

**Załącznik nr 1 do Uchwały Komisji habilitacyjnej z dnia 7 czerwca 2021
powołanej w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego
w dziedzinie nauki medyczne i nauki o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne
na wniosek dr n.med. Agnieszki Mickiewicz**

UZASADNIENIE

Komisja habilitacyjna powołana przez Radę Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w celu przeprowadzenia postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego dr n.med. **Agnieszki Mickiewicz** w składzie:

Przewodniczący komisji:	Prof. dr hab. n.med. Tomasz Brzostek
Recenzent:	Prof. dr hab. n.med. Danuta Czarnecka
Recenzent:	Prof. dr hab. n.med. Grzegorz Mazur
Recenzent:	Prof. dr hab. n.med. Tomasz Hryniewiecki
Recenzent:	Prof. dr hab. n.med. Marlena Broncel
Członek komisji:	Prof. dr hab. n.med. Ludmiła Daniłowicz-Szymanowicz
Sekretarz komisji:	Dr hab. n. med. Jacek Wolf

Po zapoznaniu się z materiałami dotyczącymi działalności naukowej, dydaktycznej, organizacyjnej i zawodowej dr n. med. **Agnieszki Mickiewicz** oraz z opiniami recenzentów ustaliła, co następuje:

1. PRZEBIEG PRACY ZAWODOWEJ

Dr n. med. Agnieszka Mickiewicz jest absolwentką Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Gdańsku, który ukończyła w roku 2002. Po zakończeniu studiów rozpoczęła szkolenie zawodowe. W 2010 roku została zatrudniona w I Katedrze I Klinice Kardiologii Gdańskiego

Uniwersytetu Medycznego, początkowo na stanowisku specjalisty i kierownika zadań badawczych w ramach projektu Krajowe Centrum Hipercholesterolemii Rodzinnej (Program Operacyjny Innowacyjna Gospodarka 2009-2013), następnie jako asystent, a od 2016 jako adiunkt. Aktualnie kieruje Pracownią Aferezy Lipoprotein I Katedry I Kliniki Kardiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Tytuł specjalisty chorób wewnętrznych uzyskała w 2010 r. a specjalisty w zakresie kardiologii w 2017 r.

Główne zainteresowania dr Mickiewicz były związane od początku kariery zawodowej i naukowej z uwarunkowaną genetycznie hiperlipidemią, a ich konsekwencją była w 2014 r. obrona pracy doktorskiej pt. „Ocena przydatności kryteriów klinicznych hipercholesterolemii rodzinnej w kwalifikacji chorych do diagnostyki molekularnej genów LDLR i APOB”, pod kierunkiem prof. Andrzeja Rynkiewicza.

2. OCENA OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO POD TYTUŁEM „WPŁYW TERAPII HIPOLIPEMIZUJĄCEJ NA PARAMETRY LIPIDOWE U PACJENTÓW Z GENETYCZNIE UWARUNKOWANĄ HIPERLIPIDEMIĄ”.

Osiągnięcie naukowe przedstawione przez dr Agnieszkę Mickiewicz jako podstawa do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego stanowi jednotematyczny cykl czterech artykułów o łącznej wartości **Impact Factor 14,282 oraz punktacji** Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego **350 punktów**. W trzech z czterech prac dr Agnieszka Mickiewicz jest pierwszym autorem (w jednej z nich dzieli pierwsze współautorstwo), w dwóch autorem korespondencyjnym, a w jednej pracy drugim autorem (współdzielonym z innym autorem). Dr Mickiewicz przedłożyła oświadczenia współautorów o indywidualnym wkładzie autorskim. Prace powyższe omawiają kwestie naukowe dotyczące leczenia najcięższych hiperlipidemii uwarunkowanych genetycznie.

