



Klinika Wad Zastawkowych Serca

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Hryniewiecki

Kierownik Kliniki

tel.: +48 22 343 46 46, fax: +48 22 343 45 35 e-mail: ikkwns@ikard.pl

Warszawa, 17.05.2021 r.

Ocena

osiągnięcia naukowego pt. „Wpływ terapii hipolipemizującej na parametry lipidowe u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną” oraz pozostałego dorobku naukowego, działalności dydaktycznej i organizacyjnej

dr n.med. Agnieszki Mickiewicz

Dr n med. Agnieszka Mickiewicz dyplom lekarza uzyskała w 2002 roku, po ukończeniu studiów na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Gdańsku. Tytuł specjalisty chorób wewnętrznych uzyskała w 2010 roku, a specjalisty kardiologa w 2017 roku. W wyniku badań, prowadzonych nad efektywnością zmodyfikowanych kryteriów klinicznych hipercholesterolemii rodzinnej w kwalifikacji chorych do diagnostyki molekularnej genów LDLR i APOB, powstała rozprawa doktorska pt. „Ocena przydatności kryteriów klinicznych hipercholesterolemii rodzinnej w kwalifikacji chorych do diagnostyki molekularnej genów LDLR i APOB”. Na jej podstawie w 2014 roku uzyskała stopień doktora nauk medycznych na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Gdańsku, promotorem pracy był prof. Andrzej Rynkiewicz. Od 2010 do 2014 roku pracowała jako specjalista / kierownik zadań badawczych w Krajowym Centrum Hipercholesterolemii Rodzinnej, w I Katedrze i Klinice Kardiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. W latach 2014 – 2016 była asystentem, a od 2016 roku jest adiunktem w I Katedrze i Klinice Kardiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Od 2020 roku pełni funkcję kierownika Pracowni Aferezy Lipoprotein I Katedry i Kliniki Kardiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Badania naukowe dotyczące diagnostyki pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną zostały zapoczątkowane przez dr A.Mickiewicz przed uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych. Pozwoliły one na scharakteryzowanie podłoża molekularnego tej choroby w populacji polskiej, co zostało przedstawione w pracy „Molecular characterization of Polish patients with familial hypercholesterolemia: novel and recurrent LDLR mutations” opublikowanej w Journal of Applied Genetics. Rozprawa doktorska została opublikowana w czasopiśmie European Atherosclerosis Society - Atherosclerosis: „Efficacy of clinical diagnostic criteria for familial hypercholesterolemia genetic testing in Poland”. W dalszym okresie zainteresowania naukowe Kandydatki koncentrowały się na badaniach dotyczących leczenia najcięższych hiperlipidemii. Efektywność terapii hipolipemizującej jest jednym z ważniejszych problemów u pacjentów z ciężką hiperlipidemią. Część prac wskazuje na związek pomiędzy podłożem genetycznym hipercholesterolemii, a odpowiedzią na zastosowane leki. Dokładna ocena skuteczności poszczególnych terapii hipolipemizujących może poprawić skuteczność leczenia a dzięki temu rokowanie chorych. Podjęcie tych badań jest w pełni uzasadnione naukowo i klinicznie, zwłaszcza wobec hipercholesterolemii wielogenowej oraz leczenia z zastosowaniem aferezy lipoprotein u osób z ciężką hiperlipidemią.

Osiągnięcie naukowe

Osiągnięciem naukowym wskazanym zgodnie z art. 16 ust. 2 ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki jest cykl czterech publikacji z lat 2019 – 2020, dotyczących wpływu terapii hipolipemizującej na parametry lipidowe w hipercholesterolemii rodzinnej, pt. „Wpływ terapii hipolipemizującej na parametry lipidowe u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną”. Prezentowany cykl opublikowanych prac jest kontynuacją badań zapoczątkowanych przed uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych, dotyczących diagnostyki klinicznej i molekularnej pacjentów

z hipercholesterolemią rodzinną. Celem przedstawionych prac było określenie efektu terapii rozuwastatyną u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną zależnie od podłoża - monogenowego lub wielogenowego. Oceniono także wpływ terapii aferezą lipoprotein na parametry lipidowe, tj. LDL-C, Lp(a), ale także na parametry ilościowe i jakościowe związane z cząstkami HDL oraz markery stresu oksydacyjnego związane z lipidami. Dodatkowo badano, jaki wpływ na profil lipidowy pacjentów poddawanych regularnej aferezie lipoprotein ma suplementacja siemieniem lnianym (*Linum Usitatissimum* L.).

