Prof. dr hab. med. Barbara Skrzydło-Radomańska
Katedra i Klinika Gastroenterologii
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Lublin 25.10.2017r.

RECENZJA OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO I DOROBKU NAUKOWEGO W POSTĘPOWANIU HABILITACYJNYM DOKTOR MEDYCYNY ANNY MOKROWIECKIEJ

DANE OSOBOWE I PRZEBIEG PRACY ZAWODOWEJ

Doktor nauk medycznych Anna Mokrowiecka jest absolwentką Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej (obecnie Uniwersytet Medyczny) w Łodzi, gdzie w roku 2001 po ukończeniu Indywidualnego Toku Studiów przy Klinice Chorób Przewodu Pokarmowego i Przemiany Materii IMW otrzymała dyplom lekarza medycyny z wyróżnieniem. W roku 2002 podjęła studia doktoranckie w tejże Klinice i w 2006 roku obroniła pracę doktorską w dziedzinie nauk medycznych zatytułowaną „Ocena użyteczności oznaczania przeciwciał przeciw cytoplazmie neutrofilów oraz przeciwciał przeciwko Sacharomyces cerevisiae w diagnozowaniu i różnicowaniu nieswoistych chorób zapalnych jelit". W 2007 roku podjęła pracę w Klinice Chorób Przewodu Pokarmowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, a po zdaniu egzaminu specjalizacyjnego w dziedzinie chorób wewnętrznych w 2009 roku i uzyskaniu tytułu specjalisty w tej dziedzinie objęła w tejże Klinice stanowisko adiunkta. Od roku 2013 jest już specjalistą w dziedzinie gastroenterologii.

Pani dr med. Anna Mokrowiecka jest osobą bardzo zaangażowaną w pracę kliniczną i naukowo-badawczą i dysponuje głęboką, rzetelną i stale pogłębianą wiedzą teoretyczną, jak i nabytymi umiejętnościami wykonywania endoskopowych badań diagnostycznych i zabiegowych górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego.

Wyniki konsekwentnie i pracowicie przeprowadzonych badań i opracowane na ich podstawie publikacje stanowią zbiór sześciu prac (w swoim dorobku Habilitantka zgromadziła także wiele innych), które opublikowane w cenionych czasopismach mogą stanowić podstawę realizacji przewodu habilitacyjnego jako ukoronowanie zaangażowania naukowego Pani dr med. Anny Mokrowieckiej.

OCENA OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO

Tytuł osiągnięcia naukowego wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.) Autorka dr med. Anna Mokrowiecka sformułowała w następujący sposób:

„ZNACZENIE DIAGNOSTYCZNE I PROGNOSTYCZNE BADAŃ MOLEKULARNYCH I IMMUNOENZYMATYCZNYCH W SEKWENCJI GERD-PRZEŁYK BARRETTA-RAK GRUCZOŁOWY PRZEŁYKU"

Prezentowany cykl prac obejmuje sześć publikacji w czasopismach o zasięgu międzynarodowym . We wszystkich Pani dr Anna Mokrowiecka jest pierwszym autorem.

Odzwierciedlają one główne zainteresowania Autorki, której uwaga koncentruje się wokół problematyki dotyczącej diagnostyki, patogenezy i profilaktyki raka gruczołowego przełyku, którego częstość w ostatnich latach istotnie wzrosła, zwłaszcza w krajach rozwiniętych. Rak ten pozostaje aktualnie na ósmym miejscu co do częstości występowania wśród nowotworów, a śmiertelność 5-letnia na skutek tej choroby wynosi ponad 80 procent. Wśród przyczyn tego niezwykle brzemiennego w fatalne skutki zjawiska należy postrzegać konsekwencje ogromnie szeroko rozpowszechnionej (ok.23% społeczności krajów wysoko rozwiniętych) choroby refluksowej przełyku (GERD – Gastro-Esophageal Reflux Disease), w przebiegu której, wśród innych powikłań, rozwija się przełyk Barretta uznany za stan przedrakowy poprzedzający wystąpienie gruczolakoraka przełyku. Pomimo nadzoru endoskopowego i monitorowania histopatologicznego rozpoznawanie tego nowotworu w wielu wypadkach wciąż następuje za późno, co sprawia, że rokowanie jest niestety złe. Dlatego dążenie do poszukiwania i wykrywania markerów molekularnych poprzedzających progresję przełyku Barretta do raka gruczołowego stanowi właściwy kierunek badań i może usprawnić schematy monitorowania pacjentów i poprawić rokowanie.

