

Klinika Kardiologii i Elektrokardiologii Interwencyjnej
oraz Nadciśnienia Tętniczego UJ CM, Kraków

Ocena dorobku naukowego i organizacyjno-dydaktycznego
oraz przedstawionego osiągnięcia naukowego dr n med. **Agnieszki Mickiewicz**

I. Dr n. med. Agnieszka Mickiewicz jest absolwentką Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Gdańsku (obecnie Gdański Uniwersytet Medyczny), który ukończyła w 2002 roku. W 2010 roku uzyskała dyplom specjalisty chorób wewnętrznych, a w roku 2017 tytuł specjalisty w dziedzinie kardiologii. W 2014 roku obroniła rozprawę doktorską na podstawie pracy pt. „Ocena przydatności kryteriów klinicznych hipercholesterolemii rodzinnej w kwalifikacji chorych do diagnostyki molekularnej genów LDLR i APOB,” (promotor Prof.dr hab.med Andrzej Rynkiewicz).

W latach 2009-2013 pracowała jako Specjalista/Kierownik zadań badawczych w Krajowym Centrum Hipercholesterolemii Rodzinnej, w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka. Równocześnie w latach 2010 – 2016 pracowała jako asystent, a od 2016-2020 roku jako adiunkt w I Katedrze i Klinice Kardiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, pełniąc od 2020 roku funkcję Kierownika Pracowni Aferezy Lipoprotein.

II. Ocena osiągnięcia naukowego

Osiągnięcie naukowe dr n. med. **Agnieszki Mickiewicz** stanowi cykl 4 publikacji monotematycznych opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych, dotyczących wpływu terapii hipolipemizującej na parametry lipidowe w hipercholesterolemii rodzinnej. Łączna punktacja osiągnięcia naukowego wynosi IF: **14,282**, MNiSW: **350**.

Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego

1. **Mickiewicz Agnieszka**, Futema Marta, Ćwiklińska Agnieszka, Kuchta Agnieszka, Jankowski Maciej, Kaszubowski Mariusz, Chmara Magdalena, Wasąg Bartosz, Fijałkowski Marcin, Jaguszewski Miłosz, Humphries E. Steve, Gruchała Marcin. Higher responsiveness to rosuvastatin in polygenic versus monogenic hypercholesterolemia: a propensity score analysis. *Life (Basel)* 2020, IF *2,991*
MNiSW: 70

2. **Mickiewicz Agnieszka**, Borowiec-Wolna Justyna, Bachorski Witold, Gilis-Malinowska Natasza, Gałaska Rafał, Raczak Grzegorz, Chmara Magdalena, Wasąg Bartosz, Jaguszewski Miłosz, Fijałkowski Marcin, Gruchała Marcin. 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; IF: 1,669, *MNiSW*: 40

3. **Mickiewicz Agnieszka**, Kreft Ewelina, Kuchta Agnieszka, Wieczorek Ewa, Marłęga Joanna, Ćwiklińska Agnieszka, Paprzycka Milena, Gruchała Marcin, Fijałkowski Marcin, Jankowski Maciej. The Impact of Lipoprotein Apheresis on Oxidative Stress Biomarkers and High-Density Lipoprotein Subfractions. *Oxidative Med. Cell. Longev.* 2020; IF 5,076, *MNiSW*: 100

4. Kanikowska Dominika, Korybalska Katarzyna, **Mickiewicz Agnieszka**, Rutkowski Rafał, Kuchta Agnieszka, Sato Maki, Kreft Ewelina, Fijałkowski Marcin, Gruchała Marcin, Jankowski Maciej, Bręborowicz Andrzej, Witowski Janusz. Flaxseed (*Linum Usitatissimum* L.) supplementation in patients undergoing lipoprotein apheresis for severe hyperlipidemia: a pilot study. *Nutrients* 2020; IF 4,546, *MNiSW*: 140

Habilitantka jest pierwszym autorem trzech z czterech prac, szacując swój udział procentowy w ich powstaniu na 70-80%, poprzez istotny wkład w opracowanie protokołu badań, nadzór nad ich prowadzeniem, opracowaniem wyników i przygotowaniem publikacji co pozwala na uznanie tych prac jako osiągnięcie naukowe habilitantki.

