

WPŁYNĘŁO

08. 03. 2021

AND/ADNM-5920-H-21/20/14/4/21

Dr hab. med. Jacek Wolf
Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii
Gdański Uniwersytet Medyczny

Gdańsk, 27 lutego 2021 roku

Ocena dorobku naukowego i osiągnięcia naukowego

**dr n. med. Janusza Skrzypeckiego, adiunkta w Zakładzie Fizjologii i Patofizjologii
Eksperymentalnej, Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.**

Na mocy uchwały nr 486/2020 Rady Dyscyplin Nauk Medycznych WUM z dnia 16 grudnia 2020 r. dotyczącej powołania komisji w postępowaniu w sprawie nadania tytułu doktora habilitowanego dr n. med. Januszowi Skrzypeckiemu w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne, zostałem powołany w roli recenzenta w składzie tej komisji.

Dane biograficzne oraz działalność zawodowa i naukowa Kandydata.

Dr n. med. Janusz R. Skrzypecki ukończył studia na I Wydziale Lekarskim WUM w roku 2014 z wyróżnieniem. W tym samym roku zdał Lekarski Egzamin Końcowy uzyskując bardzo wysoką notę (>90%).

W 2016 roku Habilitant uzyskał stopień doktora nauk medycznych na I Wydziale Lekarskim Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego na podstawie tezy: "Wpływ odnerwienia nerek na regulację ciśnienia tętniczego i działanie wybranych leków hipotensyjnych w doświadczalnym modelu nadciśnienia tętniczego". Promotorem pracy był prof. Marcin Ufnal.

Pracę zawodową Habilitant podjął bezpośrednio po studiach lekarskich pierwotnie w ramach stażu podyplomowego w Szpitalu Wolskim w Warszawie (2014-2015), następnie jako asystent w Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie (2015-2016), a od 2016 r jako rezydent

w Klinice Okulistyki Szpitala im. Orłowskiego w Warszawie. Od 2019 tj. od czwartego roku szkolenia specjalizacyjnego kontynuuje pracę zawodową w Samodzielnym Publicznym Klinicznym Szpitalu Okulistycznym WUM w Warszawie.

Dr n. med. Janusz Skrzypecki od 2016 r. łączy praktykę lekarską z działalnością naukową i dydaktyczną w ramach zatrudnienia w Zakładzie Fizjologii i Patofizjologii Eksperymentalnej WUM, pierwotnie na stanowisku asystenta, a od 2017 r. - adiunkta.

Od czasu studiów, Habilitant także poszerzał wiedzę i doświadczenie podczas krótkich staży zagranicznych tj. w Klinice Okulistyki, Manchester Royal Eye Hospital, Manchester, Wielka Brytania (1 miesiąc) oraz w Klinice Okulistyki Uniwersytetu Columbia, NY, USA (3 miesiące).

Dorobek naukowy

Dorobek naukowy doktora Janusza Skrzypeckiego w dniu 08.07.2020 (początek postępowania) składał się z 18 prac o łącznym współczynniku oddziaływania (ang. *Impact Factor*, IF) wynoszącym 37,778; liczba cytowań (bez autocytowań) wg. *Web of Science* 116, Indeks Hirscha = 4.

Zwraca uwagę fakt, że w okresie po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych we wszystkich publikacjach Habilitant jest pierwszym autorem oraz w większości prac także autorem korespondencyjnym. Na ten okres pracy naukowej przypada także 2/3 zgromadzonej sumy punktów IF. Świadczy to o istotnym zaangażowaniu dr Skrzypeckiego na każdym etapie powstawania publikowanych prac, a także mając na uwadze relatywnie krótkie interwały ukazywania się kolejnych publikacji, na wysokie umiejętności organizacyjne, determinację i skuteczność w pozyskiwaniu środków na zaawansowane eksperymenty – jednym słowem, dojrzałość naukową.

Należy podkreślić, że Habilitant od początku aktywności naukowej angażuje się w realizację badań w macierzystej Jednostce kierowanej przez p. prof. Marcina Ufnalą, a publikacje, których Habilitant jest współautorem osiągają wysoką cytowalność np.: Ufnal M, Jazwiec R, Dadlez M, Drapala A, Sikora M,

Skrzypecki J. Trimethylamine-N-oxide: a carnitine-derived metabolite that prolongs the hypertensive effect of angiotensin II in rats. Can J Cardiol. 2014;30:1700-5 (liczba cytowań w styczniu 2021 = 93).