Na osiągnięcie naukowe Habilitantki składają się następujące prace:

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: vol. 10, nr 5, art ID 73, s. 1-14. (IF=2.991)

2. **Mickiewicz Agnieszka**, Borowiec-Wolna Justyna, Bachorski Witold, Gilis-Malinowska Natasza, Gałąska 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: vol. 26, nr 6, s. 669-679 (Impact Factor 1,669)

3. **Mickiewicz Agnieszka**, Kreft Ewelina, Kuchta Agnieszka, Wieczorek Ewa, MarłęgaJoanna, 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; Art. 9709542. (IF=5.076)

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: vol. 12, nr 4, art. ID 1137, s. 1-10. (IF=4,546)

Kandydatka postawiła sobie za cel uzyskanie odpowiedzi na pytanie, jaki wpływ ma terapia hipolipemizująca na parametry lipidowe u pacjentów z uwarunkowaną genetycznie hiperlipidemią, w szczególności hipercholesterolemią rodzinną.

W pierwszej pracy z cyklu dr Agnieszka Mickiewicz oceniała odpowiedź na rosuvastatynę w postaci procentowej redukcji LDL-cholesterolu, u pacjentów z FH zależnie od podłoża, monogenowego lub wielogenowego analizą Inverse Probability Weighted Regression Adjustment (IPWRA) opartą na Propensity Score. Model IPWRA uwzględnił następujące zmienne: podłoże hipercholesterolemii wielogenowe lub monogenowe, wiek, płeć, nietolerancję statyn, wyjściowe stężenia LDL-C, dawki rosuvastatyny, stosowanie ezetimibu,

występowanie cukrzycy i chorób układu sercowo-naczyniowego. W pracy wykorzystano wskaźnik Polygenic Risk Score (PRS) dla rozpoznania hipercholesterolemii wielogenowej składający się z sześciu kluczowych polimorfizmów pojedynczych genów (ang. Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs), podwyższających poziom LDL-C we krwi.

W następnej, **drugiej** w cyklu pracy, Kandydatka zbadała wpływ terapii aferezą lipoprotein metodą MONET i DALI na parametry lipidowe, w szczególności stężenie LDL-C i Lp(a) oraz oceniła bezpieczeństwo terapii LA.

W **trzeciej** pracy z cyklu dr Mickiewicz badała stężenie markerów oksydacji lipidów (izoprostanów, oksydowanych cząsteczek LDL/oxLDL, TBARS), apolipoprotein związanych z cząsteczkami HDL (ApoA-I, ApoA-II), enzymu antyoksydacyjnego związanego z HDL (paroksonazy-1) oraz cholesterolu zawarty w subfrakcjach HDL2 i HDL3 u pacjentów poddawanych regularnej LA.

Czwarta praca z cyklu miała charakter prospektywny, doświadczalny i pilotażowy. Kandydatka oceniała jaki wpływ ma u pacjentów z ciężką hiperlipidemią poddawanych regularnej LA suplementacja siemieniem lnianym (łac. *Linum Usitatissimum L.*) na profil lipidowy oraz stężenia mediatorów stanu zapalnego tj. CRP, interleukina 6 (IL-6), tumor necrosis factor alpha (TNF α), rozpuszczalny receptor interleukiny6 (sIL-6R) oraz rozpuszczalnego gp130 (sgp130).

Przedstawione prace w cyklu pozwoliły zrealizować zakładany cel i wyciągnąć następujące wnioski:

1. Odpowiedź na rosuwastatynę w postaci procentowej redukcji LDL-C u pacjentów z monogenową FH jest niższa w porównaniu do osób z wielogenową FH. Wskazywać to może na konieczność ścisłego monitorowania chorych z monogenową FH w ramach specjalistycznej opieki, celem wczesnej intensyfikacji leczenia.
2. Afereza lipoprotein (LA) jest efektywną i bezpieczną metodą pozaustrojowego usuwania z krążenia cząstek LDL oraz lipoproteiny (a). W przypadku pacjentów z wysokim stężeniem lipoproteiny (a) afereza metodą DALI może stanowić lepszy wybór od techniki MONET.
3. Afereza lipoprotein metodą DALI i MONET jest przydatna w redukcji markerów stresu oksydacyjnego związanych z lipidami, co może dawać dodatkową korzyść z takiej terapii i wskazywać na efekt plejotropowy. Ponadto LA nieselektywnie usuwa cząstki HDL, bez wpływu na ich skład białkowy.
4. Suplementacja siemieniem lnianym istotnie obniża stężenia TC i LDL-C u pacjentów poddawanych regularnej aferezie lipoprotein. Siemię lniane może być zalecane jako

żywność funkcyjna u osób z ciężką hiperlipidemią, w szczególności poddawanych terapii LA.

