

Łódź 31.03.2021

Prof. dr hab. Marlena Broncel
Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej
Wydział Lekarski
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Kniaziewicza 1/5
91-347 Łódź

Ocena

**całości kształtu dorobku naukowego, działalności dydaktyczno-organizacyjnej
dr n. med. Agnieszki Mickiewicz oraz osiągnięcia naukowego "Wpływ terapii
hipolipemizującej na parametry lipidowe u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną",
w związku z postępowaniem w sprawie przyznania stopnia naukowego
doktora habilitowanego**

Życiorys i przebieg pracy zawodowej

Dr n. med. Agnieszka Mickiewicz jest absolwentką Akademii Medycznej, Wydziału Lekarskiego w Gdańsku. Dyplom specjalisty chorób wewnętrznych uzyskała w 2010. Stopień doktora nauk medycznych otrzymała w 2014 roku na podstawie rozprawy pt. „Ocena przydatności kryteriów klinicznych hipercholesterolemii rodzinnej w kwalifikacji chorych do diagnostyki molekularnej genów LDLR i APOB“. Promotorem przewodu doktorskiego był prof. dr hab. n. med. Andrzej Rynkiewicz. W 2017 zdała egzamin specjalizacyjny z kardiologii. W latach 2009-2013- pełniła funkcję specjalisty/kierownika zadań badawczych w Krajowym Centrum Hipercholesterolemii Rodzinnej. Od 2016 jest zatrudniona na etacie adiunkta w I Katedrze i Klinice Kardiologii, Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Od 2020 pełni funkcję kierownika Pracowni Aferezy Lipoprotein, I Katedry i Kliniki Kardiologii. Kandydatka do tej pory nie ubiegała się o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

Podsumowując należy stwierdzić, iż dr n. med. Agnieszka Mickiewicz przeszła przez kolejne szczeble rozwoju naukowego, wykorzystując możliwości naukowe i stopniowo uzyskując coraz większą niezależność zawodową.

Ocena aktywności naukowej

Dorobek naukowy dr n. med. Agnieszki Mickiewicz stanowi 41 publikacji pełno tekstowych o łącznym współczynniku wpływu (IF) wynoszącym 39,18 i punktacji MNiSW - 968 pkt, 28 doniesień zjazdowych, 6 opublikowanych rozdziałów w monografiach naukowych.

Liczba cytowań według bazy *Web of Science* wynosi 76, a wskaźnik Hirscha 5 według bazy *Web of Science* (WoS), według Scopus-4. Na uwagę zasługuje znaczący wzrost wartościowych publikacji po doktoracie. Przed doktoratem dorobek obejmował aż 21 prac, ale tylko dwie prace zostały opublikowane w czasopiśmie z IF (*Kardiologia Polska*- 0.568, *Journal of Applied Genetics*-1.482). W żadnej z tych prac kandydatka nie była pierwszym autorem. Po doktoracie zauważa się bardzo intensywny rozwój naukowo-publikacyjny Habilitantki, która opublikowała 16 prac pełnotekstowych o dużym wskaźniku oddziaływania IF-22.848 (MNiSW 541).

Ocena osiągnięcia naukowego "Wpływ terapii hipolipemizującej na parametry lipidowe u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną"

Zaprezentowana do recenzji dokumentacja dotycząca osiągnięcia naukowego stanowi istotny wkład Kandydatki w rozwój nowoczesnej wiedzy z zakresu hipercholesterolemii rodzinnej (FH) i zawiera cztery oryginalne publikacje naukowe. Łączny współczynnik oddziaływania tych prac wynosi 14,282; a punktacja MNiSW 350 pkt. Prace te zostały opublikowane w latach 2019-2020. Habilitantka jest pierwszym autorem trzech oryginalnych publikacji, w tym jednej opublikowanej w czasopiśmie- *Oxidative Medicine and Cell Longevity* o bardzo wysokim IF (5.076), współdzieli pierwszeństwo autorstwo, w dwóch pozostałych jest pierwszym i korespondencyjnym autorem. Według szczegółowej oceny udział Habilitantki w realizacji 3 prac z cyklu obejmował: utworzenie hipotezy badawczej, zaplanowanie badania (rekrutacja grupy badanej, prowadzenia leczenia), wykonanie większości prac eksperymentalnych, zgromadzenie piśmiennictwa, przygotowanie manuskryptu wraz z komentarzami i wnioskami. W czwartej pracy opublikowanej na łamach *Nutrients* habilitantka jest drugim autorem (współdzielonym), a jej udział polegał na rekrutacji pacjentów do badania, przeprowadzeniu procesu badawczego wraz z doświadczeniami, opracowaniu danych klinicznych, współpracy w analizie statystycznej oraz redakcji końcowej manuskryptu wraz z jego rewizją.