Należy odnotować, że dorobek naukowy opisany wskaźnikami bibliograficznymi spełnia kryteria wymagane do uzyskania tytułu doktora habilitowanego.

Ocena osiągnięcia naukowego

Osiągnięcie naukowe tworzy cykl 6 publikacji p.t. „Wspólne neurohormonalne mechanizmy regulacji ciśnienia wewnątrzgałkowego oraz ciśnienia tętniczego – znaczenie dla praktyki okulistycznej”, o łącznej punktacji IF=14,1; MNiSW 460 pkt. Habilitant jest pierwszym, a także korespondencyjnym autorem wszystkich sześciu artykułów, opublikowanych w czasopismach z pierwszego kwartyła (1 praca), drugiego kwartyła (dwie prace) i trzeciego kwartyła (trzy prace).

1. Skrzypecki J, Grabska-Liberek I, Przybek J, Ufnal M. A common humoral background of intraocular and arterial blood pressure dysregulation. *Curr Med Res Opin.* 2018 Mar;34(3):521-529.
2. Skrzypecki J, Niewęglowska K, Samborowska E. Valeric Acid, a Gut Microbiota Product, Penetrates to the Eye and Lowers Intraocular Pressure in Rats. *Nutrients.* 2020 Jan 31;12(2):387.
3. Skrzypecki J, Żera T, Ufnal M. Butyrate, a Gut Bacterial Metabolite, Lowers Intraocular Pressure in Normotensive But Not in Hypertensive Rats. *J Glaucoma.* 2018 Sep;27(9):823-827.
4. Skrzypecki J, Ufnal M. The Upright Body Position Increases Translaminar Pressure Gradient in Normotensive and Hypertensive Rats. *Curr Eye Res.* 2017 Dec;42(12):1634-1637.

5. Skrzypecki J, Ciepiaszk K, Gawryś-Kopczyńska M. Low-dose Bevacizumab Decreases Ocular Hypotensive Effect of Angiotensin II in Sprague Dawley Rats. *Curr Eye Res.* 2021 Jan;46(1):127-134.
6. Skrzypecki J, Ufnal M, Szaflik JP, Filipiak KJ. Blood pressure and glaucoma: At the crossroads between cardiology and ophthalmology. *Cardiol J.* 2019;26(1):8-12.

W swoich pracach Autor zgłębiał zależności pomiędzy wartością i regulacją ciśnienia systemowego, a ciśnieniem w gałce ocznej. Cztery prace oryginalne wykonane zostały na modelu zwierzęcym (szczury), natomiast w dwóch pracach poglądowych uwzględnionych w Dziale, Autor zarysował stan wiedzy i możliwości praktyczne jej wykorzystania u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i jaskrą.

Powikłania w obrębie gałki ocznej, a w konsekwencji zmysłu wzroku, są trudnym zagadnieniem w hipertensjologii i kardiologii, dowodem czego jest reklasyfikacja kryteriów rozpoznania tych powikłań ujętych w kolejnych edycjach standardów postępowania w nadciśnieniu tętniczym, publikowanych w ostatnich latach, a sygnowanych przez światowe i polskie grupy eksperckie (wytyczne Europejskiego i Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego). Obecnie wyraża się pogląd, że jedynie bardziej zaawansowane zmiany diagnozowane w obrębie tylnego bieguna gałki ocznej można jednoznacznie przypisać nadciśnieniu tętniczemu. Jeszcze mniej wiemy nt. współzależności nieprawidłowej kontroli ciśnienia tętniczego, jego wartości i zmienności w różnych interwałach czasowych, a podwyższonym ciśnieniem w gałce ocznej. Argumentacja, która wskazuje na konieczność badania tego problemu wydaje się bardzo silna. Po pierwsze, podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe jest istotnym klinicznie, a co ważne, potencjalnie modyfikowalnym farmakologicznie czynnikiem rozwoju i zaawansowania uszkodzenia nerwu wzrokowego. Po drugie nadciśnienie tętnicze jest bardzo powszechne w naszej populacji, gdzie szacuje się, że ponad 10 milionów dorosłych Polaków ma ten najważniejszy czynnik ryzyka powikłań z zakresu układu krążenia (badania NATPOL i Pol-SENIOR). Habilitant we wstępie

