

Opinia dotycząca wniosku o nadanie

dr n. med. Krzysztofowi Chlebusowi

stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych

i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne

Obowiązujące aktualnie zapisy w ustawie regulującej zasady przyznawania stopni i tytułów naukowych, jak również szeroko promowana ich interpretacja przez Radę Doskonałości Naukowej, a ostatnio nawet przypomnienia kierowane do recenzentów habilitacji, sprowadzają ocenę kandydatów do dwóch zasadniczych kryteriów. Są to: posiadanie więcej niż jednego osiągnięcia naukowego i aktywność naukowa w więcej niż jednym ośrodku. Pomimo tego kandydaci nie rezygnują ze standardowego, szerokiego omawiania swego dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego w obszernych autoreferatach. Przykład dr med. Krzysztofa Chlebusa pokazuje, że jest to w pełni zasadne i mówiące o kandydacie znacznie więcej, niż pozbawiona kontekstów analiza zawężona do wspomnianych dwóch kryteriów.

Bardzo szybko po zakończeniu studiów w 1995 roku na Akademii Medycznej w Gdańsku, w której pozostał jako asystent w I Katedrze Kardiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, Habilitant określił swoje zainteresowania naukowe. Były to zagadnienia związane z prewencją chorób układu krążenia i jej uwarunkowaniami organizacyjnymi, ze szczególnym uwzględnieniem analizy ich niedoskonałości w naszym kraju. Poza studiami stricte lekarskimi, i uzyskaniem specjalizacji z medycyny wewnętrznej, zdobywał dodatkową wiedzę organizacyjną, udokumentowaną m.in. dyplomem ukończenia z wyróżnieniem studiów podyplomowych „Zarządzanie w zakładach opieki zdrowotnej” na Wydziale Zarządzania Instytutu Organizacji i Zarządzania Uniwersytetu

Gdańskiego (2000) oraz – już po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych w 2007 roku - dyplom Executive Master of Business Administration; University of Minnesota, Carlson School of Management (2009). Możliwości systemowego wdrażania założeń teoretycznych w zarządzaniu ochroną zdrowia w warunkach polskich mógł poznać pełniąc w latach 2012-2014 funkcję podsekretarza stanu w Ministerstwie Zdrowia. Warto podkreślić, że poza Departamentem Polityki Zdrowotnej, koordynował także działania Departamentu Nauki i Szkolnictwa Wyższego oraz Departamentu Spraw Międzynarodowych.

Doświadczenia te niewątpliwie wpłynęły na wybór zagadnień, którymi Habilitant zajął się powracając do działalności naukowej już na Gdańskim Uniwersytecie Medycznym. Aktywności będącej podstawą wniosku o rozpoczęcie przewodu habilitacyjnego.

Ocena osiągnięć naukowych

Jako podstawowe osiągnięcie naukowe, będące podstawą ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego, Dr Chlebus przedstawił **stworzenie charakterystyki klinicznej kohorty polskich pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną oraz określenie zakresu skuteczności diagnostyki, rodzaju i skuteczności farmakoterapii w tej grupie pacjentów.**

Realizację kolejnych etapów, zmierzających do osiągnięcia celów, przedstawia cykl 4 prac oryginalnych i jednej kazuistycznej pod wspólnym tytułem „**Hipercholesterolemia rodzinna w Polsce: wielkość i charakterystyka populacji oraz nowoczesna interwencja terapeutyczna**”. Jest to zbiór 5 powiązanych tematycznie publikacji,

zawierających oryginalne artykuły opublikowane w recenzowanych czasopismach zindeksowanych w bazie Journal Citation Reports. Wskaźnikiem ich oddziaływania jest łączna punktacja IF: 21,863; oraz MEiN: 415. W czterech pracach - w tym w pracy kazuistycznej – Habilitant jest pierwszym autorem:

1/ Prevalence, diagnosis, and treatment of familial hypercholesterolaemia in outpatient practices in Poland. *Kardiologia Polska* 2018; IF: 1.674 MEiN: 15.