Wszystkie publikacje stanowiące osiągnięcie naukowe są efektem dobrze zaplanowanej pracy naukowej, ich tematyka i zakres dostosowane do aktualnej wiedzy w lipidologii.

Tematyka zgłoszonego osiągnięcia stanowi rozwinięcie i kontynuację pracy naukowej dr n. med. Agnieszki Mickiewicz, jeszcze przed uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych. Badania te były niezmiernie ważne, ponieważ pozwoliły na scharakteryzowanie podłoża molekularnego FH w populacji polskiej. Warto nadmienić, że w tym okresie bardzo rzadko poruszano problem FH, a prof. Andrzej Rynkiewicz bez wątpienia był prekursorem w tej dziedzinie. Uważam, że dr n.med. Agnieszka Mickiewicz jest chlubnym kontynuatorem jego działalności i należy do bardzo wąskiego grona lekarzy w Polsce, którzy zajmują się leczeniem najcięższych postaci hiperlipidemii. W Ośrodku, w którym pracuje Habilitantka, wykonuje się najwięcej LDL-aferez w Polsce i z racji tego faktu uważam, że jest jednym z najwybitniejszych specjalistów w dziedzinie lipidologii w Polsce, o niepodważalnym doświadczeniu klinicznym.

W cyklu prac stanowiących osiągnięcie Kandydatka koncentrowała się na leczeniu FH. Głównym celem badawczym była ocena wpływu rosuwastatyny- statyny o najsilniejszych właściwościach hipolipemizujących na stężenia lipidów w zależności od podłoża genetycznego FH. Drugim ważnym obszarem zainteresowań Habilitantki była analiza efektywności LDL-aferezy (LA) w odniesieniu do zmian ilościowych lipoprotein LDL, Lp(a), zmian ilościowych i jakościowych HDL oraz markerów stresu oksydacyjnego. W pracach swoich nie ograniczyła się tylko do powszechnie zalecanych metod terapeutycznych w zaburzeniach lipidowych. Niesłychanie ciekawą pracą jest czwarta oceniająca wpływ suplementacji siemieniem lnianym na profil lipidowy u pacjentów poddawanych regularnej LA. Dwuletnia współpraca z zespołem Katedry i Zakładu Patofizjologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu oraz z Department of Physiology School of Medicine, Institutional Research, Aichi Medical University w Japonii pozwoliła na przeprowadzenie pilotażowego, prospektywnego, jednośrodkowego badania, którego wyniki stały się niezwykle obiecujące i przydatne w praktyce klinicznej. Okazało się bowiem, że stosowanie siemienia lnianego w postaci ciastek 28g/d przez 10 tygodni w trakcie terapii LA przyczynia się do dodatkowej redukcji cholesterolu całkowitego (TC) o 11,5% i LDL-C o 7,3%.

Habilitantka w swoim autoreferacie podkreśliła, że u podstawy FH może leżeć zarówno defekt jednego, jak i wielu genów. U około 40% chorych z klinicznie rozpoznaną FH nie można potwierdzić mutacji w genie LDLR, APOB i PCSK9. Jednym z problemów

występujących u pacjentów z ciężką FH jest efektywność terapii hipolipemizującej i zróżnicowana odpowiedź na statyny. Część prac wskazuje na związek pomiędzy podłożem genetycznym FH a skutecznością terapii.