Opublikowane w omawianym cyklu prace Pani dr med. Anny Mokrowieckiej stanowią istotny wkład w tę problematykę obejmując sześć prac oryginalnych w czasopismach o zasięgu międzynarodowym posiadających znaczący IF, publikowanych chronologicznie jako wyraz konsekwentnie prowadzonych poszukiwań o znaczeniu poznawczym i co ważne – praktycznym z klinicznego punktu widzenia. Czasopisma te, to odpowiednio w kolejności omawiania: Polski Merkuriusz Lekarski (2009), Hepato-Gastroenterology (2012), Digestive Diseases Sciences (2013), Journal of Physiology and Pharmacology (2013), Hepato-Gastroenterology (2013) oraz Pathology –Research and Practice (2017 rok). **Wszystkie ogłaszane na ich łamach prace podlegają wnikliwej i dogłębnej analizie recenzentów, co nadaje właściwą rangę tym publikacjom.**

- Wymieniona jako pierwsza w omawianiu osiągnięcia naukowego praca zatytułowana jest **„Polymorphism/loss of heterozygosity of APC gene in GERD-Barrett's metaplasie-dysplasia-adenocarcinoma sequence"** (Pol Merkur Lek 2009, 26(155): 385-9) i stanowi wynik poszukiwań specyficznego polimorfizmu pomocnego w identyfikacji pacjentów z GERD o podwyższonym ryzyku wystąpienia metaplazji Barretta. Dotyczy to genu supresorowego jakim jest gen polipowatości gruczolakowatej jelita grubego (APC), którego metylację stwierdzano wprawdzie u pacjentów z przełykiem Barretta bez dysplazji, ale w przypadkach z dysplazją dużego stopnia lub w gruczolakoraku występuje on w ponad 80% przypadków. Autorka badała utratę heterozygotyczności genu APC (LOH, która jest delecją w regionie chromosomu zawierającym gen) w kolejnych etapach progresji od GERD do gruczolakoraka przełyku, co wcześniej nie było publikowane w dostępnym piśmiennictwie. Częstość LOH wzrastała w kolejnych grupach od GERD, poprzez metaplazję Barretta i przełyk Barretta z dysplazją, a stwierdzenie inaktywacji genu APC może świadczyć o zwiększonym ryzyku wystąpienia raka gruczołowego.

- Kolejna, druga praca pod tytułem **„Serum adiponectin nad resistin concentration and central adiposity parameters asessment in patients with Barrett's esophagus with and without intestinal**

metaplasia" (opublikowana w Hepato-Gastroenterology 2012; 59(120), doi 10.5754/he 12587) porównuje surowicze stężenia adipokin (adiponektyny, leptyny i rezystyny) oraz parametry centralnej otyłości u pacjentów z obecnością jelitowej metaplazji w przełyku Barretta oraz bez jej występowania. Stężenia adiponektyny (czynnik antyproliferacyjny) było istotnie obniżone, zaś leptyny (czynnik aktywujący proliferację) – podwyższone w BE w porównaniu do pacjentów z GERD i z grupą kontrolną, a parametry otyłości centralnej bardziej niż BMI korelowały z wystąpieniem BE.

- Trzecia z prac nosi tytuł **„Liver –intestine- cadherin is a sensitive marker of intestinal differentiation during Barrett's carcinogenesis"** (Dig Dis Sci 2013; 58(3): 699-705). Badania dotyczyły ekspresji LI-kadheryny – białka z rodziny cząsteczek adhezyjnych I istotnego elementu interakcji komórkowych, uznawanego także za wskaźnik metaplazji jelitowej. Analiza porównawcza wykazała istotnie wyższą immunoreaktywność LI-kadheryny w przypadkach gruczolakoraka w porównaniu z nabłonkiem wpustu oraz wyższą w miernie zróżnicowanym nowotworze w porównaniu ze słabo zróżnicowanym. Bardzo ważnym elementem w tej pracy jest dokonane po raz pierwszy badanie związku ekspresji LI-kadheryny z klinicznymi i patomorfologicznymi cechami gruczolakoraka. Przeżycie pacjentów z rakiem gruczołowym wykazującym wysoką ekspresję LI-kadheryny było gorsze, korelowało z zaawansowaniem nowotworu w skali TNM (choć nie osiągnęło poziomu istotności statystycznej – być może z powodu małej liczebności grup badanych).

- Kolejna praca zatytułowana jest **„Adiponectin and leptin receptors expression in Barrett's esophagus and normal squamous epithelium in relation to central obesity status"** (J Physiol Pharmacol 2013; 64, 2 : 193-199). Stanowi ona kontynuację badań nad związkiem otyłości (znany czynnik ryzyka GERD oraz raka gruczolowego przełyku) i adipohormonów (adiponektyna i leptyna) z rozwojem przełyku Barretta i gruczolakoraka. Badano **po raz pierwszy** ekspresję receptorów R1 i R2 adiponektyny oraz receptora leptyny (ObR) w bioptatach z przełyku Barretta i z prawidłowego nabłonka wielowarstwowego nierogowaciejącego u tych samych pacjentów oraz otyłych zdrowych i w grupie kontrolnej. Stwierdzono statystycznie znacząco większą ekspresję R1 oraz ObR w przypadkach z przełykiem Barretta zarówno w nabłonku płaskim jak i metaplastycznym, co pozostawało w zgodności z poziomem tychże receptorów rozpuszczalnych też w surowicy. Można wnioskować, że aktywacja receptorów dla adiponektyny i leptyny może poprzedzać rozwój przełyku Barretta.

