

Prof. dr hab. n. med. Mirosław Markiewicz

Rzeszów 23.02.2023

Zakład Hematologii, Instytut Nauk Medycznych

Kolegium Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski

Klinika Hematologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1

im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie, ul. Szopena 2, Rzeszów 35-055

Ocena

dorobku naukowego oraz osiągnięcia naukowego:

„Ocena stanu aktywacji płytek krwi jako użyteczny marker w medycynie regeneracyjnej i ocenie ryzyka powikłań hemostatycznych”

będącego podstawą ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego

dr n. med. Annie Michno

Anna Michno po odbyciu studiów na kierunku analityki klinicznej Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej w Gdańsku w 2001 r. uzyskała stopień magistra farmacji. Po odbyciu studiów doktoranckich i obronie pracy pt.: *„Wpływ cukrzycy na różne drogi metabolizmu reszty acetylowej i funkcji płytek krwi”* w dniu 26.04.2007 r. w Akademii Medycznej w Gdańsku uzyskała stopień doktora nauk medycznych. Od 2003 r. pracuje w Zakładzie Medycyny Laboratoryjnej Katedry Biochemii Klinicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, w latach 2003-2007 jako asystent, a od 2011 r. do chwili obecnej na stanowisku adiunkta. W latach 2007-2011 pracowała jako asystent naukowy w Uniwersytetach w Bradford oraz w Hull, w Wielkiej Brytanii. Dr Anna Michno uprzednio nie ubiegała się o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

1. Ocena istotnej aktywności naukowej

Dorobek naukowy dr Anny Michno obejmuje 18 opublikowanych prac pełnotekstowych, w tym 15 prac oryginalnych, 2 prace poglądowe i 1 rozdział w monografii, z czego po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych zostało opublikowanych 6 prac oryginalnych i 2 poglądowe. Pierwszym autorem jest w 6 pracach, 15 prac zostało opublikowanych w recenzowanych czasopismach zagranicznych. Łączny wskaźnik oddziaływania (IF) jej prac wynosi 51,884, a liczba punktów MNiSW- 587. Prace, których współautorem jest dr Anna Michno, były cytowane 297 razy (wg Web of Science), indeks Hirscha (wg Web of Science) wynosi 8.

Dr Anna Michno jest również współautorem 24 opublikowanych streszczeń referatów prezentowanych na zjazdach i kongresach, 18 z nich było prezentowanych po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych, 10 na zjazdach i kongresach zagranicznych, w 10 jest pierwszym autorem. Przedstawiony dorobek naukowy został potwierdzony odpowiednią adnotacją biblioteki Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Pierwszy obszar zainteresowań badawczych Habilitantki związany był z oceną odpowiedzi immunologicznej i poszukiwaniem czynników prognostycznych w raku płaskonabłonkowym głowy i szyi. Wyniki badań, przedstawione w dwóch publikacjach, wskazują na to, że występowanie limfocytów naciekających guz (TIL) w tkance guza, występowanie limfocytów regulatorowych Treg w krwi obwodowej oraz stężenia cytokin w krwi obwodowej mogą mieć znaczenie jako biomarkery prognostyczne w raku płaskonabłonkowym.

Drugi obszar zainteresowań Habilitantki to neurotoksyczność jonów metali przejściowych, m.in. jonów cynku (3 publikacje) i wanadu (1 publikacja). Habilitantka wykazała m.in. wpływ cynku na spadek zawartości mitochondrialnego asparagininanu, acetoctanu oraz N-acetyloasparagininanu w neuronalnych komórkach cholinergicznym, oraz niekorzystne oddziaływanie jonów cynku w subklinicznym niedoborze tiaminy w neuronach, podczas gdy komórki astrogleju charakteryzowały się znacznie mniejszą wrażliwością na bodźce neurotoksyczne.

Trzecim obszarem badań Habilitantki była ocena skuteczności antybakteryjnej, biogodności i bezpieczeństwa modyfikowanych cementów kostnych. Opublikowane przez Habilitantkę wyniki badań wskazują na to, że w zależności od rodzaju i

stężenia zastosowanych modyfikatorów w akrylowych cementach kostnych można zmieniać ich właściwości fizyczne, mechaniczne oraz biologiczne w celu uzyskania optymalnego składu chemicznego cementu kompozytowego, zapewniającego dłuższą ochronę przeciwbakteryjną oraz bezpieczeństwo stosowania implantów.