Pierwsza praca z cyklu osiągnięcia naukowego: *Higher responsiveness to rosuvastatin in polygenic versus monogenic hypercholesterolemia: a propensity score analysis*. [Life (Basył) 2020, vol. 10, nr 5, art. ID 73:1-14] stanowi kontynuację badań zapoczątkowanych w projekcie pt.: „Krajowe Centrum Diagnostyki i Leczenia Hipercholesterolemii Rodzinnej“ i jest rezultatem wieloletniej współpracy z Martą Futemą i prof. Steve Humphries z Centre for Cardiovascular Genetics, Institute of Cardiovascular Science, University College London. Habilitantka wykorzystała opracowany przez wyżej wymieniony zespół badaczy wskaźnik Polygenic Risk Score (PRS) u pacjentów z negatywnym wynikiem analizy genetycznej LDLR/APOB do oceny prawdopodobieństwa występowania wielogenowej hipercholesterolemii.

Głównym celem badania była ocena skuteczności hipolipemizującej rosuwastatyny u pacjentów w zależności od podłoża FH, monogenowego lub wielogenowego. Zważywszy na znikomy odsetek stawianych rozpoznań FH w Polsce, populacja chorych włączona do badania z jednego ośrodka jest imponująca. Badaniem objęto łącznie 112 pacjentów z FH. Czas obserwacji wyniósł 8 ± 2 miesiące, wszyscy chorzy byli leczeni rosuwastatyną. Wiarygodność uzyskanych wyników potwierdzają zastosowane metody statystyczne: analiza regresji wieloczynnikowej, kowariancji (ANCOVA) oraz Inverse Probability Weighted Regression Adjustment (IPWRA). W modelu IPWRA uwzględniono wiele bardzo istotnych zmiennych: podłoże genetyczne FH, wiek, płeć, nietolerancję statyn, wyjściowe stężenie LDL-C, dawki statyny, stosowanie ezetymibu, współwystępowanie cukrzycy i chorób sercowo-naczyniowych. Najważniejszym rezultatem tej pracy, jak sama Habilitantka podkreśliła, było wykazanie mniejszej skuteczności rosuwastatyny u pacjentów z monogenową FH w porównaniu do osób z wielogenową FH. Z punktu widzenia klinicznego oznaczałoby to konieczność lepszego monitorowania pacjentów z postacią monogenową FH. Pozostaje również pytanie, czy w tej grupie chorych nie powinno się inicjować terapii hipolipemizującej od połączenia statyny w maksymalnie tolerowanej dawce z ezetymibem. Tak wczesna intensyfikacja leczenia pozwoliłaby na wcześniejszą decyzję o włączeniu iPCSK9. Szkoda, że wyniki tej pracy nie zostały wzięte pod uwagę przy ustalaniu kryterium czasowego włączenia pacjentów z FH do programu lekowego z alirokumabem lub ewolokumabem. Praca dodatkowo wskazuje na celowość stosowania wskaźnika PRS u pacjentów z wysokim stężeniem cholesterolu LDL, z negatywnym wynikiem testu

genetycznego w kierunku najczęściej występujących w naszej populacji mutacji monogenowych. Nie należy takich chorych pozostawiać bez leczenia, tym bardziej, że ich odpowiedź na standardowe leczenie statyną może okazać się wystarczająca. Po przeczytaniu tej pracy wydaje się, że informacja o podłożu genetycznym FH może być pomocna w stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego oraz w kwalifikacji do różnych schematów terapii.