Na szczególne podkreślenie zasługuje również fakt, że dwie prace powyższe w dużej mierze oparte były o współpracę międzynarodową. Cały cykl publikacji należy uznać za nowatorskie osiągnięcie o istotnym znaczeniu naukowym.

Recenzenci podsumowując oceniane osiągnięcie naukowe dr Agnieszki Mickiewicz z uznaniem wypowiadają się o spójności zawartych w osiągnięciu naukowym publikacjach i logicznym ciągu naukowych dociekań Habilitantki.

Prof. dr hab. n.med. Grzegorz Mazur w swojej recenzji podkreślił, że *„Prowadzone badania naukowe wykazują spójność i określony kierunek badawczy dotyczący tematyki odnoszącej się do zagadnień związanych z uwarunkowaną genetycznie ciężką hiperlipidemią oraz aspektów jej leczenia za pomocą aferezy lipoprotein. W wymienionych obszarach kandydatka publikuje w czasopismach z listy filadelfijskiej”*.

Prof. dr hab. n.med. Tomasz Hryniewiecki wskazał, 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”*.

Prof. dr hab. n.med. Danuta Czarnecka w swojej recenzji stwierdza, iż *„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.”* W podsumowaniu recenzji prof. Czarnecka stwierdziła, że *„wyniki opublikowane w liczących się czasopismach naukowych stanowią istotny wkład do światowej nauki”*.

Prof. dr hab. Marlena Broncel podsumowując ocenę osiągnięcia naukowego podkreśla, że „*stanowi ono spójny proces naukowy o elementach nowatorskich a wkład habilitantki w osiągnięcie jest jednoznaczny i w mojej opinii w pełni wystarczający*”. Ponadto prof. Broncel podkreśliła, że „*wszystkie publikacje stanowiące osiągnięcie naukowe są efektem dobrze zaplanowanej pracy naukowej, ich tematyka i zakres dostosowane do aktualnej wiedzy w lipidologii*”.

3. OCENA POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO-BADAWCZYCH

Recenzenci ocenili dorobek naukowy dr n med. Agnieszki Mickiewicz jako wartościowy. Sumaryczna punktacja osiągnięcia wynosi **IF=39,18; MNiSW 968 punktów, liczba cytowań Web of Science 80, bez autocytowań: 76, a Indeks Hirscha wg Web of Science 5**. Przed doktoratem powstało 21 publikacji o łącznej punktacji IF 2,05 oraz MNiSW 77. Dorobek po uzyskaniu stopnia doktora obejmuje 16 publikacji o łącznej punktacji IF=22,848 i MNiSW=541.

Większość podjętych prac badawczych, które zaowocowały publikacjami, dotyczy okresu po obronie doktoratu w 2014, a największą dynamikę rozwoju naukowego obserwuje się w ciągu ostatnich 3 lat. Związane jest to w szczególności z obszarem prowadzonych badań dotyczących dyslipidemii.

Kandydatka od początku swojej kariery naukowej koncentruje się na zagadnieniach związanych z uwarunkowaną genetycznie ciężką hiperlipidemią i współpracuje naukowo z innymi ośrodkami krajowymi jak również międzynarodowymi. Działalność naukową dr Agnieszki Mickiewicz dokumentuje również Jej udział w projektach naukowych. Kandydatka zaangażowana była w realizację 4 zakończonych grantów. Aktualnie realizuje kolejne 4 projekty badawcze, w trzech jako kierownik naukowy i badacz. Jest też wykonawcą i badaczem w projekcie finansowanym przez Agencję Badań Medycznych.

Ponadto Kandydatka pełni funkcję *Guest Editor* w renomowanym czasopiśmie *Life*. Rezultatem aktywnej działalności w Zarządzie Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego są rekomendacje grupy ekspertów dotyczące leczenia dyslipidemii w Polsce.

Prof. dr hab. n.med. Tomasz Hryniewiecki podkreśla, że „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”.