Tematy publikacji składających się na osiągnięcie naukowe dotyczą istotnego zagadnienia jakim są problemy efektywności terapii hipolipemizującej u pacjentów z ciężką hiperlipidemią. Podjęta przez habilitantkę ocena skuteczności poszczególnych terapii hipolipemizujących, otwiera możliwość stworzenia nowych scenariuszy leczenia zmierzających do poprawy rokowania tej grupy chorych.

Pierwsza praca rozpoczynająca cykl publikacji dotyczy oceny odpowiedzi na rosuvastatinę u pacjentów z FH zależnie od podłoża, monogenowego lub wielogenowego. W badaniu tym dr n.med. Agnieszka Mickiewicz wykazała mniejszą procentową redukcję LDL-C po zastosowaniu rosuvastatyny u pacjentów z monogenową w porównaniu do osób z wielogenową FH, wskazując na większe prawdopodobieństwo osiągnięcia celów LDL-C w wielogenowej FH. Wskazała również, że u chorych z monogenową FH powinno się ściśle monitorować odpowiedź na konwencjonalną farmakoterapię hipolipemizującą i wczesnie wdrożyć dodatkowe opcje terapeutyczne.

W kolejnej pracy Habilitantka skoncentrowała się na ocenie wpływu terapii aferezą lipoprotein (LA) na parametry lipidowe, w szczególności stężenie LDL-C i Lp(a) oraz bezpieczeństwa tej terapii u pacjentów z ciężką FH i zaawansowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego. Autorka potwierdziła efektywność terapii LA uzyskując średnią redukcję LDL-C i Lp(a) przekraczającą 60% oraz jej bezpieczeństwo długoterminowe z niskim odsetkiem objawów niepożądanych. Ponadto wykazała większą skuteczność aferezy metodą DALI niż techniką MONET w przypadku pacjentów z wysokim stężeniem Lp(a).

Kontynuując ten temat w trzeciej pracy dr n.med. Agnieszka Mickiewicz zajęła się oceną wpływu aferezy lipoprotein metodą DALI i MONET na parametry ilościowe i jakościowe związane z cząsteczkami HDL oraz markery stresu oksydacyjnego związane z lipidami. Uzyskane wyniki wskazują na kliniczną przydatność obu metod LA, DALI i MONET w redukcji markerów stresu oksydacyjnego tj. oxLDL oraz 8-isoPGF₂, których stężenie może być niezależnym czynnikiem rozwoju miażdżycy, szczególnie w naczyniach wieńcowych. Ta obserwacja jest niezwykle istotna w kontekście wcześniejszych sprzecznych wyników badań podawanych w piśmiennictwie.

Ciekawą obserwacją w tej pracy jest też brak istotnych zmian pomiędzy subfrakcjami HDL₂ i HDL₃ w wyniku leczenia LA, zarówno metodą DALI jak MONET co dowodzi, że terapia LA nieselektywnie usuwa cząsteczki HDL, bez wpływu na ich skład białkowy. Tak więc terapia LA zarówno metodą DALI jak i MONET poza znanym efektem znacznej redukcji ilości cząstek LDL i oraz Lp(a) wykazuje także efekty plejotropowe.

W czwartej pracy kandydatka podjęła się wyjaśnienia, jaki wpływ na profil lipidowy pacjentów poddawanych regularnej LA ma suplementacja siemieniem lnianym oraz jaka jest tolerancja tej terapii i stężenia mediatorów stanu zapalnego takich jak CRP, interleukina 6 (IL-6), tumor necrosis factor alpha (TNF α), rozpuszczalny receptor interleukiny 6 (sIL-6R), oraz rozpuszczalny gp130 (sgp130). Stwierdziła że suplementacja siemieniem lnianym dodatkowo obniża stężenia TC i LDL-C u pacjentów poddawanych regularnej aferezie lipoprotein, pozostając bez wpływu na stężenie Lp(a) i stężenia mediatorów stanu zapalnego, przy dobrej tolerancji przez pacjentów. Wydaje się więc że siemię lniane może być zalecane jako żywność funkcyjna w ciężkiej hiperlipidemii.

