KLINIKA ONKOLOGII
UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO w BIAŁYMSTOKU
Kierownik: Prof. dr hab. med. Marek Z. Wojtukiewicz

15-027 Białystok, ul. Ogrodowa 12, tel.: (85) 6646734; fax.: 48 (85) 6646783, e–mail: onkologia@umb.edu.pl

Ocena
dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego
oraz osiągnięcia naukowego
pt. „Znaczenie diagnostyczne i prognostyczne badań molekularnych
i immunoenzymatycznych w sekwencji GERD-przełyk Barretta
– rak gruczołowy przełyku"
dr n. med. Anny Mokrowieckiej,
adiunkt w Klinice Chorób Przewodu Pokarmowego
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Dane biograficzne

Dr n. med. Anna Mokrowiecka jest absolwentką Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej (obecnie Uniwersytet Medyczny) w Łodzi. W latach 1998-2011 kształciła się w ramach Indywidualnego Toku Studiów przy Klinice Chorób Przewodu Pokarmowego i Przemiany Materii IMW w Łodzi. Dyplom lekarza (z wyróżnieniem) otrzymała w 2001 roku. W latach 2002-2006 odbyła studia doktoranckie w Klinice Chorób Przewodu Pokarmowego UM w Łodzi. W 2006r., na podstawie rozprawy pt. "Ocena użyteczności oznaczania przeciwciał przeciw cytoplazmie neutrofilów oraz przeciwciał przeciw *Saccharomyces cerevisiae* w diagnozowaniu i różnicowaniu nieswoistych chorób zapalnych jelit", uzyskała w macierzystej uczelni stopień doktora nauk medycznych. Od 2007 do chwili obecnej dr med. Anna Mokrowiecka jest pracownikiem Kliniki Chorób Przewodu Pokarmowego UM w Łodzi. Początkowo była zatrudniona jako asystent, a w 2010 roku (po uzyskaniu w roku

poprzedzającym tytułu specjalisty w dziedzinie chorób wewnętrznych) została awansowana na stanowisko adiunkta. W 2013 r. habilitantka uzyskała tytuł specjalisty z zakresu gastroenterologii.

Warto zaznaczyć, że dr med. Anna Mokrowiecka poszerzała wiedzę i zdobywała umiejętności praktyczne w trakcie szeregu staży i kursów w ośrodkach zagranicznych, takich jak: Szpital *Meadow House* w Londynie, Uniklinikum w Mainz oraz w Erlangen/Bayreuth w ramach programu *Erasmus Staff Training Mobility*, aktywnie uczestnicząc w rutynowej pracy klinicznej. W ostatnim okresie habilitantka uzyskała grant w *Department of Gastroenterology, The University of Tokyo Hospital*, w Japonii, w ramach projektu *ESGE fellowship grants*, gdzie doskonaliła swoje umiejętności endoskopowe. Ponadto, dr med. Anna Mokrowiecka brała udział w organizowanych zagranicą kursach z zakresu gastroenterologii oraz umiejętności prowadzenia badań naukowych, w tym w *Young Investigators Meeting* organizacji ASNEMGE w Barcelonie (w 2010 r). oraz w Wiedniu (w 2011 r.), a także dwukrotnie w *Summer School of Gastroenterology* w Pradze (w 2011 i 2012 roku).

Habilitantka uczestniczyła w światowych sympozjach *Digestive Disease Week* w San Diego w 2008 r. oraz w Chicago w 2013 r., gdzie prezentowała wyniki prac własnych poświęconych tematyce raka gruczołowego przełyku w sekwencji choroba refluksowa-przełyk Barretta-rak. Trzeba nadmienić, że podczas Kongresu Gastro 2009 UEGW/WCOG w Londynie dr A. Mokrowiecka otrzymała Travel Grant za pracę pt. "*Amplification of Her2/neu oncogene in reflux- Barrett's metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence in correlation to H. pylori infection*". Ponadto, habilitantka brała udział w innych kursach, m.in. w *EAGEN Postgraduate Course,* Nantes, Francja (2013r.).