Dr Anna Michno realizowała badania naukowe we współpracy z ośrodkami zagranicznymi, brytyjskimi: Uniwersytetami w Hull (2 publikacje), Bradford (1 publikacja) oraz kliniką leczenia bólu i regeneracji Algocells (1 publikacja); i krajowymi: z Zakładem Technologii Biomateriałów Politechniki Gdańskiej (2 publikacje).

Za osiągnięcia naukowe dr Anna Michno otrzymała: nagrodę zespołową Ministra Zdrowia za cykl publikacji dotyczących metabolizmu płytek krwi w cukrzycy, pierwszą nagrodę w formie grantu podróźnego na 3-miesięczne stypendium naukowe w Uniwersytecie w Bradford w Wielkiej Brytanii za prezentację ustną na International Research Meeting for Young Scientists and Doctors w Gdańsku, oraz wyróżnienie za trzecią najlepszą prezentację plakata na International Symposium of Hemostasis and Thrombosis w Bostonie.

Podsumowując, dorobek naukowy dr Anny Michno oceniam jako znaczący pod względem ilościowym i jakościowym, czego potwierdzeniem jest liczba punktów IF i MNiSW, fakt opublikowania niemal wszystkich prac w czasopiśmie o międzynarodowym zasięgu oraz współpraca międzynarodowa Habilitantki. Dorobek ten wskazuje na konsekwentny rozwój dr Anny Michno jako badacza, co jest dla mnie przekonującym dowodem posiadania przez Kandydatkę predyspozycji do uzyskania stopnia samodzielnego pracownika nauki.

2. Ocena osiągnięcia naukowego będącego podstawą ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego

Podstawą ubiegania się dr Anny Michno o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego jest cykl powiązanych tematycznie publikacji naukowych pt. „*Ocena stanu aktywacji płytek krwi jako użyteczny marker w medycynie regeneracyjnej i ocenie ryzyka powikłań hemostatycznych*”, opublikowanych w latach 2009-2022, składający się z 5 oryginalnych prac pełnotekstowych opublikowanych w

czasopismach zagranicznych o łącznej wartości współczynnika oddziaływania $IF=24,848$ oraz punktacji $MNiSW=472$. Habilitantka jest pierwszym autorem w trzech pracach i drugim autorem w dwóch pracach cyklu.

Przedmiotem badań wchodzących w skład osiągnięcia naukowego są zmiany metabolizmu i aktywacji płytek krwi w zależności od ich ekspozycji na wybrane czynniki egzogenne i endogenne, ich wpływ na ryzyko powikłań hemostatycznych oraz na korzyści stosowania preparatów płytek krwi w medycynie regeneracyjnej.

W chronologicznie pierwszej pracy wchodzącej w skład cyklu, Habilitantka wykazała, że tlenek azotu poprzez hamowanie aktywacji integryn płytkowych redukuje rekrutację, wczesną aktywację, agregację i zmianę kształtu płytek krwi, przez co może redukować tworzenie skrzepu, natomiast nie ma wpływu na interakcję płytkowej GPIIb z czynnikiem von Willebranda i w konsekwencji na adhezję płytek krwi. Uzyskane wyniki wskazują na to, że analogii tlenku azotu mogą wywierać potencjalnie korzystne działanie przeciwplatek, ale jednocześnie nie zwiększają ryzyka powikłań krwotocznych, co może zostać wykorzystane do projektowania nowoczesnych leków przeciwplatek.

W drugiej pracy Habilitantka wykazała hamujący wpływ stosowanego w zabiegach endoprotezoplastyki modyfikowanego cementu kostnego, wzbogaconego substancjami o właściwościach antybakteryjnych, takich jak gentamycyna i nanocząsteczki miedzi, na agregację płytek krwi, zwłaszcza w jej wczesnej fazie. Cement kostny wzbogacony miedzią hamował ponadto metabolizm energetyczny płytek krwi i tym samym zmniejszał ich przeżywalność, wykazując działanie przeciwplatek. Natomiast cement kostny wzbogacony nanocząsteczkami srebra nie wpływał ani na agregację ani na metabolizm płytek krwi, więc jego zastosowanie nie zwiększa ryzyka powikłań krwotocznych lub zakrzepowych u pacjentów poddawanych endoprotezoplastyce.