Sumaryczny Impact Factor prac składających się na osiągnięcie naukowe wynosi 14,282, punktacja MNiSW – 350. W trzech publikacjach dr A.Mickiewicz była pierwszym autorem (w jednej współdzielonym), w dwóch także autorem korespondencyjnym. Wszystkie prace powstały po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych i zostały opublikowane w renomowanych czasopismach zagranicznych.

Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego i omówienie ich znaczenia:

1. Mickiewicz A., Futema M., Ćwiklińska A., Kuchta A., Jankowski M., Kaszubowski M., Chmara M., Wasąg B., Fijałkowski M., Jaguszewski M., Humphries E.S., Gruchała M. Higher responsiveness to rosuvastatin in polygenic versus monogenic hypercholesterolemia: a propensity score analysis. *Life (Basel)* 2020: vol. 10, nr 5, art ID 73, s. 1-14.

Punktacja IF: 2,991, punktacja MNiSW: 70.

Praca powstała w wyniku kontynuacji badań zapoczątkowanych w projekcie pt. „Krajowe Centrum Diagnostyki i Leczenia Hipercholesterolemii Rodzinnej ” (nr grantu POIG 01.01.0222-079/09), we współpracy z Centre for Cardiovascular Genetics, Institute of Cardiovascular Science, University College London (dr Marta Futema, prof. Steve E. Humphries). Najważniejszym rezultatem tej pracy było wykazanie mniejszej procentowej redukcji LDL-C po zastosowaniu rozuwastatyny u pacjentów z monogenową hipercholesterolemią rodzinną, w porównaniu do osób z wielogenową, oraz większe

prawdopodobieństwo osiągnięcia celów LDL-C w wielogenowej hipercholesterolemii. Trudno odnieść główny rezultat tej pracy do danych w literaturze, ponieważ dotychczas nie opublikowano pracy, ani badania randomizowanego u pacjentów z hipercholesterolemią monogenową i wielogenową. Najważniejsze, z punktu widzenia praktycznego, jest spostrzeżenie, że chorych z monogenową hipercholesterolemią rodzinną powinno się ściśle monitorować w ramach specjalistycznej opieki, aby ocenić odpowiedź na konwencjonalną farmakoterapię hipolipemizującą i wcześniej rozważyć dodatkowe opcje terapeutyczne.

2. Mickiewicz A., Borowiec-Wolna J., Bachorski W., Gilis-Malinowska N., Gałąska R., Raczak G., Chmara M., Wasąg B., Jaguszewski M., Fijałkowski M., Gruchała M.. Long-term lipoprotein apheresis in the treatment of severe familial hypercholesterolemia refractory to high intensity statin therapy: three year experience at a lipoprotein apheresis center. *Cardiol. J.* 2019: vol. 26, nr 6, s. 669-679.

Punktacja IF: 1,669, punktacja MNiSW: 40.

Praca przedstawiająca trzyletnie doświadczenia w leczeniu aferezą lipoprotein, metodą kaskadowej filtracji lipoprotein (MONET) i hemadsorpcji bezpośredniej (DALI), chorych z ciężką postacią hipercholesterolemii rodzinnej, oporną na konwencjonalne leki. Wyniki omawianej pracy potwierdziły bezpieczeństwo i skuteczność tej terapii poprzez uzyskanie średniej redukcji LDL-C i Lp(a) przekraczające 60%. Metody MONET i DALI usuwały LDL-C i Lp(a) w podobnym stopniu, jednak metoda DALI była efektywniejsza w obniżaniu stężenia Lp(a). Istotnym wnioskiem wynikającym z pracy jest wskazanie metody DALI jako skuteczniejszej u pacjentów z wysokim stężeniem Lp(a).

3. Mickiewicz A., Kreft E., Kuchta A., Wieczorek E., Marłęga J., Ćwiklińska A., Paprzycka M., Gruchała M., Fijałkowski M., Jankowski M.. The Impact of Lipoprotein Apheresis on

Oxidative Stress Biomarkers and High-Density Lipoprotein Subfractions. *Oxidative Med.*

Cell. Longev. 2020; Art. 9709542. DOI: 10.1155/2020/9709542

Punktacja IF: 5,076, punktacja MNiSW: 100.