Ocena dorobku naukowego

Na dorobek naukowy dr med. Anny Mokrowieckiej (zgodnie z informacjami pochodzącymi z analizy bibliometrycznej publikacji autorstwa habilitantki, przedstawionymi przez Oddział Bibliografii i Bibliometrii Centrum Informacyjno-Bibliotecznego UM w Łodzi) składa się z 47 prac w formie *in extenso*, w tym: 20 oryginalnych pełnotekstowych prac naukowych zamieszczonych w czasopismach posiadających IF; 8 prac oryginalnych, które pojawiły się na łamach czasopism nieposiadających IF; 5 prac poglądowych opublikowanych w czasopismach bez IF oraz 14 rozdziałów w podręcznikach krajowych. Listę naukowych dokonań dr med. Anny Mokrowieckiej uzupełnia 27 streszczeń ze zjazdów naukowych międzynarodowych i krajowych (odpowiednio 19 i 8) oraz 1 list do redakcji czasopisma nielegitymującego się IF. Warto zaznaczyć, iż na liście publikacji pełnotekstowych habilitantki pojawiają się prace naukowe zamieszczone na łamach renomowanych czasopism o zasięgu światowym, takich jak: *J Crohns Colitis* (IF=6,234), *J Mol Med.* (IF=4,855), *Eur J Hum Genet* (IF=4,580), *J Pharmacol Exp Ther* (IF=3,972), *Neurogastoenterol Motil* (IF=3,587), *PLoS One* (IF=3,234), *J Physiol Pharmacol* (IF=2,720), *Dig Dis Sci* (IF=2,550), *Pancreatol* (IF=2,128). Oryginalne pełnotekstowe prace naukowe opublikowane w czasopismach tej rangi świadczą o wysokiej jakości badań naukowych prowadzonych przez habilitantkę i współpracowników. Potwierdzeniem tego faktu są wysokie wskaźniki parametrycznej oceny efektywności naukowej habilitantki (sumaryczny IF=49,286, w tym IF=5,174 jako pierwszy autor; łączna punktacja KBN/MNiSW=593, w tym 133 pkt jako pierwszy autor).

Inni naukowcy wykazują spore zainteresowanie publikacjami autorstwa/współautorstwa dr med. Anny Mokrowieckiej, czego wyrazem jest liczba cytowani równa 166 i wynikający z tego *Indeks Hirscha* równy 8 (*ISI Web of Science Core Collection*).

Przygodę z pracą naukową dr med. Anna Mokrowiecka rozpoczęła już na czwartym roku studiów, kiedy to została członkiem Koła Naukowego przy Klinice Chorób Przewodu Pokarmowego UM w Łodzi. Kolejnym etapem realizacji planów naukowych były studia doktoranckie. Krąg zainteresowań naukowych habilitantki tworzą m.in.:

- problemy chorób zapalnych jelit
- jakość życia chorych na chorobę refluksową przełyku, chorobę wrzodową oraz przewlekłe zapalenie trzustki (*Pancreatology*. 2010;10:39-4.; Med Sci Monit. 2011;17:583-588)
- czynniki ryzyka achalazji (*Eur J Hum Genet.* 2016, 24:1228-31)
- mutacje p16 w obrębie metaplazji żołądkowej (*Adv Med Sci.* 2012, 1;57:71-76)

Zdecydowanie najciekawszym kierunkiem zainteresowań naukowych habilitantki jest rola receptorów opioidowych i ich ligandów w regulacji funkcji przewodu pokarmowego w warunkach fizjologii i patologii. *Nota bene* realizacja tych badań zaowocowała najliczniejszymi i najbardziej wartościowymi publikacjami (*J Mol Med.* 2015, 93: 1297-309; *Neurogastroenterol Motil.* 2012, 24: e557-560; *PLoS One* 2013, 8:e85073; *J Crohns Colitis.* 2014; 8: 998-1009; *Neurogastroenterol Motil.* 2014, 26: 1539-50; *J Pharmacol Exp Ther.* 2014, 348: 401-409; *Pharmacol Rep.* 2014, 66:741-50; *J Pharm Pharmacol.* 2015, 67:244-54).

Warto zaznaczyć, że dr med. Anna Mokrowiecka nawiązała współpracę naukową z zagranicznymi ośrodkami naukowymi. Od 2012 roku habilitantka współpracuje z dr Johannessem Schumacherem (*Institute of Human Genetics, Biomedical Center, University of Bonn*) w ramach realizacji projektu „Polsko-niemieckie konsorcjum - badania genetyczne w achalazji", współtworząc jeden z największych na świecie biobanków pacjentów z achalazją.