- Następna w cyklu prac tejże monografii to **„Amplification of Her-2/neu oncogene in GERD – Barrett's metaplasia – dysplasia – adenocarcinoma sequence"** (Hepato-Gastroenterology 2013 16; 60 (128). Dotychczas w literaturze nie publikowano badań na temat statusu Her2/neu w chorobie refluksowej. Autorka i współpracownicy stwierdzili amplifikację genu wśród 8% pacjentów z GERD z tendencją wzrostową jego częstości w kolejnych etapach nowotworzenia w przełyku Barretta. Taka ocena może być przydatna w stratyfikacji ryzyka u pacjentów z BE, a być może również w kwalifikacji do leczenia przeciwciałami przeciwko czynnikom wzrostu (np. trastuzumab).

- Ostatnia z omawianych publikacji nosi tytuł **" Expression profiles of cancer stem cells markers: CD133, CD44, Musashi-1 and EpCAM in the cardiac mucosa – Barrett's esophagus – early esophageal adenocarcinoma – advanced esophageal adenocarcinoma sequence"** (Pathology – Research and Practice 2017; 213 (3):205-209)). Rola komórek macierzystych jako inicjatorów progresji niektórych nowotworów rozpatrywana jest także w przypadku sekwencji przełyk Barretta – rak gruczołowy przełyku. Potencjalne nowe biomarkery komórek macierzystych mogłyby być

pomocne w identyfikacji pacjentów z BE obarczonych największym ryzykiem nowotworzenia a same komórki mogłyby być rozpatrywane jako skuteczny cel chemioterapii. Stosując analizę immunohistochemiczną z użyciem monoklonalnych przeciwciał badano wycinki z prawidłowej błony śluzowej przełyku, z przełyku Barretta bez dysplazji i z dysplazją oraz z gruczołowego raka przełyku. Badane markery obecne były śladowo w nabłonku prawidłowym, natomiast ich ekspresja narastała w BE i raku gruczołowym. Autorka stwierdziła także zależność pomiędzy liczbą wybarwionych komórek przez CD133 i EpCAM odpowiednio z głębokością nacieku w raku wczesnym oraz ze stopniem zaawansowania raka.

Łączna wartość współczynnika oddziaływania IF dla ocenianego cyklu prac przedstawionego jako osiągnięcie naukowe w postepowaniu habilitacyjnym Pani dr med. Anny Mokrowieckiej wynosi 8,296, zaś punktacja MNiSW – 106 punktów. Jest to wartościowe osiągnięcie wnoszące istotny wkład w rozwój wiedzy dotyczącej epidemiologii, powikłań i trudności terapeutycznych związanych z przełykiem Barretta jako stanem przednowotworowym – problemem narastającym, ważnym, aktualnym i wciąż nie do końca rozwiązanym. Autorka z dużym zaangażowaniem i konsekwencją realizuje swoje badawcze cele, co potwierdza dalsze poniżej przedstawione zestawienie pozostałego dorobku naukowego.

Ocena dorobku naukowego, osiągnięć dydaktycznych i organizacyjnych

Dorobek naukowy Pani dr n. med. Anny Mokrowieckiej obejmuje łącznie 22 publikacje oryginalne o łącznym współczynniku oddziaływania IF =40,99 (w tym 5,174 jako pierwszy autor), suma punktów MNiSW=487 (w tym 133 jako pierwszy autor).

Łączna ilość cytowań według bazy Web of Science (WoS) wynosi 166, Index Hirsha (HI) wynosi 8.

Pani dr n. med. Anna Mokrowiecka jest także autorem 14 rozdziałów w podręcznikach i redaktorem 1 książki.