Powyższa praca oceniała wpływ procedury aferezy lipoprotein metodą DALI i MONET na parametry ilościowe i jakościowe związane z cząstkami HDL oraz markery stresu oksydacyjnego związane z lipidami. Wykazano znaczną, ponad 60% redukcję stężeń markerów oksydacji lipidów (oxLDL oraz 8-isoPGF2) po aferezie, niezależnie od badanej metody aferezy, MONET czy DALI. Wyniki prezentowanej pracy mogą wskazywać na kliniczną przydatność obu metod aferezy lipoprotein w redukcji markerów stresu oksydacyjnego i mogą dowodzić dodatkowego pozytywnego znaczenia tego leczenia. Z drugiej strony nie zaobserwowano istotnych zmian pomiędzy subfrakcjami HDL2 i HDL3 w wyniku leczenia aferezą, co wskazuje że terapia ta nieselektywnie usuwa cząsteczki HDL, bez wpływu na ich skład białkowy, co nie powinno mieć znaczenia klinicznego.

4. Kanikowska D., Korybalska K., Mickiewicz A., Rutkowski R., Kuchta A., Sato M., Kreft E., Fijałkowski M., Gruchała M., Jankowski M., Bręborowicz A., Witowski J. Flaxseed (*Linum Usitatissimum* L.) supplementation in patients undergoing lipoprotein apheresis for severe hyperlipidemia: a pilot study. *Nutrients* 2020: vol. 12, nr 4, art. ID 1137, s. 1-10.

Punktacja IF: 4,546, punktacja MNiSW: 140.

Praca ta opisuje jednośrodkowe, pilotażowe badanie o charakterze prospektywnym i doświadczalnym, a dotyczy interwencji dietetycznej u pacjentów z ciężką hiperlipidemią poddawanych aferezie lipoprotein. Na małej grupie pacjentów wykazano, że suplementacja siemieniem lnianym (*Linum Usitatissimum* L.) dodatkowo obniża stężenia cholesterolu całkowitego i LDL u pacjentów poddawanych regularnej aferezie lipoprotein, jest dobrze tolerowana i może być zalecana jako żywność funkcyjna w ciężkiej hiperlipidemii. Potwierdzenie tego spostrzeżenia wymaga powtórzenia badań na większej grupie pacjentów.

W przedstawionych pracach opisano złożone aspekty wpływu terapii hipolipemizującej na parametry lipidowe u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną. Zwrócono uwagę, że odpowiedź na leczenie rozuwastatyną u pacjentów z monogenową hipercholesterolemią rodzinną jest gorsza w porównaniu do osób z wielogenową postacią choroby, co wskazuje na konieczność ścisłego monitorowania tych chorych w celu wczesnej intensyfikacji leczenia. Wskazano, że afereza lipoprotein jest skuteczną i bezpieczną metodą usuwania z krążenia cząstek LDL oraz lipoproteiny (a), a w przypadku wysokiego stężenia Lp(a) afereza metodą DALI może stanowić lepszy wybór od MONET. Afereza lipoprotein jest przydatna w redukcji markerów stresu oksydacyjnego związanych z lipidami, co może dawać dodatkową korzyść z tej terapii. Afereza nieselektywnie usuwa cząstki HDL, bez wpływu na ich skład białkowy. W badaniu pilotażowym zasugerowano, że suplementacja siemieniem lnianym istotnie obniża stężenia cholesterolu całkowitego i LDL u pacjentów poddawanych regularnej aferezie lipoprotein.

Działalność naukowa

Dorobek naukowy dr n.med. Agnieszki Mickiewicz po uzyskaniu stopnia doktora, poza pracami składającymi się na przedstawione osiągnięcie naukowe, jest wartościowy i obejmuje 16 publikacji, o łącznej punktacji IF 22,848 i MNiSW 541. Przed doktoratem powstało 21 publikacji o łącznej punktacji IF 2,05 i MNiSW 77. Sumaryczna punktacja IF wynosi 39,18, MSWiA 968, liczba cytowani Web of Science 80, bez autocytowań 76, a indeks Hirscha wg Web of Science 5.

