant i współautorzy próbowali określić różnice w częstości występowania chorób układu krążenia w rodzinach dzieci leczonych dietetycznie preparatami sojowymi lub hydrolizatami kazeiny z powodu alergii/nietolerancji pokarmowej i żywionych wg zasad żywienia dzieci zdrowych. Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami. Stwierdzono natomiast wcześniejsze występowanie chorób układu krążenia u rodziców badanych dzieci niż u ich dziadków (Mikołuc B., **Motkowski R.**, Krasnow A., Białokoz-Kalinowska I., Piotrowska-Jastrzębska J. The incidence of some civilization diseases in families of children with food allergy/intolerance. Roczniki Akademii Medycznej w Białymstoku, 2003;(48): 105-111).

W kolejnej pracy Habilitant i współautorzy oceniali różnice w stężeniu fibrynogenu, jako czynnika przedwczesnego rozwoju miażdżycy u dzieci leczonych w okresie niemowlęcym mieszankami sojowymi lub kazeinowymi. Nie stwierdzono istotnych różnic w stężeniu glukozy i podstawowych frakcji lipidów pomiędzy badanymi grupami. Wykazano natomiast wyższe stężenia fibrynogenu u dzieci, które miały obciążony wywiad rodzinny chorobami układu krążenia niezależnie od sposobu żywienia w okresie niemowlęcym (Mikoluc B., **Motkowski R.**, Piotrowska-Jastrzebska J., Janicka K., Koput A., Wysocka J. Plasma fibrinogen concentration in pediatric patients treated with an elimination diet based on soy proteins and casein hydrolyzate. Roczniki Akademii Medycznej w Białymstoku; 2006;51:214-218).



W pracy z 2009 roku Habilitant i współautorzy podjęli próbę oceny stężenia retinolu, alfa-tokoferolu i koenzymu Q10 w krwi dzieci leczonych wcześniej dietetycznie. W grupie dzieci leczonych dietą eliminacyjną wykazano wyższe niż w grupie kontrolnej stężenia retinolu i alfa-tokoferolu. Nie wykazano natomiast różnic w stężeniu koenzymu Q10 (Mikołuc B., **Motkowski R.**, Karpinska J., Piotrowska-Jastrzebska J. Plasma levels of vitamins A and E, coenzyme Q10, and anti-ox-LDL antibody titre in children treated with an elimination diet due to food hypersensitivity. *Int J Vit Nutr Res* 79(5),2009,328-336).

We wszystkich wymienionych pracach Habilitant był drugim autorem. Prace te nawiązywały do teorii „programowania metabolicznego”, która zakłada, że niekorzystny czynnik, jeżeli zadziała w tzw. „krytycznym” okresie rozwoju człowieka może spowodować trwające całe życie zmiany czynnościowe bądź strukturalne organizmu. Takim „krytycznym” okresem w rozwoju człowieka jest okres prenatalny, potem niemowlęctwo i okres dojrzewania, a za jeden z najważniejszych modyfikujących czynników środowiskowych uznaje się sposób żywienia. Do tych zainteresowań nawiązywał również napisany wspólnie z prof. Janiną Piotrowską-Jastrzębską rozdział w monografii prof. Mirosławy Urban „Miażdżyca u dzieci i młodzieży” (2007 r.)

Habilitant zajmował się także szczególną grupą pacjentów pediatrycznych, do której należą dzieci z fenylketonurią (PKU). Ta wrodzona choroba metaboliczna wymaga ograniczenia spożycia w diecie fenylalaniny i stosowania długotrwałego leczenia dietą eliminacyjną. We współpracy z prof. Bożeną Mikołuc Habilitant opracował książkowy poradnik dla rodziców dzieci z fenylketonurią („Fenylketonuria – pierwszy rok życia dziecka” Mikołuc B., **Motkowski R.**) oraz autorski, oryginalny program komputerowy służący do monitorowania diety dzieci z tą chorobą zaakceptowany do stosowania w praktyce klinicznej i ambulatoryjnej (Program komputerowy „DIETA PKU 2005” Mikołuc B., **Motkowski R.**, Nadolna I., Kaczmarek M., Piotrowska-Jastrzebska J).