Podkreślić należy, iż dr med. Anna Mokrowiecka za swoją działalność naukową otrzymała szereg wyróżnień i nagród, m. in. kilka nagród Rektora Uniwersytetu Medycznego

w Łodzi, wyróżnienie za prezentację pracy podczas XV Kongresu Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii w Krakowie (2012), a także Travel Grant w czasie Konferencji Gastro 2009 UEGW/WCOG.

Reasumując, dorobek naukowy dr med. Anny Mokrowieckiej jest ciekawy, monotematyczny i stanowi podstawę do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego nauk medycznych.

Ocena osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.):

Jako osiągnięcie naukowe dr med. Anny Mokrowieckiej przedstawiony został cykl 6 oryginalnych publikacji pełnotekstowych, które dotyczą znaczenia diagnostycznego i prognostycznego badań molekularnych i immunoenzymatycznych w sekwencji GERD-przełyk Barretta. Sumaryczny IF tego cyklu prac wynosi 8,296, natomiast punktacja MNiSW jest równa 106. Dr med. Anna Mokrowiecka jest pierwszym autorem wszystkich prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego. Pozycja habilitantki na liście autorów powyższych prac oraz załączone oświadczenia współautorów publikacji jednoznacznie wskazują, że była ona liderem zespołów badawczych realizujących powyższe projekty.

W skład powyższego osiągnięcia naukowego weszły następujące prace:

1. Mokrowiecka A, Wierzchniewska-Ławska A, Smolarz B, Romanowicz-Makowska H, Malecka-Panas E. *Polymorphism/loss of heterozygosity of APC gene in GERD-Barrett's metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence*. Pol Merkur Lekarski, 2009, 26:385-9 (MNiSW=6)
2. Mokrowiecka A, Daniel P, Jasinska A, Pietruczuk M, Pawlowski M, Szczesniak P, Orszulak-Michalak D, Malecka-Panas E. *Serum adiponectin and resistin*

concentration and central adiposity parameters assessment in patients with Barrett's esophagus with and without intestinal metaplasia. Hepatogastroenterology. 2012, 59, 2395-99 (IF=0,774, MNiSW=20)

3. Mokrowiecka A, Zonnur S, Veits L, Musial J, Kordek R, Lochowski M, Kozak J, Malecka-Panas E, Vieth M, Hartmann A. *Liver-intestine-cadherin is a sensitive marker of intestinal differentiation during Barrett's carcinogenesis. Dig Dis Sci.* 2013, 58:699-705 (IF=2,55 MNiSW=20)
4. Mokrowiecka A, Sokolowska M, Luczak E, Dudojc M, Wieczfinska J, Kacprzak D, Wierzchniewska-Lawska A, Pawliczak R, Malecka-Panas E. *Adiponectin and leptin 4 receptors expression in Barrett's esophagus and normal squamous epithelium in relation to central obesity status. J Physiol Pharmacol.* 2013, 64:193-9 (IF= 2,72 MNiSW=20)
5. Mokrowiecka A, Wierzchniewska-Lawska A, Smolarz B, Romanowicz-Makowska H, Lochowski M, Kozak J, Malecka-Panas E. *Amplification of Her-2/neu oncogene in GERD - Barrett's metaplasia - dysplasia - adenocarcinoma sequence. Hepatogastroenterology.* 2013, 60(128) (IF=0,864 MNiSW=20)
6. Mokrowiecka A, Veits L, Falkeis C, Musial J, Kordek R, Lochowski M, Kozak J, Wierzchniewska-Lawska A, Vieth M, Malecka-Panas E. *Expression profiles of cancer stem cells markers: CD133, CD44, Musashi-1 and EpCAM in the cardiac mucosa - Barrett's esophagus - early esoghageal adenocarcinoma - advanced esophageal adenocarcinoma sequence. Pathology – Research and Practice* 2017, 213:205-209 (IF=1,388, MNiSW=20)

Poszukując znaczenia diagnostycznego i prognostycznego badań molekularnych i immunoenzymatycznych w sekwencji GERD-przełyk Barretta dr n. med. Anna Mokrowiecka skoncentrowała się na pięciu poniższych kwestiach:

I. Nieograniczona proliferacja - habilitantka stwierdziła amplifikację genu (c-erb B2) kodującego receptor Her2 u 8% pacjentów z chorobą refluksową oraz zaobserwowała, że wzrost ekspresji HER2/neu pojawia się na początku procesu karcynogenezy i narasta podczas progresji zmian nowotworowych. (Mokrowiecka A. i wsp. Amplification of Her-2/neu oncogene in GERD - Barrett's metaplasia -dysplasia - adenocarcinoma sequence. Hepatogastroenterology 2013)