III. Ocena dorobku naukowego

Dorobek publikacyjny dr n med. Agnieszki Mickiewicz po uzyskaniu stopnia doktora n.med, poza przedłożonym dziełem obejmuje 16 prac pełnotekstowych, o łącznej punktacji IF 22,848/ MNiSW 541. Dorobek przed doktoratem obejmował 21 prac pełnotekstowych ; IF 2,05/ MNiSW 77 .

W dorobku przed i po doktoracie w 11 pracach była pierwszym, a w 8 drugim autorem. Łączna punktacja publikacji Habilitantki wynosi: IF 39,18, MNISW 968, łączna liczba cytowań prac jej autorstwa wynosi 80 (bez autocytowań 76), a Indeks Hirscha 5 według bazy Web of Science.

Ponadto na dorobek Habilitantki składają się: • 4 rozdziały w monografiach naukowych i 2 rozdziały w toku publikacji w podręcznikach krajowych.

Habilitantka jest również autorem lub współautorem 28 doniesień zjazdowych na zjazdach krajowych i międzynarodowych.

Zainteresowania, aktywność badawcza i publikacyjna dr n. med. Agnieszki Mickiewicz poza omówionymi jako osiągnięcie naukowe, rozwija te zagadnienia i opisuje złożone aspekty wpływu terapii hipolipemizującej na parametry lipidowe u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią rodzinną.

IV. Osiągnięcia dydaktyczne, organizacyjne oraz popularyzujące naukę lub sztukę

Dr n.med. Agnieszka Mickiewicz uczestniczyła w realizacji 4 zakończonych grantów. w jednym jako kierownik projektu, w pozostałych trzech jako wykonawca. Były to granty Narodowego Programu Profilaktyki i Leczenia Chorob Układu Sercowo Naczyniowego na lata 2003-2005 oraz 2006-2008 „POLKARD” oraz Program Operacyjny Innowacyjna Gospodarka 2007-2013 między innymi „Zastosowanie metod biologii molekularnej we wczesnej diagnostyce hipercholesterolemii rodzinnej w celu redukcji przedwczesnych zgonów sercowo-naczyniowych”, „Program poprawy diagnostyki i terapii hipercholesterolemii rodzinnej w Polsce” czy „Utworzenie Krajowego Rejestru Chorych na Hipercholesterolemię Rodzinną.

Aktualnie realizuje kolejne 4 projekty badawcze - w trzech jako kierownik naukowy projektu i badacz. Są to:

- Ocena związku pomiędzy zaawansowaniem stenozy zastawki aortalnej a stężeniem lipoproteiny (a), polimorfizmami genu lipoproteiny (a) oraz stanem równowagi oksydacyjno-redukcyjnej, a rokowaniem chorych i funkcją proteazy zastawkowej u pacjentów ze stenozą aortalną poddawanych przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej (TAVI), NKBBN
- Ocena wpływu regularnej terapii aferezą lipoprotein na stan równowagi oksydacyjno-redukcyjnej i parametry lipidowe u pacjentów z hiperlipidemią rodzinną oraz jej zamiany na alirokumab lub ewelokumab, NKBBN,

-Ocena związku stężenia lipoproteiny(a) z parametrami lipidowymi, stanem równowagi oksydacyjno-redukcyjnej, izoformą apolipoproteiny (a), wskaźnikiem Syntax Score oraz funkcją zastawki aortalnej i mitralnej u pacjentów z przedwczesną chorobą wieńcową, NKBBN

Jest też wykonawcą i badaczem w projekcie finansowanym przez ABM pt.: "Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran and Ticagrelor in Patients with Acute Coronary Syndrome and Non-valvular Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention (ADONIS-PCI)."