Kolejnym osiągnięciem naukowym Habilitanta jest cykl prac dotyczących profilaktyki zakażeń u dzieci z wrodzonymi błędami odporności, w tym u dzieci z asplenią. Powstały one w ramach projektu badawczego rozpoczętego w 2007 r., którego Habilitant był kierownikiem (PBZ-MNISW-119/P05/04), we współpracy z Instytutem „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka” oraz Wydziałem Szczepień Instytutu Zdrowia Publicznego w Helsinkach. Celem projektu było przeprowadzenie badania odpowiedzi immunologicznej na szczepienie skoniugowaną

szczepionką 7-walentną (PCV7), przeciwko pneumokokom u dzieci bez śledziona. Do badania włączono 30 dzieci, z których 15 było wcześniej szczepionych szczepionką polisacharydową (PPV), a 15 nie było wcześniej poddawanych wakcytacji. W badaniu wykazano podobne stężenie przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom polisacharydowym *Streptococcus pneumoniae* w obu grupach przed szczepieniem i przynajmniej dwukrotny wzrost stężenia tych przeciwciał po szczepieniu szczepionką skoniugowaną. W wyniku realizacji tego projektu powstała praca opublikowana w European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (Mikoluc B., Kayhty H., Bernatowska E., **Motkowski R.** Immune Response to the 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in 30 Asplenic Children. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2008 Oct;27(10):923-8).

Efektom tej wielośrodkowej i międzynarodowej współpracy była również publikacja, która powstała w wyniku przeprowadzonych badań nad skutecznością szczepień przeciwko *Haemophilus influenzae* typu b u dzieci i młodych dorosłych z asplenią wrodzoną lub po splenektomii. W pracy Habilitant i współautorzy wykazali, że stężenie przeciwciał dzieci wcześniej szczepionych nie różniło się istotnie od stężenia stwierdzonego u dzieci, które nie były wcześniej uodparniane. Nie wykazano także takich różnic pomiędzy dziećmi, które urodziły się bez śledziona lub straciły ją przed 6 rokiem życia, a tymi u których przeprowadzono splenektomię po 6 roku życia. Po szczepieniu nie obserwowano odczynów poszczepiennych, a stężenie przeciwciał skierowanych przeciw antygenowi polisacharydu otoczkowego *Haemophilus influenzae* typu b wzrosło istotnie statystycznie. Wszyscy pacjenci (n=20) po szczepieniu mieli ochronne stężenie przeciwciał, a 17 z nich wysokie ochronne. Lepszą odpowiedź obserwowano u pacjentów po splenektomii w porównaniu z pacjentami z asplenią wrodzoną (Mikoluc B, **Motkowski R.**, Käyhty H, Heropolitanska-Pliszka E, Pietrucha B, Bernatowska E. Antibody response to Haemophilus influenzae type-b conjugate vaccine in children and young adults with congenital asplenia or after undergoing splenectomy Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2012;31:805-809).

Zainteresowania naukowe Habilitanta związane z badaniem istoty zaburzeń immunologicznych u pacjentów z asplenią przyczyniły się także do udziału w roli współwykonawcy w projekcie finansowanym przez MNiSW (4.1-26035/ N N402 2430 33 - „Porównanie wybranych parametrów komórkowej i humoralnej odpowiedzi immunologicznej u pacjentów z wrodzonym i nabytym brakiem śledziona”). Projekt był realizowany w latach 2007-2010 we współpracy z Wydziałem Szczepień Instytutu Zdrowia



Publicznego w Helsinkach. W rezultacie powstała praca, której celem była ocena na powierzchni granulocytów dzieci z wrodzoną lub nabytą asplenią ekspresji receptorów związanych z różnicowaniem, dojrzewaniem i starzeniem tych komórek. Habilitant i współautorzy wykazali w tej pracy niewielki wzrost liczby granulocytów obecnych w krążeniu u dzieci z asplenią w porównaniu do dzieci zdrowych. Stwierdzono również niższą ekspresję CD45 i wyższą ekspresję CD16 na powierzchni neutrofilii w grupie dzieci z asplenią w porównaniu do grupy kontrolnej. Wyższą ekspresję cząsteczek adhezji komórkowej (CD11, TREM-1) na powierzchni granulocytów stwierdzono w grupie dzieci z asplenią wrodzoną, co może świadczyć o zwiększonej „gotowości prozapalnej” neutrofilii w tej grupie (Mikoluc B, Michalkiewicz J, **Motkowski R**, Smolka D, Pietrucha B, Piotrowska-Jastrzebska J, Bernatowska E., Neutrophil Phenotypic Characteristics in Children with Congenital Asplenia and Splenectomized for Hereditary Spherocytosis Immunol Invest. 2012;41(1):61-74).