Kolejna praca *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: 669-679] stanowi istotny wkład w leczeniu ciężkich FH. Istnieje wąska grupa pacjentów z ciężką postacią FH, oporna na konwencjonalne leki (statyny + ezetymib), dla której przed zarejestrowaniem iPCSK9, jedynym ratunkiem była afereza lipoprotein oparta na pozaustrojowym selektywnym usuwaniu z krążenia cząstek LDL, VLDL i Lp(a). Wiodącym ośrodkiem w tej metodzie leczenia w Polsce jest Pracownia Aferezy Lipoprotein, I Katedry i Kliniki Kardiologii, kierowana obecnie przez Habilitankę. W 2013 roku w ramach Oddziału Szybkiej Diagnostyki Kardiologicznej UCK w Gdańsku zostały utworzone dwa stanowiska do LDL-aferezy. I ta właśnie praca prezentuje trzyletnie doświadczenia ośrodka w terapii LA metodą kaskadowej filtracji lipoprotein (MONET) i hemadsorpcji bezpośredniej (DALI) u chorych z ciężką FH. Do badania zostało zakwalifikowanych 7 chorych z ciężką FH i zaawansowaną chorobą układu sercowo-naczyniową, u których pomimo terapii maksymalnie tolerowanymi dawkami leków (w tym rosuwastatyną w dawce 40mg w połączeniu z ezetymibem 10mg) stężenie LDL utrzymywało się powyżej 160mg/d. O tym jak duży nastąpił postęp w leczeniu FH świadczy fakt, że praca została opublikowana w 2019, a w tym samym roku został zatwierdzony program lekowy z iPCSK9 dla pacjentów o kryteriach kwalifikacji takich samych jak w tej pracy. Mam nadzieję, że niebawem Habilitanka opublikuje wyniki badań nad zastosowaniem iPCSK9 w tej populacji chorych i wskaże jaki faktycznie odsetek chorych z ciężką FH leczonych iPCSK9 nadal wymaga LA. W momencie pisania recenzji LA pozostaje jedyną metodą leczenia wysokiego stężenia Lp(a), choć już niebawem na półkach naszych aptek pojawi się oligonukleotyd antysensowny - wybiórczo obniżający stężenie niezwykle miażdżycorodnej i prozakrzepowej Lp(a). Habilitanka zwróciła uwagę na bardzo ważny aspekt praktyczny, iż afereza metodą DALI jest skuteczniejsza od techniki MONET u pacjentów z wysokim stężeniem Lp(a).

Obserwacje tej pracy stały się podstawą dla kolejnej trzeciej pracy: *The impact of lipoprotein apheresis on oxidative stress biomarkers and high-density lipoprotein*

subfractions [Oxidative Med. Cell Longev. 2020; art. 9709542]. Zważywszy na wartość IF=5.076 myślę jest to najważniejsza praca wchodząca w skład osiągnięcia naukowego. Należy podkreślić, że terapia LA poza znanym szeroko efektem w postaci znacznej redukcji LDL-C i Lp(a) wykazuje efekty plejotropowe. Liczne publikacje wskazują, że nie polega ona tylko na mechanicznym oczyszczaniu krwi z miażdżycorodnych lipoprotein, ale zmniejsza lepkość osocza, działa przeciwzapalnie, może również wykazywać właściwości antyoksydacyjne. Habilitantka rozszerzyła swoje obserwacje o bardzo ważny aspekt wpływu LA nie tylko na zmiany ilościowe, ale również jakościowe lipoprotein HDL. Częstki HDL są heterogenną grupą, różnią się składem i funkcjami. Po niepowodzeniach z inhibitorami białka transportującego estry cholesterolu (CETP) wiadomo, że ocena jedynie stężenia cholesterolu HDL (HDL-C) nie odzwierciedla potencjalnych właściwości przeciwmiażdżycowych tych lipoprotein. Przedmiotem tej istotnej pracy była ocena wpływu LA metodą DALI i MONET na parametry ilościowe i jakościowe związane z cząstkami HDL oraz markery stresu oksydacyjnego. Analizie poddano stężenia izoprostanów, oksydowanych cząsteczek LDL/oxLDL, TBARS, ApoA-I, ApoA-II, paroksonazy -1, oraz cholesterolu w subfrakcjach HDL2, HDL3. Niezależnie od metody aferezy obserwowano ponad 60% redukcję stężeń oxLDL oraz 8-isoPGF2. Natomiast w odniesieniu do HDL wyniki były mniej optymistycznie. Terapia LA nieselektywnie usuwa cząsteczki HDL, bez wpływu na ich skład białkowy. Czy działanie antyoksydacyjne LA rekompensuje wpływ na HDL? Habilitantka wychodzi z założenia, że brak wpływu na skład białkowy HDL nie powinien mieć istotnego znaczenia klinicznego. W autoreferacie dr Agnieszka Mickiewicz pisze, że „praca ta stanowi pomost, który łączy wiele lat mojego doświadczenia klinicznego w pracy z pacjentami z ciężką hiperlipidemią i przeprowadzone przeze mnie badania obserwacyjne, z bardziej wymagającymi pracami prospektywnymi i doświadczalnymi”. Z pozycji recenzenta mogę utwierdzić Habilitantkę w tej opinii.