II. Oporność na sygnały hamujące wzrost, unikanie apoptozy - dr med. Anna Mokrowiecka badała utratę heterozygotyczności (LOH) genu APC metodą PCR – RFLP w wycinkach z przełyku w kolejnych etapach progresji do raka gruczołowego. Okazało się, że częstość LOH wzrastała w kolejnych grupach: GERD-BEBE+dysplazja, zmniejszając się nieco w EAC. Inaktywacja genu APC zwiększała ryzyko wystąpienia EAC. Habilitantka wykazała obecność LOH w niewielkim odsetku chorych już na etapie choroby refluksowej. Wydaje się, że specyficzny polimorfizm genu APC może pomóc identyfikować pacjentów o podwyższonym ryzyku wystąpienia przełyku Barretta. (Mokrowiecka A. i wsp. *Polymorphism/loss of heterozygosity of APC gene in GERD-Barrett's metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence.* Pol Merkur Lekarski, 2009, 26:385-9)

III. Inwazja i przerzuty - dr med. Anna Mokrowiecka badała (metodą immunohistochemii z użyciem przeciwciał anty-CDH17) ekspresję białka LI-kadheryny w nabłonku walcowatym, przełyku Barretta bez dysplazji, przełyku Barretta z dysplazją małego stopnia oraz w gruczolakoraku. W badaniach wykazano, że immunoreaktywność dla LI-kadheryny była istotnie wyższa w EAC niż w nabłonku pochodzącym z okolicy wpustu, jednak nie różnicowała przełyku Barretta z dysplazją i bez dysplazji. Okazało się, że LI-kadheryna może być czułym markerem metaplazji jelitowej, przydatnym we wczesnym rozpoznaniu przełyku Barretta, jednak nie jest czynnikiem prognostycznym

dysplazji (Mokrowiecka A. i wsp. *Liver-intestine-cadherin is a sensitive marker of intestinal differentiation during Barrett's carcinogenesis. Dig Dis Sci.* 2013,58:699-705)

IV. Komórki macierzyste – dr med. Anna Mokrowiecka we współpracy z ośrodkami naukowymi z USA i Niemiec, stosując analizę immunohistochemiczną z użyciem monoklonalnych przeciwciał przeciw Lgr5, ALDH1, CD166, CD133, CD44, Musashi-1 i EpCAM, wykonała barwienia wycinków pochodzących z prawidłowej błony śluzowej przełyku, BE, BE z dysplazją oraz z EAC. Oceniane markery wykazywały śladową ekspresję w prawidłowym nabłonku przełyku, która narastała w BE i EAC. Autorzy wykazali również jednoczesną ekspresję B- kateniny oraz LGR5. W prawidłowej błonie śluzowej barwienie ujawniło obecność komórek macierzystych w gruczołach podśluzówkowych przełyku. W BE oceniane markery znaleziono u podstawy krypt metaplastycznych gruczołów oraz w gruczołach podśluzówkowych. W EAC wykazano ogniskowe występowanie ekspresji markerów. Wydaje się, iż nieprawidłowości ścieżki Wnt mogą brać udział w przekształcaniu się nowotworowych komórek macierzystych i wywołaniu EAC. (Mokrowiecka A. i wsp. *Expression profiles of cancer stem cells markers: CD133, CD44, Musashi-1 and EpCAM in the cardiac mucosa - Barrett's esophagus - early esoghageal adenocarcinoma - advanced esophageal adenocarcinoma sequence. Pathology – Research and Practice* 2017, 213:205-209)

V. Otyłość trzewna - Dr med. Mokrowiecka i wsp. potwierdzili obecną w piśmiennictwie hipotezę o istotnej roli otyłości i adipocytokin w początkowych etapach rozwoju BE. (Mokrowiecka A. i wsp. *Adiponectin and leptin receptors expression in Barrett's esophagus and normal squamous epithelium in relation to central obesity status. J Physiol Pharmacol.* 2013, 64:193-9; Mokrowiecka A i wsp.: *Serum adiponectin and*

resistin concentration and central adiposity parameters assessment in patients with Barrett's esophagus with and without intestinal metaplasia. Hepatogastroenterology. 2012, 59: 2395-9).