Celem kolejnej pracy była charakterystyka subpopulacji limfocytów T w krwi obwodowej siedmiorga dzieci z asplenią wrodzoną i porównanie jej do grupy kontrolnej. Badane grupy nie różniły się liczebnością i rozkładem podstawowych subpopulacji limfocytów poza zwiększoną ekspresją cząsteczki CD8 na powierzchni limfocytów u pacjentów z asplenią wrodzoną. Zaobserwowano także różnice w ekspresji cząsteczek CD45RA, CD45RO i CD45RB oraz CD27 w populacji limfocytów CD4+ i CD8+ oraz zmniejszoną produkcję IL-10 przez limfocyty CD4+, co może wskazywać na przesunięcie aktywności limfocytów w stronę odpowiedzi prozapalnej. Zmiany o podobnym charakterze zauważono wcześniej również w populacji granulocytów (**Motkowski R**, Michalkiewicz J, Mikoluc B, Smolka-Afifi D, Pietrucha B, Kubiszewska I, Piotrowska-Jastrzebska J, Bernatowska E. Peripheral blood T lymphocyte subsets in children with congenital asplenia. Human Immunology 73 (2012):1091-1097).

We wszystkich wymienionych pracach Habilitant był pierwszym, drugim lub trzecim autorem, a w jednej z nich pełnił rolę kierownika zespołu. Wszystkie prace prezentowały oryginalne wyniki dotyczące aktywności układu immunologicznego u dzieci z asplenią. Habilitant współpracował również z Polską Grupą Roboczą ds. Wrodzonych Błędów Odporności, co przełożyło się na udział w publikacji licznych, regularnie uaktualnianych zaleceń dotyczących zapobiegania chorobom zakaźnym u pacjentów z asplenią i z innymi wrodzonymi błędami odporności, które Habilitant wymienia w autoreferacie.

Podsumowując, pozostałe osiągnięcia naukowe Habilitanta częściowo nawiązują do osiągnięcia stanowiącego cykl publikacji pt. „Ocena bezpieczeństwa leczenia statynami dzieci z hipercholesterolemią rodzinną” stanowiąc do niego wprowadzenie (prace związane z bezpieczeństwem leczenia dietetycznego u dzieci), a częściowo uzupełniają o inne aspekty. Do tej drugiej grupy należą prace związane z oceną parametrów równowagi antyoksydacyjnej w różnych stanach chorobowych dzieci opisane przez Habilitanta w autoreferacie oraz cykl publikacji związany z profilaktyką zakażeń u dzieci z wrodzonymi błędami odporności, w tym u dzieci z asplenią.

Dodatkową wartość stanowi praktyczny aspekt dorobku naukowego w postaci prac publikowanych w czasopismach bez „IF”, ale ważnych z punktu widzenia rozpowszechniania zasad postępowania diagnostycznego i leczniczego w oparciu o aktualną wiedzę medyczną, standardy oraz stanowiska ekspertów. Habilitant był współautorem kilkunastu prac opublikowanych w czasopismach: „Standardy Medyczne Pediatria” (2009-2015), „Pediatria po Dyplomie” (2007-2010), „Zakażenia” (2008-2013), Przegląd Epidemiologiczny (2009), Nowa Medycyna (2009), Polski Merkurusz Lekarski (2002), Terapia (2002), Przegląd Pediatryczny (2001).

#### **4. Ocena aktywności naukowej realizowanej w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej**

Dr Motkowski rozpoczynał aktywność naukową w 2001 r. jako asystent w Zakładzie Propedeutyki Pediatrii AMB, przekształconym w 2006 r. w Klinikę Pediatrii i Zaburzeń Rozwoju Dzieci i Młodzieży (obecnie: Klinika Pediatrii, Reumatologii, Immunologii i Chorób Metabolicznych Kości Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku). W tym samym roku Habilitant odbył również staż naukowy w ramach stypendium Fundacji Ovita Nutricia w ośrodku badawczym Numico Research B.V., Wageningen, Holandia. Następnie w latach 2004-2007 realizował grant Fundacji Badawczej Nutricia (RG1/2004) pt.: “Evaluation of plasma level of vitamin A, E, coenzyme Q10 and ox-LDL in children with phenylketonuria” jako współwykonawca wielośrodkowego projektu realizowanego z udziałem 7 ośrodków klinicznych w Polsce zaangażowanych w opiekę nad dziećmi z fenylketonurią.

Od 2008 r. do chwili obecnej dr Motkowski pracuje jako adiunkt w Klinice Pediatrii, Reumatologii, Immunologii i Chorób Metabolicznych Kości Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. W latach 2008 – 2011 Habilitant odbywał staż specjalizacyjny z immunologii klinicznej w Oddziale Immunologii Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie, z którym współpracował wcześniej podczas realizacji grantu MNISW (PBZ-MNISW-119/P05/04) pt.: “Opracowanie standardów immunodiagnostycznych i terapeutycznych dla pierwotnych niedoborów odporności”. Był to projekt realizowany w latach 2005-2008, w którym Habilitant pełnił funkcję kierownika.