Ponadto dr n.med. Agnieszka Mickiewicz jest współautorem 28 doniesień zjazdowych, krajowych i międzynarodowych, 4 rozdziałów w monografiach naukowych i 2 rozdziałów w trakcie publikacji. Uczestniczyła w realizacji 4 zakończonych grantów

naukowych i jest współwykonawcą w trwającym grantie Agencji Badań Medycznych (“Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran and Ticagrelor in Patients with Acute Coronary Syndrome and Non-valvular Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention ADONIS-PCI”). Jest zaproszonym wydawcą specjalnego numeru pisma Life – „Coronary Syndromes, Hypercholesterolaemia and Hypertension – Frontier Research and a Glimpse into the Future”. W Polskim Towarzystwie Kardiologicznym aktywnie działa w ramach Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej, na stanowisku skarbnika (2020 – 2021) i członka zarządu (2017 – 2019), współtworząc wytyczne dotyczące leczenia dyslipidemii w Polsce.

Aktywność naukowa dr n.med. Agnieszki Mickiewicz od lat koncentruje się na zagadnieniach związanych z uwarunkowaną genetycznie ciężką hiperlipidemią. W tym zakresie warto wyróżnić współpracę naukową w zakresie diagnostyki molekularnej hipercholesterolemii rodzinnej, nawiązaną w 2013 roku z Centre for Cardiovascular Genetics, Institute of Cardiovascular Science, University College London. Zaowocowała ona dwoma publikacjami w międzynarodowych czasopismach (m.in. w prestiżowym „Atherosclerosis”) oraz rozprawą doktorską dr Hayley Turgoose z University College London:

- Higher Responsiveness to Rosuvastatin in Polygenic versus Monogenic Hypercholesterolaemia: A Propensity Score Analysis. Mickiewicz A., Futema M., Ćwiklińska A. i wsp. Life (Basel) 2020; 10: 73.
- Efficacy of clinical diagnostic criteria for familial hypercholesterolemia genetic testing in Poland. Mickiewicz A., Chmara M., Futema M. i wsp. Atherosclerosis 2016; 249: 52-58,
- Mutation Detection in Polish patients with Familial Hypercholesterolaemia using PCR and High Resolution Melt, Hayley Turgoose, 2014 – rozprawa doktorska, University College London.

Warta zauważenia jest także współpraca w zakresie badań nad suplementacją siemieniem lnianym u pacjentów z ciężką hiperlipidemią poddawanych aferezie lipoprotein

z zespołem Katedry i Zakładu Patofizjologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu oraz Department of Physiology, School of Medicine, Institutional Research, Aichi Medical University w Japonii. Jej wyniki zostały przedstawione w pracy opublikowanej w czasopiśmie Nutrients :

- Flaxseed (*Linum Usitatissimum* L.) supplementation in patients undergoing lipoprotein apheresis for severe hyperlipidemia: a pilot study. Kanikowska D., Korybalska K., Mickiewicz A. i wsp. Nutrients 2020: vol. 12, nr 4, art. ID 1137, s. 1-10.

Podsumowując ocenę osiągnięcia naukowego i pozostałej działalności naukowej stwierdzam, że dr n.med. Agnieszka Mickiewicz posiada znaczący dorobek naukowy o wyraźnie zdefiniowanym profilu. Opublikowane prace, których jest autorem lub współautorem, posiadają bardzo duży walor poznawczy w wymiarze krajowym i międzynarodowym. Mają charakter oryginalny i mogą mieć przełożenie na praktykę kliniczną.

Działalność dydaktyczna

Dr n.med. Agnieszka Mickiewicz sprawują opiekę naukową jako promotor pomocniczy w przewodzie doktorskim pod tytułem „Ocena związku stężenia lipoproteiny (a) z innymi parametrami lipidowymi, wskaźnikiem Syntax Score w koronarografii oraz funkcją zastawki aortalnej u pacjentów z przedwczesną chorobą wieńcową” w I Katedrze i Klinice Kardiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (promotor: prof. dr hab. med. Marcin Fijałkowski). Jest pracownikiem badawczo-dydaktycznym w I Klinice Kardiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego od 6 lat, na stanowisku adiunkta od 4 lat. Jest zastępcą kierownika przedmiotu „Propedeutyka Medycyny” dla IV roku Wydziału Farmaceutycznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, w ramach którego współorganizowała egzamin w roku 2020 oraz planowała zajęcia dydaktyczne i sylabus na rok akademicki 2020/2021. Prowadzi także ćwiczenia praktyczne i seminaria oraz wykłady („Odrębności medycyny wieku starszego-