Prof. dr hab. n.med. Grzegorz Mazur w swojej recenzji wskazuje, że „Habilitantka była także ekspertem Krajowego Centrum Hipercholesterolemii Rodzinnej. Poza tym na uznanie zasługuje działalność redakcyjna/recenzencka Kandydatki w czasopismach medycznych. Świadczy to o uznaniu Kandydatki jako eksperta w danej dziedzinie”

Prof. dr hab. Marlena Broncel stwierdziła, że „Kandydatka należy do 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.”

4. OCENA DZIAŁALNOŚCI DYDAKTYCZNEJ, ORGANIZACYJNEJ I POPULARYZATORSKIEJ

Recenzenci podkreślają znaczną aktywność Habilitantki w zakresie działalności dydaktycznej i popularyzatorskiej.

Dr Agnieszka Mickiewicz wygłosiła ponad 30 wykładów na krajowych konferencjach naukowych, głównie w tematyce lipidologii i jest uznawanym ekspertem naukowym i klinicznym w tej dziedzinie. Recenzuje prace w takich czasopismach jak *Kardiologia Polska*, *Cardiology Journal*, *Journal of Clinical Medicine*, *Nutrients*. Kandydatka jest członkiem Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, European Society of Cardiology, European Association of Preventive Cardiology, European Atherosclerosis Society. Aktywnie działa w Zarządzie Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa, obecnie pełni funkcję Skarbnika Sekcji. Na szczególne podkreślenie zasługuje jej rola w organizacji struktur Oddziału Szybkiej Diagnostyki Kardiologicznej I Kliniki Kardiologii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku, gabinetu zabiegowego do aferezy lipoprotein oraz Pracowni Aferezy Lipoprotein GUMed, a także w organizacji Poradni Hipercholesterolemii Rodzinnej (Kierownik Poradni w latach 2010-2014).

Prof. Tomasz Brzostek podkreślił, że dr n. med. Agnieszka Mickiewicz jest promotorem pomocniczym w jednym przewodzie doktorskim. Przedmiotem doktoratu jest problematyka lipidologiczna, w której dr Mickiewicz jest niekwestionowaną krajową Ekspertką.

Kandydatka prowadzi zajęcia ze studentami III, V, VI roku Wydziału Lekarskiego (polsko- i anglojęzyczne) oraz IV roku Wydziału Farmaceutycznego (ćwiczenia praktyczne, seminaria, wykłady). Kandydatka prowadziła także kurs doskonalenia zawodowego dla lekarzy. Habilitantka ponadto popularyzuje naukę w lokalnych i ogólnopolskich mediach, głównie w zakresie diagnostyki i leczenia ciężkich dyslipidemii. **Prof. Marlena Broncel** określiła osiągnięcia dydaktyczno-wychowawcze, popularyzatorskie i organizacyjne za ponadprzeciętne.

5. Wniosek końcowy

We wnioskach końcowych wszyscy Członkowie Komisji są zgodni, że dotychczasowe osiągnięcia Habilitantki w zakresie dorobku naukowo-badawczego, dydaktycznego i organizacyjnego odpowiadają wymaganiom formalnym stawianym kandydatom do stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych.

Członkowie komisji habilitacyjnej jednomyślnie stwierdzają zatem, że dr n. med. Agnieszka Mickiewicz spełnia warunek realizacji postępowania habilitacyjnego, określony w ustawie o stopniach i tytułach naukowych.

Członkowie Komisji Habilitacyjnej przedstawiają Radzie Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego Uchwałę Komisji Habilitacyjnej oraz Załącznik nr 1 do Uchwały, zawierającą pozytywną opinię w sprawie nadania dr n. med. Agnieszce Mickiewicz stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Prof. dr hab. n.med. Tomasz Brzostek, Przewodniczący Komisji

Prof. dr hab. n.med. Danuta Czarnecka, Recenzent

Prof. dr hab. n.med. Grzegorz Mazur, Recenzent

Prof. dr hab. n.med. Tomasz Hryniewiecki, Recenzent

Prof. dr hab. Marlena Broncel, Recenzent

Prof. dr hab. n.med. Ludmiła Daniłowicz-Szymanowicz, Członek Komisji

Dr hab. n. med. Jacek Wolf, Sekretarz Komisji

Przewodniczący komisji:

Prof. dr hab. n.med. Tomasz Brzostek



Sekretarz komisji:

Dr hab. n.med. Jacek Wolf