Podczas realizacji grantu MNiSW (1-26035/ N N402 2430 33) – „Porównanie wybranych parametrów komórkowej i humoralnej odpowiedzi immunologicznej u pacjentów z wrodzonym i nabytym brakiem śledziony” realizowanego w latach 2007-2010 Habilitant współpracował z Wydziałem Szczepień Instytutu Zdrowia Publicznego w Helsinkach. W 2010 r. współpracował z Kliniką Pediatrii i Nefrologii Dziecięcej UMB, Zakładem Inżynierii Mechanicznej Politechniki Białostockiej oraz German Urinary Calculus Center w Bonn podczas realizacji projektu dotyczącego zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej i ryzyka tworzenia szczawianowych kamieni nerkowych w populacji dzieci i młodzieży. Od 2014 r. współpracował z Uniwersytetem w Greifswaldzie jako członek zespołu organizacyjnego badania populacyjnego „Białystok PLUS”.

Ponadto od 2010 roku Habilitant uczestniczy w pracach Polskiej Grupy Roboczej ds. Wrodzonych Błędów Odporności (WBO), której zadaniem jest poprawa wykrywalności oraz jakości życia pacjentów z WBO w Polsce. Jest również koordynatorem Centrum Leczenia Zaburzeń Lipidowych Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego. W 2023 roku Habilitant został zaproszony do prac Komitetu Sterującego zajmującego się przygotowaniem wytycznych dotyczących „Diagnostyki i Postępowania w Chorobach Rzadkich związanych z zaburzeniem Syntezy i Metabolizmu Cholesterolu.

## **5. Inne osiągnięcia Habilitanta**

Habilitant wykazał się również istotną aktywnością dydaktyczną, organizatorską i popularyzatorską, którą opisał w autoreferacie. Od 2001 r. jest zaangażowany w dydaktykę

Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, a od 2007 roku również Wydziału Nauczania w Języku Angielskim (*Division of Medical Education In English*). Prowadził także zajęcia dla studentów Oddziału Stomatologii oraz kierunku Dietetyka Wydziału Nauk o Zdrowiu UMB. Był promotorem pracy licencjackiej i magisterskiej na Wydziale Nauk o Zdrowiu UMB. Prowadził wykłady dotyczące realizacji szczepień ochronnych i zagadnień związanych z immunologią kliniczną na kursach podyplomowych dla lekarzy i diagnostów laboratoryjnych oraz w ramach szkoleń organizowanych przez Oddział Białostocki Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego. Jest opiekunem specjalizacji z pediatrii. Od 2005 r. prowadzi wykłady dla przyszłych rodziców dotyczące szczepień ochronnych w Szkole Rodzenia Szpitala Miejskiego w Białymstoku.

Habilitant jest członkiem towarzystw naukowych i grup badawczych. Był wykładowcą na zjazdach naukowych, laureatem nagród naukowych i dydaktycznych Rektora UMB, recenzentem manuskryptów w czasopiśmie *Atherosclerosis Plus* oraz prowadził konsultacje w sprawie aplikacji projektów badawczych w ramach programu „Białystok PLUS”. W latach 2005-2015 był kierownikiem jednego i wykonawcą czterech badań klinicznych.

### **Dane bibliometryczne**

Na dorobek naukowy Habilitanta składa się 29 prac oryginalnych (w tym 3 stanowią osiągnięcie naukowe pt. „Ocena bezpieczeństwa leczenia statynami dzieci z hipercholesterolemią rodzinną”), 17 poglądowych, 3 opisy przypadków i 1 list do Redakcji

Całkowity Impact Factor publikacji: 76,717

Punkty MNiSW – 1625

Liczba cytowań:

– wg Web of Science:

– Core Collection – 264; Indeks Hirscha: 8

– All Databases – 280; Indeks Hirscha: 8

– SCOPUS – 330; Indeks Hirscha: 9

W większości z prac (37/50) Habilitant jest pierwszym, drugim lub trzecim Autorem.