podstawy postępowania w geriatricii”). Prowadzi również od 2014 roku zajęcia dydaktyczne (ćwiczenia oraz seminaria) dla V i VI roku Wydziału Lekarskiego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego i English Division – przedmioty: „Kardiologia”, „Cardiology”, „Choroby wewnętrzne”, „Internal Medicine”, oraz zajęcia dydaktyczne w ramach fakultetu dla V roku Wydziału Lekarskiego „Intensywny kurs nowoczesnych metod diagnostyki i leczenia nabytych wad serca”. W 2014 roku prowadziła kurs doskonalenia zawodowego dla lekarzy: „Diagnostyka i leczenie stabilnej choroby niedokrwiennej serca”.

Dr n.med. Agnieszka Mickiewicz popularyzuje naukę w zakresie diagnostyki i leczenia ciężkich dyslipidemii. Udziela na ten temat licznych wywiadów w lokalnej i ogólnopolskiej prasie. Współorganizowała także wydarzenie „Piknik na Zdrowie”, gdzie udzielano informacji o hipercholesterolemii i wykonywano przesiewowe badania stężenia cholesterolu.

Działalność organizacyjna

Dr n.med. Agnieszka Mickiewicz jest zastępcą koordynatora Oddziału Szybkiej Diagnostyki Kardiologicznej, współodpowiada za prowadzenie Oddziału oraz kwalifikacje pacjentów do hospitalizacji. W ramach tego Oddziału zorganizowała w 2013 roku gabinet zabiegowy do aferezy lipoprotein, w którym wykonano od tego czasu ponad 1100 procedur u pacjentów z ciężką dyslipidemią. Rok temu w strukturze I Kliniki Kardiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego zorganizowała Pracownię Aferezy Lipoprotein, która prowadzi badania naukowe u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną, hiperlipoproteinemią (a), chorobami związanymi z akumulacją lipoproteiny X oraz hiperlipidemią mieszaną w przebiegu ogniskowego segmentalnego stwardnienia kłębuszków nerkowych.

W latach 2010-2014, jako kierownik zadania badawczego „Utworzenie i działalność Poradni Hipercholesterolemii Rodzinnej” w projekcie „Krajowe Centrum Hipercholesterolemii Rodzinnej” (POIG.01.01.02-22-079/09) zorganizowała pracę Poradni Hipercholesterolemii

Rodzinnej w I Katedrze i Klinice Kardiologii oraz odpowiadała za rekrutację pacjentów do projektu.

Podsumowanie

Uważam, że przedstawione osiągnięcie naukowe, pozostały dorobek naukowy, działalność organizacyjna i dydaktyczna powinny być rozpatrywane jako całość i oddają znaczące osiągnięcia dr n.med. Agnieszki Mickiewicz. Składają się one na autorski, spójny dorobek spełniający wymogi dla uznania Kandydatki za utalentowanego, dojrzałego badacza, posiadającego jednocześnie duże doświadczenie i osiągnięcia w pracy klinicznej w zakresie kardiologii. Osiągnięcia Kandydatki wpisują się w działalność I Kliniki Kardiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, która jest liderem w leczeniu i badaniach hipercholesterolemii rodzinnej w Polsce.

Całokształt dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego dr n.med. Agnieszki Mickiewicz spełnia oczekiwania stawiane kadrze naukowej wybitnej jednostki, jaką jest Gdański Uniwersytet Medyczny. Zawiera on oryginalną i bardzo interesującą pracę naukową, która była realizowana także we współpracy z ośrodkami zagranicznymi. Po szczegółowym zapoznaniu się z dorobkiem i przedstawionym osiągnięciem naukowym stwierdzam, że dr n.med. Agnieszka Mickiewicz posiada znaczący dorobek o wyraźnie zarysowanym profilu i spełnia warunki wymagane do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego nauk medycznych. Dlatego zwracam się z wnioskiem o dopuszczenie do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

Prof.dr hab.n.med. Tomasz Hryniewiecki