Reasumując, badania przeprowadzone przez habilitantkę i wsp. mają istotną wartość poznawczą, przyczyniają się bowiem do lepszego zrozumienia patogenezy nowotworów przewodu pokarmowego. Co więcej, wyniki tych badań mogą mieć pewne znaczenie aplikacyjne w profilaktyce nowotworów u pacjentów z chorobą refluksową i przełykiem Barrett'a.

Warto zaznaczyć, że 5 prac wchodzących w skład cyklu zostało opublikowanych w czasopismach o zasięgu międzynarodowym indeksowanych w *Journal Citation Reports*, tj. posiadających IF, zaś jedna została zamieszczona w czasopiśmie polskim, legitymującym się punktacją MNiSW. W tej sytuacji recenzent pracy habilitacyjnej staje się *de facto* superrecenzentem prac uprzednio pozytywnie ocenionych przez zazwyczaj co najmniej 2 recenzentów rekrutujących się z grona ekspertów międzynarodowych. Zgodnie z obowiązującym trybem wydawniczym, prace musiały być pozytywnie ocenione także przez redaktorów działów i redaktorów naczelnych tych czasopism, co jest dodatkową gwarancją ich wysokiej jakości.

W mojej opinii oceniany cykl 6 prac naukowych autorstwa dr med. Anny Mokrowieckiej spełnia warunki stawiane osiągnięciom naukowym, które są podstawą do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego nauk medycznych.

Ocena osiągnięć dydaktycznych i organizacyjnych

Dr n. med. Anna Mokrowiecka posiada bogate doświadczenie dydaktyczne. Otóż, habilitantka prowadziła zajęcia ze studentami IV roku studiów Wydziału Lekarskiego oraz różnych roczników studiów anglojęzycznych. Prowadziła także zajęcia w ramach Programu

Nauczania Zintegrowanego dla studentów Wydziału Lekarskiego. Ważnym elementem pracy dydaktycznej habilitantki było nadzorowanie prac zaliczeniowych studentów oraz przeprowadzanie egzaminu OSCE dla studentów polsko- i anglojęzycznych w ramach laboratoryjnego nauczania medycyny klinicznej. Dość nietypową aktywnością dydaktyczną dr med. Anny Mokrowieckiej było pełnienie funkcji koordynatora w programie Wirtualnej Uczelni UXP. Kolejnym ważnym elementem pracy dydaktycznej habilitantki na poziomie przed- i podyplomowym było zredagowanie rozdziałów w trzech podręcznikach dla studentów i lekarzy.

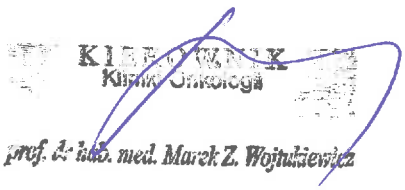
Wymieniając osiągnięcia dydaktyczne i organizacyjne należy pamiętać o recenzowaniu przez dr med. A. Mokrowiecką prac nadsyłanych do publikacji w renomowanych czasopismach międzynarodowych, takich jak m.in. *PLoS One* czy *Endoscopy*.

Habilitantka od wielu lat bierze udział w działalności Łódzkiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Gastrologicznego i organizowaniu przez to Towarzystwo cyklicznych spotkań naukowych oraz zjazdów krajowych i międzynarodowych, m.in. IAP/APC w 2008 r.

Dr med. Anna Mokrowiecka jest członkiem zagranicznych i krajowych towarzystw naukowych, takich jak: *European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE)*, Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne oraz Polskie Towarzystwo Profilaktyki Chorób Nowotworowych Przewodu Pokarmowego.

Wniosek końcowy

Oceniając całokształt dorobku naukowego dr med. Anny Mokrowieckiej, wartościowe osiągnięcie naukowe, a także znaczące dokonania dydaktyczne i organizacyjne, stwierdzam, że habilitantka jest dojrzałym i twórczym pracownikiem nauki. Jest ona w pełni przygotowana do prowadzenia samodzielnej działalności naukowej i spełnia kryteria stawiane kandydatom na stopień doktora habilitowanego nauk medycznych.

Reasumując, popieram wniosek o nadanie dr med. Annie Mokrowieckiej stopnia naukowego doktora habilitowanego.

Białystok, dn. 28.11.2017 r.