## 6. Uwagi

1. Na str. 1 autoreferatu Habilitant wymienia nazwę „stypendium Fundacji Ovita Nutritia”, podobnie na str. 27 „Grant Fundacji Badawczej Nutritia”, podczas gdy prawidłowa nazwa to „Nutricia”; na str. 22 w nazwie „grant badawczy Fundacji Nutricia RG1/2004” pisownia jest już prawidłowa.
2. Na str. 3 autoreferatu w omówieniu celu osiągnięcia naukowego brakuje nazw genów, w których występują mutacje związane z rozwojem rodzinnej hipercholesterolemii (FH). Habilitant podaje jedynie numery w bazie OMIM, które odsyłają czytelnika do informacji na ich temat, jednak jeden z odnośników jest błędny (#107703) i prawdopodobnie chodzi tu o #107730 i gen APOB, kodujący apolipoproteinę B. Te same numery w bazie OMIM podane są w obu pracach Habilitanta opublikowanych w Journal of Clinical Medicine odpowiednio w roku 2022 i 2023.
3. Na str. 3 autoreferatu w omówieniu celu osiągnięcia naukowego podana jest częstość występowania FH w Europie jako 1:217 na podstawie publikacji Nordestgaard i Benn z 2017 r., podczas gdy te dane pochodzą w rzeczywistości z pracy Benn i wsp. z 2016 r. i dotyczą populacji duńskiej (Benn M. et al., Mutations causative of familial hypercholesterolemia: screening of 98098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217. European Heart Journal. 2016; 37: 1384-1394). Nordestgaard i Benn w publikacji z 2017 r. piszą o częstości występowania FH w Europie bardziej ogólnie, tzn. 1:200 – 1:250 (Nordestgaard BG, Benn M. Genetic testing for familial hypercholesterolaemia is essential in individuals with high LDL cholesterol: who does it in the world? European Heart Journal. 2017; 38: 1580–1583). To samo cytowanie można znaleźć w pracy Habilitanta w Cardiovascular Drugs and Therapy z 2022 r. i Journal of Clinical Medicine z 2023 r.

4. Na str. 3 autoreferatu cytowanie dotyczące „Cumulative LDL cholesterol burden” w omówieniu celu osiągnięcia naukowego (Nordestgaard i Benn, 2017) wydaje się nieodpowiednie, ponieważ nie zawiera przytaczanych danych (Nordestgaard BG, Benn M. Genetic testing for familial hypercholesterolaemia is essential in individuals with high LDL cholesterol: who does it in the world? *European Heart Journal*. 2017; 38: 1580–1583). Chodzi tu prawdopodobnie o pracę Nordestgaard i wsp. z 2013 r, w której rzeczywiście można znaleźć takie dane (Nordestgaard et al., Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. *European Heart Journal*. 2013; 34: 3478-3490).
5. Na str. 27 autoreferatu Habilitant opisuje przypadek dziewczynki z zespołem hiper-IgD związanym z „niedoborem kwasicy mewalonowej”, podczas gdy chodzi tu prawdopodobnie o niedobór kinazy mewalonowej/mewalonianowej (MKD), której niedobór lub brak związany jest odpowiednio z rozwojem zespołu hiper-IgD (HIDS) lub kwasicy mewalonowej/mewalonianowej. Jest to nawiązanie do jednej z prac Habilitanta, opisu przypadku z 2013 r. opublikowanego w *Pediatric Rheumatology*. Przedstawiono tam przypadek 4-letniej dziewczynki, u której wykryto niedobór kinazy mewalonowej („mevalonate kinase deficiency”) i stwierdzono kwasicę mewalonową (mevalonic aciduria), w publikacji opis jest więc prawidłowy (Wolska-Kuśnierz B, Mikołuc B, **Motkowski R**, Kałwak K, Bernatowska E, Rowczenio D. HSCT in mevalonate kinase deficiency. *Pediatric Rheumatology* 2013, 11(Suppl 1): A247).

Wymienione zastrzeżenia nie umniejszają jednak wartości dorobku naukowego Habilitanta.



## 7. Wnioski końcowe

Dr n. med. Radosław Motkowski przedstawił wartościowe osiągnięcia naukowe, które spełniają kryteria art.219 ust 1 pkt 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2023 r., poz. 742 ze zm.) i stanowią znaczący wkład w rozwój nauk medycznych. Habilitant wykazał także istotną aktywność naukową w więcej niż jednej uczelni/institucji naukowej, która przełożyła się na dalszą współpracę i realizację kolejnych projektów badawczych.

W związku z pozytywną oceną dorobku naukowego Habilitanta zwracam się do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z wnioskiem o kontynuowanie postępowania w sprawie nadania dr n. med. Radosławowi Motkowskiemu stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Katedra i Zakład Histologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny  
*Lucyna Kaszubowska*  
dr hab. Lucyna Kaszubowska