2/ Cardiovascular risk factor profiles in familial hypercholesterolemia patients with and without genetic mutation compared to a nationally representative sample of adults in a high-risk European country. *American Heart Journal* 2019; IF: 4.153, MEiN: 100.

3/ Homozygous familial hypercholesterolemia due to APOB genetic variant with unusual clinical course. *Kardiologia Polska* 2021; (praca kazuistyczna) IF: 3.710, MEiN: 100.

4/ Effectiveness and safety of PCSK9 inhibitor therapy in patients with familial hypercholesterolemia within a therapeutic program in Poland: Preliminary multicenter data. *Cardiology Journal* 2022; IF: 3.487 MEiN: 100

W pracy piątej był jednym ze współautorów. Swój wkład określił jako opracowanie koncepcji pracy, współautorstwo manuskryptu i jego ostatecznej wersji.

5/ Kocejko Tomasz, Ruminski Jacek, Mazur-Milecka Magdalena, Romanowska-Kocejko Marzena, **Chlebus Krzysztof**, Jo Kang-Hyun: Using convolutional neural networks for corneal arcus detection towards familial hypercholesterolemia screening. *Journal of King Saud University – Computer and Information Science* 2022;3 IF: 8.839 MEiN: 100.

Wyniki pierwszej pracy zapewne ostatecznie zadecydowały o dedykacji Habilitanta wspomnianej tematyce. Okazało się, że chociaż problem rodzinnej hipercholesterolemii wymagającej intensywnej prewencji chorób układu naczyniowego dotyczy co najmniej 130 tysięcy dorosłych Polaków, to w przeważającej większości przypadków pozostaje

ona nierozpoznana. Pomimo korzystania z podstawowej opieki medycznej, zaledwie 25% pacjentów może liczyć na prawidłową diagnozę. Jednak nawet po stwierdzeniu wysokiego prawdopodobieństwa rodzinnej hipercholesterolemii, postępowanie w ośrodkach POZ okazało się być zwykle nieoptymalne i to zarówno w grupie prewencji pierwotnej, jak i wtórnej. Tylko niewielki odsetek potrzebujących tego pacjentów otrzymywało intensywną farmakoterapię, a procent osób osiągających cele terapeutyczne był znikomy. Istotność stwierdzonych niedociągnięć w diagnostyce i terapii potwierdził towarzyszący publikacji w *Kardiologii Polskiej* komentarz profesora Jeana Ferrières z Uniwersytetu w Touluzie.

Po określeniu stopnia zagrożenia hipercholesterolemia w Polsce udało się dr Chlebusowi w kolejnej pracy udokumentować jej niezależne prognostyczne znaczenie w kontekście innych czynników ryzyka chorób układu krążenia. Okazało się, że obciążenie czynnikami ryzyka innymi niż wysoki LDL-C nie jest większe wśród osób z wysokim prawdopodobieństwem rodzinnej hipercholesterolemii (niezależnie od tego czy potwierdzonej wykryciem jednej z patognomicznych mutacji) niż w populacji ogólnej. I to pomimo wyraźnej przewagi w występowaniu w tej populacji choroby niedokrwiennej serca. Uzasadnia to potrzebę tworzenia programów screeningowych opartych na rutynowej ocenie prawdopodobieństwa hipercholesterolemii rodzinnej także u chorych bez żadnych innych czynników ryzyka. Kolejna praca oryginalna, ocenia natomiast skuteczność nowej strategii leczenia hipercholesterolemii, uwzględniającej inhibitory PCSK9. Habilitant zaprosił w niej do współpracy Narodowy Instytut Kardiologii w Warszawie oraz Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Krakowie. Aż u połowy pacjentów stwierdzono osiągnięcie wartości odpowiadających rekomendowanym przez wytyczne ESC nowym, bardziej rygorystycznym celom terapii. Średnia redukcja LDL-C po 3 miesiącach leczenia wyniosła 65% . Stwierdzono także dobrą tolerancję terapii.

Wnioskiem z pracy było, że aktualne kryteria włączenia do refundowanych programów lekowych w Polsce wymagają liberalizacji, a badania przesiewowe – intensyfikacji. Da to szansę na skuteczniejszą terapię obciążonych hypercholesterolemią pacjentów.