Czwarta i ostatnia praca z cyklu: *Flaxseed (Linum Usitatissimum L.) supplementation in patients undergoing lipoprotein apheresis for severe hyperlipidemia: a pilot study*. [Nutrients 2020, vol. 12, nr 4] ma charakter prospektywny, doświadczalny i dotyczy interwencji dietetycznej (o której pisałam już wcześniej) u pacjentów poddawanych LA. Autorka podkreśliła, że siemię lniane może okazać się wartościowym składnikiem diety u pacjentów z ciężką hiperlipidemią, ze względu na obecność wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (kwasu alfa-linolenowego), fitosteroli i błonnika. Zastanawiającym pozostaje fakt braku istotnych zmian stężeń CRP, IL-6, TNF-alfa, IL-6, sgp130 w trakcie stosowania siemienia lnianego.

Opis osiągnięcia naukowego dr n. med. Agnieszka Mickiewicz kończy 4 istotnymi, jasno sformułowanymi wnioskami, do których nie mam żadnych uwag.

Podsumowując ocenę osiągnięcia naukowego- stanowi ono spójny proces naukowy o elementach nowatorskich a wkład habilitantki w osiągnięcie jest jednoznaczny i w mojej opinii w pełni wystarczający. Prace składające się na osiągnięcie stanowią ważny etap, szczególnie 3 pierwsze, ostatnia zaś ma charakter pilotażowy (co sama Habilitantka podkreśla w autoreferacie) i bez wątpienia wymaga dalszych, szerzej zakrojonych badań klinicznych. Na uwagę zasługuje, że pomimo swojego pilotażowego charakteru została opublikowana w bardzo renomowanym czasopiśmie medycznym *Nutrients* (IF=4,546) i powstała we współpracy międzynarodowej z ośrodkiem naukowym z Japonii.

Inne kierunki działalności naukowej

W pozostałym dorobku naukowym dr Agnieszki Mickiewicz można wyróżnić kilka nurtów badań. Szkoda, że w autoreferacie ograniczyła się tylko do jednego krótkiego zdania o prowadzeniu badań naukowych nad chorobami związanymi z akumulacją lipoproteiny X oraz hiperlipidemią mieszaną w przebiegu ogniskowego segmentalnego stwardnienia kłębuszków nerkowych. Efektem są publikacje, które Kandydatka umieściła w ogólnym spisie publikacyjnym, bez wyszczególnienia. Z tego powodu jestem zmuszona jako recenzent, wyrazić swoje rozczarowanie co do opisu innych kierunków działalności naukowej.

Od 2013 roku popularyzuje naukę w zakresie diagnostyki i leczenia ciężkiej dyslipidemii. Współpraca z lokalnymi i ogólnopolskimi mediami zaowocowała wywiadami w prasie i telewizji.

Ocena działalności dydaktyczno-organizacyjnej

Habilitantka prowadzi ćwiczenia dydaktyczne, seminaria dla IV roku Farmacji, Wydziału Farmaceutycznego, dla V i VI roku Wydziału Lekarskiego (przedmioty: kardiologia, choroby wewnętrzne). Dodatkowo zorganizowała fakultety dla V roku Wydziału Lekarskiego pt. „Intensywny kurs nowoczesnych metod diagnostyki i leczenia nabytych wad serca”. Ukończyła szkolenie pedagogiczne dla nauczycieli akademickich z zakresu podstawowych zasad dydaktyki akademickiej. W 2014 prowadziła kurs doskonalenia zawodowego lekarzy „Diagnostyka i leczenie stabilnej choroby niedokrwiennej serca”.