W trzeciej pracy cyklu Habilitantka przedstawiła wyniki analizy badań płytek krwi izolowanych z krwi 10 zdrowych ochotników i 9 pacjentów z cukrzycą typu 2 wskazujące na to, że hiperglikemia, poprzez przyspieszenie metabolizmu energetycznego zależnego od transacetylazy dihydrolipoilu PDH, stanowi czynnik aktywujący płytki krwi, oraz że dzięki zastosowaniu inhibitora PDH, 3-bromopirogronianu (3-BrP), można zapobiegać nadmiernej aktywacji płytek krwi u pacjentów z cukrzycą typu 2.

W czwartej pracy Habilitantka wykazała, że zastosowanie radiofrekwencji pulsacyjnej (PRF) może nasilać metabolizm, aktywację płytek krwi i uwalnianie czynników wzrostu z ziarnistości płytkowych, co łącznie z miejscowym podaniem preparatów bogatopłytkowego osocza bądź lizatów płytkowych może przyspieszać regenerację tkanek i zmniejszać odczucie bólu, tym samym wywiera potencjalnie korzystne działanie, które może zostać wykorzystane w medycynie regeneracyjnej.

W ostatniej pracy cyklu, Habilitantka na podstawie analizy badań płytek krwi izolowanych z krwi 8 zdrowych ochotników i 10 pacjentów z cukrzycą typu 2 wykazała, że działający plejotropowo, m. in. hipoglikemizująco, polifenol pochodzenia roślinnego, resweratrol, poprzez hamowanie płytkowego metabolizmu i uwalniania czynników aktywujących płytki krwi, może również redukować nadmierną aktywność płytek krwi i tworzenie skrzepu u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Należy podkreślić, że prace wchodzące w skład osiągnięcia naukowego będącego podstawą ubiegania się przez dr Annę Michno o nadanie stopnia doktora habilitowanego dokumentują systematyczny rozwój badań Habilitantki nad czynnikami mogącymi wpływać na funkcje płytek krwi i w konsekwencji na występowanie powikłań zakrzepowych i krwotocznych. Wśród badanych czynników Habilitantka uwzględniła metody stosowane lub mogące znaleźć zastosowanie w ortopedii, w medycynie regeneracyjnej oraz w leczeniu cukrzycy typu 2. Ważny jest aspekt praktyczny uzyskanych wyników badań, które mogą posłużyć do zmniejszania ryzyka powikłań wynikających z zaburzeń funkcji płytek krwi, oraz które mogą ułatwić wybór nowoczesnych biomateriałów i leków o korzystnych właściwościach przeciwplatek.

3. Dorobek dydaktyczny i organizacyjny

Dr Anna Michno prowadzi ćwiczenia i seminaria z diagnostyki laboratoryjnej dla studentów III i V roku na kierunku lekarskim, zarówno polskich jak i English Division, dla studentów I i II roku na kierunkach analityka medyczna, dietetyka oraz ratownictwo medyczne Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Brała udział w kształceniu specjalizacyjnym diagnostów laboratoryjnych i lekarzy medycyny rodzinnej, dla których prowadziła wykłady, jak też w przygotowaniu Medycznych Dni Nauki. Jest laureatką Zespołowej Nagrody Dydaktycznej II-go stopnia przyznanej

przez Rektora GUM za współautorstwo skryptu z diagnostyki laboratoryjnej, oraz III miejsca za wykład w konkursie "Diagnostyczny Maj 2015" organizowanym pod patronatem m. in. prezesów Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych oraz Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej. Jest opiekunem studenckiego koła naukowego z Diagnostyki Laboratoryjnej, którego praca eksperymentalna zdobyła pierwszą nagrodę na zjeździe Sekcji Forum Młodych Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Kandydatka była promotorem pomocniczym dwóch prac doktorskich w GUMed i w Politechnice Gdańskiej, oraz opiekunem 7 prac magisterskich studentów Analityki Medycznej Wydziału Farmaceutycznego GUMed. Recenzowała publikacje dla 6 czasopism międzynarodowych. Dr Anna Michno jest członkiem zarządu i delegatem oddziału gdańskiego Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej.

Opinia końcowa

Podsumowując stwierdzam, że zarówno dorobek naukowy dr n. med. Anny Michno, jak i osiągnięcie naukowe: *„Ocena stanu aktywacji płytek krwi jako użyteczny marker w medycynie regeneracyjnej i ocenie ryzyka powikłań hemostatycznych”* spełniają warunki określone w art. 219 Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 20 lipca 2018 r. (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.) dla prac przygotowywanych na stopień doktora habilitowanego nauk medycznych.

Wnoszę zatem do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie dr n. med. Anny Michno do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.



Prof. dr hab. n. med. Mirosław Markiewicz