Dołączenie do omówionych trzech prac pierwszego w Polsce opisu obrazu klinicznego dorosłej kobiety, będącej homozygotą ApoB, uzupełniło charakterystykę kliniczną i genetyczną polskich pacjentów. Omówione powyżej cztery prace łącznie wystarczają do uznania celów nakreślonych przez Habilitanta za zrealizowane. Trzeba jednak przyznać, że omówione publikacje nie miały międzynarodowego odzewu odpowiadającego wskaźnikom oddziaływania pism, w których były zamieszczone. Wiąże się to zapewne z ograniczeniem badań do populacji jednego kraju oraz faktu, że wyniki nie okazały się specjalnie zaskakujące. Niezbyt wdzięczna, ale niezbędna charakterystyka populacji polskich pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią oraz krajowych problemów diagnostycznych i skuteczności nowych terapii, pozwoliła jednak uniknąć białej plamy, jaką mogłaby pozostać Polska na „mapach” świata dotyczących tych zagadnień. Dowodem na istotność danych zebranych przez Habilitanta w trakcie badań jest natomiast uwzględnienie ich w kluczowych międzynarodowych publikacjach, dotyczących hipercholesterolemii rodzinnej i włączenia samego Habilitanta do grupy światowych ekspertów w tej dziedzinie. Przykładem jest jego aktywność w EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC), skutkująca między innymi współautorstwem pracy Global perspective of familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC), opublikowanej w piśmie Lancet w 2021. Publikacja ta jest największą na świecie charakterystyką kohorty osób z rodzinną hipercholesterolemią, stanowiąc podstawę dla wszystkich epidemiologicznych i klinicznych analiz tej grupy pacjentów. Z kolei analiza sposobów postępowania w odniesieniu do rodzinnej hipercholesterolemii w 60 krajach

świata z uwzględnieniem danych z Polski, była przedmiotem publikacji FHSC w piśmie *Atherosclerosis* w 2018. Wreszcie wyniki pracy Habilitanta zostały wykorzystane w międzynarodowej metaanalizie efektów leczenia inhibitorami PCSK9 (badanie PROSPERO), zainicjowanej przez badaczy z Erasmus University Medical Center w Rotterdamie – publikacja spodziewana jest jeszcze w 2023 roku. Ta istotna obecność polskich danych i polskiego eksperta w analizach dotyczących hipercholesterolemii rodzinnej na poziomie globalnym, uważam za kolejne istotne osiągnięcie Habilitanta.

Trzecie osiągnięcie to, w moim odczuciu, próba zastosowania sztucznej inteligencji opartej na dogłębnym uczeniu maszynowym (machine learning, deep learning) i wykorzystanie konwolucyjnych sieci neuronowych (CNN) do wczesnego rozpoznawania osób podejrzanych o rodzinną hipercholesterolemię. Pomysł opierał się o automatyczne rozpoznawanie obecności rąbka rogówkowego, patognomicznej cechy pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną. Badania te potwierdzają słuszność nominowania Habilitanta na pełnomocnika ds. Innowacji i Transferu Wiedzy przez Rektora jego macierzystej uczelni.

Praca opisująca obiecujące wyniki tej koncepcji, mimo wysokiego współczynnika oddziaływania, opublikowana została w 2021, niestety w dość egzotycznym piśmie i mimo IF = 8 oraz otwartego do niej dostępu, nie została dotychczas odpowiednio dostrzeżona przez międzynarodowe środowisko zajmujące się problematyką rodzinnej hipercholesterolemii. Chociaż wkład Habilitanta w tę pracę też zapewne był mniejszy niż w pozostałe, gdzie był pierwszym autorem, potraktowanie jej jako istotnego dokonania naukowego jest moim zdaniem zasadne. Także dlatego, że autorem-seniorem pracy jest badacz z Department of Electrical Engineering, University of Ulsan, Ulsan Południowa Korea, co dowodzi międzynarodowej i interdyscyplinarnej współpracy naukowej Kandydata.