autoreferatu wskazał, że podwyższone ciśnienie w gałce ocznej jedynie częściowo tłumaczy przebieg kliniczny jaskry, co w powiązaniu z faktem nieliniowej zależności pomiędzy ciśnieniem systemowym, a ciśnieniem wewnątrzgałkowym (słaba zależność liniowa jedynie ujawniona w dużych populacjach) skłania do poszukiwania humoralnych regulatorów wspólnych dla ciśnienia systemowego i wewnątrzgałkowego. Habilitant postawił hipotezę, która stanowi, że zaburzenia neurohormonalne mogą leżeć u wspólnej podstawy dysregulacji ciśnienia systemowego i wewnątrzgałkowego; problemowi temu poświęcił swoje cztery prace oryginalne. Dobór czynników neurohormonalnych, które dr Skrzypecki zdecydował się uwzględnić w swoich badaniach nie był przypadkowy i wskazuje na wiedzę Habilitanta dot. kierunków badania nadciśnienia tętniczego, patomechanizmów i potencjalnych nowych możliwości leczenia tego schorzenia.

Publikacja pierwsza i szósta w ujęciu formalnym stanowią przegląd literatury przedmiotu. W pracach tych, Habilitant przedstawił wnioski z badań eksperymentalnych (publikacja pierwsza) i badań klinicznych (publikacja szósta) dokumentujących zależności pomiędzy wartościami ciśnienia wewnątrzgałkowego i ciśnienia systemowego. Doktor Skrzypecki podkreślił, że trudno jednoznacznie określić zespół czynników wpływających na zależność pomiędzy wartością ciśnienia wewnątrzgałkowego, a ciśnienia systemowego. Istnieje szereg okoliczności modyfikujących odpowiedź nawet w obrębie eksperymentów z zastosowaniem tej samej substancji czynnej (droga podania, dawka). Podobnie gdy analizie poddaje się prostą zależność ciśnienia wewnątrzgałkowego w relacji do wartości ciśnienia tętniczego – wyniki nie są jednoznaczne. Powyższe obserwacje utwierdziły Habilitanta w słuszności własnych dociekań naukowych.

W eksperymentach zwieńczonych publikacjami wchodzącymi w skład Dzieła, dr Skrzypecki testował na modelach zwierzęcych wpływ metabolitów bakterii jelitowych, a także przeciwciał anti-VEGF na zmiany wartości ciśnienia systemowego i wewnątrzgałkowego. Rola krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych oraz wpływ przeciwciał hamujących czynnik wzrostu śródbłonna w regulacji ciśnienia systemowego były już przedmiotem dociekań naukowych. W świetle kontrowersji i niejednoznacznych danych, Habilitant, zakroił swoje badania uwzględniając szereg czynników

wpływających na planowane obserwacje, w tym drogę podania substancji czynnych, kontrolę autonomiczną i aktywność układu RAA, jak również pozycję ciała. Wybór kwasu walerianowego i kwasu masłowego w zaplanowanych eksperymentach potwierdza dobrą orientację Habilitanta w trendach badań w nadciśnieniu tętniczym. Rola w patogenezie tej choroby jaką odgrywa dieta pacjentów jest wciąż niedostatecznie poznana. Z kolei badania Habilitanta z zastosowaniem przeciwciał hamujących czynnik wzrostu śródbłonna podkreśliły znaczenie wyjściowego statusu neurohormonalnego dla jakościowej i ilościowej odpowiedzi hipertensyjnej oraz zmian ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Analizując przedstawione przed dra Skrzypeckiego do oceny prace stwierdzam, że badając i opisując złożone mechanizmy, Habilitant przyczynił się do lepszego zrozumienia wspólnej regulacji ciśnienia tętniczego i ciśnienia wewnątrzgałkowego dając perspektywę do dalszych dociekań o charakterze klinicznym. Prace te w swojej oryginalności stanowią wkład w światową naukę, a tym samym wypełniają ustawowe wymogi stawiane osiągnięciu habilitacyjnemu.

Ocena pozostałej aktywności naukowej

Pozostały dorobek habilitanta dotyczy:

- A. opracowania modelu zespołu suchego oka oraz prób leczenia tej patologii. Badania upowszechniono w następujących pracach:
 - Skrzypecki J, Huc T, Ciepiaszk K, Ufnal M. Effect of TMAO, a Gut-Bacteria Metabolite, on Dry Eye in a Rat Model. *Curr Eye Res.* 2019 Jun;44(6):651-656.
 - Skrzypecki J, Tomasz H, Karolina C. Variability of Dry Eye Disease Following Removal of Lacrimal Glands in Rats. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1153:109-115.
- B. Obliczania mocy soczewek wewnątrzgałkowych:
 - Skrzypecki J, Sanghvi Patel M, Suh LH. Performance of the Barrett Toric Calculator with and without measurements of posterior corneal curvature. *Eye (Lond).* 2019 Nov;33(11):1762-1767.