Jest promotorem pomocniczym w przewodzie doktorskim lekarki Marty Marcinkowskiej "Ocena związku stężenia lipoproteiny (a) z innymi parametrami lipidowymi, wskaźnikiem Syntax Score w koronarografii oraz funkcją zastawki aortalnej z przedwczesną chorobą wieńcową".

W 2013 Kandydatka zorganizowała gabinet zabiegowy do LA w ramach Oddziału Szybkiej Diagnostyki Kardiologicznej, pod kierunkiem prof. dr hab. med. Marcina Fijałkowskiego. Terapii LA łącznie poddano 30 pacjentów z ciężką dyslipidemią, wykonując ponad 110 procedur. Ponadto w 2020 powstała Pracownia Aferezy Lipoprotein, która pod kierunkiem dr n.med. Agnieszki Mickiewicz aktywnie prowadzi badania naukowe nad Lp(a), chorobami związanymi z akumulacją lipoproteiny X oraz hiperlipidemią mieszaną w przebiegu ogniskowego segmentalnego stwardnienia kłębuszków nerkowych.

Pełni funkcję zastępcy Koordynatora Oddziału Szybkiej Diagnostyki Kardiologicznej i tym samym odpowiedzialna jest za prowadzenie raz w tygodniu Oddziału i kwalifikację chorych do hospitalizacji.

Uczestniczyła w realizacji 4 zakończonych grantów. Tytuły tych grantów i źródła finansowania zostały umieszczone przez Habilitantkę na stronach autoreferatu: 23, 24. Aktualnie jest wykonawcą i badaczem w projekcie „Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran and Ticagrelor in Patients with Acute Coronary Syndrome and Non-valvular Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention (ADONIS-PCI) (2019/ABM/01/00027) finansowanym ze źródeł zewnętrznych (Agencja Badań Medycznych), pozyskanym w trybie konkursowym w 2019 roku.

Wśród innych ważnych funkcji Habilitantki należy wymienić: Guest Editor w międzynarodowym czasopiśmie Life, wydawnictwa MDPI, Special Issue „Coronary Syndromes, Hypercholesterolemia and Hypertension-Frontier Research and a Glimpse into the Future”

Jest recenzentem w kilku czasopismach o zasięgu międzynarodowym, takich jak: Nutrients, Journal of Clinical Medicine, American Journal of Cardiology, Cardiology Journal, Polish Heart Journal.

Członkostwo Towarzystw Naukowych:

Dr n.med. Agnieszka Mickiewicz jest członkiem Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego od 2014, European Society for Cardiology od 2014, European Association of Preventive Cardiology od 2017, w 2010 i 2020 – European Atherosclerosis Society. Od

2019 roku należy do Sekcji Echokardiografii PTK. W latach 2017-2019 była członkiem Zarządu Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, obecnie pełni funkcję Skarbnika Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej.

Podsumowując należy uznać osiągnięcia dydaktyczno-wychowawcze, popularyzatorskie i organizacyjne za ponadprzeciętne.

WNIOSEK KOŃCOWY

Stwierdzam, iż dr n. med., Agnieszka Mickiewicz spełnia warunki formalne określone zgodnie z art. 219 Ustawy Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce z dnia 20.07.2018 (Dz.U. z dnia 30 sierpnia 2018, poz. 1668 ze zm.) do uzyskania tytułu doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne. Przedkładam Przewodniczącej Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku wniosek o dopuszczenie dr n. med. Agnieszki Mickiewicz do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Marlena Broncel

prof. dr hab. n. med. Marlena Broncel
specjalista chorób wewnętrznych
i farmakologii klinicznej
5 7 6 7 4 5 2