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

Dr Krzysztof Chlebus rozpoczynał swoją aktywność naukową i uzyskał stopień doktora nauk medycznych w Akademii Medycznej w Gdańsku, a obecnie działa na Gdańskim Uniwersytecie Medycznym. Dodatkowo przez dwa lata pełnił funkcję podsekretarza stanu w Ministerstwie Zdrowia. Ministerstwo Zdrowia nie jest instytucją naukową. Jednak fakt koordynacji przez Habilitanta działań Departamentu Nauki i Szkolnictwa Wyższego oraz Departamentu Spraw Międzynarodowych, bez wątpienia pozwalał na zdobycie doświadczeń i kontaktów co najmniej zbliżonych do tych, które można pozyskać zatrudnieniem w więcej niż jednej jednostce badawczej. Współpraca z innymi ośrodkami naukowymi jest zresztą widoczna w bardzo wielu miejscach życiorysu naukowego Kandydata. We wczesnym okresie aktywności warto podkreślić pobyt szkoleniowo-edukacyjny przeprowadzony w ramach Stypendium TEMPUS w Departamencie Echokardiografii Klinicznej i Eksperymentalnej oraz Klinice Kardiologii w Thoraxcentre w Rotterdamie, Holandia. Ośrodek ten, kierowany przez Prof. Josa Roelandta, był w owym czasie absolutną Mekką światową w dziedzinie echokardiografii i zaowocował wdrażaniem obrazowania serca do badań prowadzonych po powrocie Habilitanta do macierzystej uczelni. W trzech pracach zgłoszonych przez Habilitanta jako osiągnięcia habilitacyjne, widać dowody na współpracę z wiodącymi ośrodkami badawczymi w kraju i zagranicą. Badania nad skutecznością nowych strategii terapii hipercholesterolemii prowadził wraz z Narodowym Instytutem Kardiologii w Warszawie

oraz Uniwersyteckim Szpitalem Klinicznym w Krakowie w ramach projektu KORDIAN. W dwóch kolejnych pracach dowodem na współpracę z naukowymi ośrodkami za granicą jest odpowiednio współautorstwo ekspertów z Uniwersytetu w Ulsan, Korea Południowa i Duke University w Stanach Zjednoczonych, gdzie Habilitant wygłosił zresztą wykład o znamienym tytule „Opportunities for academic research partnerships with Eastern Europe”. Najistotniejszym elementem współpracy naukowej na najwyższym poziomie jest członkostwo w Radzie Programowej i pozycja jednego z Głównych Badaczy (Steering Committee) projektu Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration w ramach European Atherosclerosis Society.

Inne dokonania Habilitanta

Życiorys zawodowy dr Krzysztofa Chlebusa jest bardzo bogaty w osiągnięcia naukowe, dydaktyczne, organizacyjne. Jest laureatem nagród towarzystw naukowych i władz uczelni, członkiem towarzystw naukowych i grup badawczych, wykładowcą na zjazdach naukowych, autorem publikacji naukowych i dydaktycznych.

Wskaźniki bibliograficzne Habilitanta to: sumaryczna wartość Impact Factor = 452,678, sumaryczna wartość punktów MEiN = 1525, liczba cytowań według Web of Science, bez autocytowań, to 402.

Indeks Hirscha dr Krzysztofa Chlebusa według Web of Science wynosi 10.

Wniosek

Dr med. Krzysztof Chlebus przedstawił wartościowe osiągnięcia badawcze, mogące być podstawą wniosku o nadanie stopnia doktora habilitowanego. Kandydat zmieniał miejsce pracy i w mojej opinii spełnia warunek mobilności naukowej, wykazując się bogatą współpracą z ośrodkami krajowymi i zagranicznymi.. Biorąc to pod uwagę uważam, że

Kandydat spełnia kryteria określone w ustawach i tym samym wnoszę o nadanie Dr med. Krzysztofowi Chlebusowi stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'A. Torbicki', with a stylized, cursive script.

Otwock, 24.08.2023

Prof. dr hab. Adam Torbicki