- Skrzypecki J, Grabska-Liberek I, Guskowska M, Izdebska J, Szaflik JP. Immersion Biometry for Intraocular Lens Power Calculation with Fourth-Generation Formulas. Clin Ophthalmol. 2020 Jul 28;14:2159-2162.
- C. Analiz aplikacji oraz serwisów internetowych dla pacjentów okulistycznych
- Skrzypecki J, Przybek J. Physician Review Portals Do Not Favor Highly Cited US Ophthalmologists. Semin Ophthalmol. 2018;33(4):547-551.
- Skrzypecki J, Stańska K, Grabska-Liberek I. Patient-oriented mobile applications in ophthalmology. Clin Exp Optom. 2019 Mar;102(2):180-183.

Powyższe badania i publikacje z ostatnich 2 lat wskazują na bardzo duży potencjał naukowy Habilitanta. Pomimo, że jest ich zaledwie sześć, są bardzo dobrym miernikiem umiejętności współpracy z innymi Naukowcami, skuteczności naukowej – częściowo stanowią bowiem podsumowanie wyjazdów naukowo-szkoleniowych dra Skrzypeckiego, a także dowodem na szersze spojrzenie na naukę poza podstawowe dociekania.

Aktywność naukowa realizowana w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej:

- A. Habilitant odbył trzymiesięczny staż naukowo-kliniczny w Edward Harkness Eye Institute Uniwersytetu Columbia, NY, USA, którego głównym celem było zgłębienie tematu zachowawczego oraz chirurgicznego leczenia chorób rogówki, a także chirurgii refrakcyjnej. Dociekania naukowe zostały podsumowane publikacją: Skrzypecki J, Sanghvi Patel M, Suh LH. Performance of the Barrett Toric Calculator with and without measurements of posterior corneal curvature. Eye (Lond). 2019 Nov;33(11):1762-1767.
- B. Współpraca ze Środowiskowym Laboratorium Spektrometrii Mas Instytutu Biochemii i Biofizyki, PAN zwieńczona publikacją dot. Roli kwasu walerianowego w regulacji ciśnienia wewnątrzgałkowego, która wchodzi w skład przedłożonego działu.

- C. Współpraca z Kliniką Okulistyki CMKP w Warszawie (trzy wcześniej wymienione publikacje)
- D. Współpraca z firmą sprzętową Sensimed (Szwajcaria), która pozwoliła na zdobycie finansowania prac i przygotowaniem publikacji

Działalność edukacyjna, organizacyjna i popularyzatorska naukę.

- A. Habilitant od 2017 r. prowadzi zajęcia z fizjologii i patofizjologii oraz biofizyki dla kierunku lekarsko-dentystycznego, kierunku lekarsko-dentystycznego *English Division*, Higieny stomatologicznej oraz technik dentystycznych.
- B. Od roku 2020 prowadzi zajęcia z okulistyki dla studentów WL ED Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.
- C. Opieka naukowa nad studentami Kół Naukowych:
 - a. Przy Zakładzie Fizjologii i Patofizjologii Eksperymentalnej WUM
 - b. Koła Naukowego przy Klinice Okulistyki WUM
- D. Udział w komitetach organizacyjnych konferencji międzynarodowych
 - a. *Ophthalmology in Practice*, Warszawa, 2017 r.
 - b. *European Meeting of Young Ophthalmologists*, Kraków, 2018 r.
- E. Wykładowca podczas kongresów medycznych / okulistycznych
- F. Uczestnik programu patronackiego WUM dla uczniów liceum
- G. Działalność w Stowarzyszeniach:
 - a. Członek Polskiego Towarzystwa Okulistycznego
 - b. Członek *European Society of Cataract and Refractive Surgery*

Nagrody i granty

- Grant Młodego Badacza, Warszawski Uniwersytet Medyczny – dwukrotnie w 2016 i w 2020 r.
- Diamentowy Grant Ministerstwa Nauki Szkolnictwa Wyższego (2013 r.)

Wniosek końcowy:

Podsumowując, uważam że dorobek naukowy, organizacyjny i dydaktyczny dr n. med. Janusza Skrzypeckiego spełnia właściwe wymagania stawiane kandydatom ubiegającym się o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego. W związku z tym wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie dr n. med. Janusza Skrzypeckiego do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego i rekomenduję nadanie p. Doktorowi tytułu doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.

Gdańsk, dn. 27 lutego 2021 r.

Janusz Węgr