W ramach współpracy zagranicznej współpracuje naukowo z dr Martą Futemą i Prof. Steve E. Humphries z University College of London w zakresie diagnostyki molekularnej hipercholesterolemii monogenowej i poligenowej, efektem której są dwie publikacje i rozprawa doktorska badacza zagranicznego. Współpracuje również z zespołem Katedry i Zakładu Patofizjologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu oraz Department of Physiology School of Medicine, Institutional Research, Aichi Medical University w Japonii w zakresie badań nad suplementacją siemieniem lnianym u pacjentów z ciężką hiperlipidemią poddawanych aferezie lipoprotein, której owocem są publikacje w Nutrients.

Jest Guest Editor w impaktowanym czasopiśmie Life/MDPI. Była recenzentem publikacji w czasopismach takich jak Nutrients, Journal of Clinical Medicine, American Journal of Cardiology, Cardiology Journal, Polish Heart Journal.

Jest członkiem licznych Towarzystw Naukowych: • Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK): Sekcja Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej (Skarbnik (kadencja 2020-2021, członek Zarządu ,kadencja 2017-2019), Sekcja Echokardiografii, Sekcja Prewencji i Epidemiologii, Polskie Towarzystwo Lipidologiczne. • European Society of Cardiology (ESC): European Association of Preventive Cardiology, European Atherosclerosis Society.

Była członkiem Komitetu Organizacyjnego Kongresu Sekcji Echokardiografii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego PolEcho w 2020 roku.

Dr n. med. Agnieszka Mickiewicz jest kardiologiem. Pracuje na stanowisku adiunkta w I Katedrze i Klinice Kardiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, pełniąc od 2020 roku funkcję Kierownika Pracowni Aferezy Lipoprotein.

Duże zdolności organizacyjne dr n med. Agnieszki Mickiewicz zaowocowały w 2013 roku organizacją najpierw gabinetu zabiegowego do aferezy lipoprotein, a w 2020 roku Pracowni Aferezy Lipoprotein w strukturach I Kliniki Kardiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, w której pod jej kierunkiem prowadzone są badania naukowe nad terapią LA u

pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną, oraz powstaniem Poradni Hipercholesterolemii Rodzinnej w ramach projektu Krajowego Centrum Diagnostyki i Leczenia Hipercholesterolemii Rodzinnej.

Jest pracownikiem badawczo-dydaktycznym w I Klinice Kardiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Prowadzi ćwiczenia praktyczne i seminaria, a także wykłady na Wydziale Lekarskim i Wydziale Farmaceutycznym Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego i English Division MUG oraz kurs doskonalenia zawodowego lekarzy. Sprawuje opiekę naukową jako promotor pomocniczy w przewodzie doktorskim.

V. Wniosek końcowy

Podsumowując całokształt działalności naukowej, klinicznej i dydaktycznej oraz ocenę osiągnięcia naukowego stwierdzam, że dr n. med. Agnieszka Mickiewicz jest zdolnym i pracowitym lekarzem i badaczem. Łączy z powodzeniem doświadczenie i umiejętności lekarskie ze znajomością warsztatu naukowego. Moja opinia, zarówno o dorobku naukowym i dydaktycznym Habilitantki, jak i o samym osiągnięciu naukowym jest pozytywna, a wyniki opublikowane w liczących się czasopismach naukowych stanowią istotny wkład do światowej nauki. Wciąż nie jesteśmy efektywni w leczeniu tej choroby dlatego działalność habilitantki na rzecz rozwoju placówek specjalistycznych, organizowanie kampani edukacyjnych, pomaga rozpoznać chorych na hipercholesterolemię rodzinną i otoczyć ich opieką. Skutkom choroby można zapobiec, jeśli odpowiednio wcześnie wdroży się właściwą dietę i leki obniżające stężenie cholesterolu we krwi i w tym aspekcie podjęta przez habilitantkę ocena skuteczności poszczególnych terapii hipolipemizujących, otwiera możliwość stworzenia nowych scenariuszy leczenia zmierzających do poprawy rokowania tej grupy chorych. Osiągnięcia dr n. med. Agnieszki Mickiewicz spełniają kryteria określone w art. 219 ustawy 2.0 z dnia 20 lipca 2018r.

Zwracam się zatem do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego z wnioskiem o dopuszczenie dr n. med. Agnieszki Mickiewicz do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego na stopień naukowy doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Prof. dr hab. med. Danuta Czarnecka