Pani dr med. Anna Mokrowiecka w swym dorobku naukowym realizuje badania dotyczące wielu zagadnień, w tym żywienia, jakości życia w chorobach przewlekłych, nieswoistych chorób zapalnych jelit, omawianych już powyżej zagadnień dotyczących przełyku Barretta, genetyki w tym schorzeniu, diagnostyki, terapii, sekwencji zdarzeń w nowotworzeniu, ale także genetyki i patogenezy achalazji oraz raka żołądka. Istotnym elementem aktualnie prowadzonych przez Habilitantkę badań są prace nad znaczeniem endogennego układu kanabinoidowego, opioidowego i nocyceptywnego w chorobach zapalnych i czynnościowych przewodu pokarmowego. Badania prowadzone są zarówno w dużym międzynarodowym polsko-niemieckim konsorcjum jak i we współpracy z Zakładem Biochemii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Badania dotyczą ligandów receptorów opioidowych, wpływu opioidów i kanabinoidów na funkcje układu pokarmowego w warunkach fizjologicznych i patologicznych oraz na rozwój procesów zapalnych, roli jono- i metabotropowych receptorów kanabinoidowych i interakcjami pomiędzy endokanabinoidami a aminami biogennymi ze szczególnym uwzględnieniem endogennego układu nocyceptynowego .

Wyrazem aktywności naukowej Habilitantki jest także jej udział w wielu konferencjach naukowych w Kraju i za granicą. Jest autorem lub współautorem 30 doniesień zjazdowych na kongresach

światowych i zjazdach krajowych, w tym kilku prezentacji ustnych oraz dwóch wykładów na zaproszenie.

Pani dr med. Anna Mokrowiecka uczestniczy też w realizowaniu projektów badawczych: w latach 2011 – 2014 była Kierownikiem grantu MNiSW dla młodych naukowców pt. „Adipohormony a ryzyko rozwoju przełyku Barretta i raka gruczołowego przełyku związane z otyłością" (nr 502-03/1-002-01/502-14-043), Od 2012 r. jest wykonawcą projektu badawczego : „Polsko-niemieckie konsorcjum dla poznania patogenezy i czynników ryzyka achalazji", od 2015 r. – wykonawca projektu badawczego „Polsko-niemieckie konsorcjum dla poznania patogenezy i czynników ryzyka raka żołądka" (we współpracy z dr Johannessem Schumacherem z University of Bonn).
Dorobek naukowo-badawczy Kandydatki uważam więc za wartościowy i w pełni wystarczający.

Pani dr n. med. Anna Mokrowiecka jest także recenzentem dla czasopism naukowych : Endoscopy oraz PLoS One.

Kandydatka jest również cenionym i i doświadczonym dydaktykiem. Prowadzi zajęcia ze studentami IV roku Wydziału Lekarskiego oraz różnych roczników studiów anglojęzycznych, realizuje także zajęcia w programie Nauczanie Zintegrowane dla studentów Wydziału Lekarskiego. Nadzoruje również studenckie prace zaliczeniowe i przeprowadza egzamin OSCE w ramach laboratoryjnego nauczania medycyny klinicznej studentów anglojęzycznych i polskich. Pełni funkcję koordynatora w programie Wirtualnej Uczelni UXP.

Pani dr n.med. Anna Mokrowiecka jest zdolnym i odpowiedzialnym lekarzem klinicystą oraz endoskopistą stale doskonalącym swoje umiejętności, o czym świadczą liczne odbyte kursy zagraniczne: EAGE Postgraduate course 2004 – New development in digestive oncology, 2008 – PTG 16th UEGW Vienna, 2010 – Young Investigators Meeting ASNEMGE Barcelona, 2011 – Young Investigators Meeting ASNEMGE Wiedeń, 2011 i 2012 - UEG Trainee Course – Summer School of Gastroenterology Praga, 2013 – EAGEN Postgraduate Course Nantes oraz 2014 – UEG Young GI Mentoring Programme UEGW Vienna a także praktyki zagraniczne: 1999 – Hospicjum Meadow House, Londyn , 2000 – Johannes Gutenberg Universitat Mainz Klinikum, 2012 – Erasmus Staff Training Mobility Erlangen/Bayreuth i 2016 – ESGE fellowship grants , Department of Gastroenterology University of Tokyo Hospital.

Jest członkiem następujących Towarzystw Naukowych:

- Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii
- Polskiego Towarzystwa Profilaktyki Chorób Nowotworowych Przewodu Pokarmowego
-Europejskiego Towarzystwa Endoskopii Przewodu Pokarmowego (European Society of Gastrointestinal Endoscopy) – ESGE

Jest Laureatką następujących nagród i wyróżnień:

- Wyróżnienie na Konferencji STN WAM w 2000r. za pracę „Ocena jakości życia chorych na cukrzycę i nieswoiste choroby zapalne jelit"
-Travel Grant na UEGW/W COG 2009 w Londynie za pracę „ Amplification of Her2/neu oncogene in reflux-Barrett's metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence in correlation to H.pylori infection"
-Nagroda IIIst. JM Rektora UM w Łodzi za osiągnięcie naukowe w 2010r.
-Wyróżnienie na XV Kongresie PTG-E w Krakowie w 2012r. za pracę „Ekspresja receptorów dla adiponektyny i leptyny w nabłonku gruczołowym i nabłonku płaskim w przełyku u chorych z przełykiem Barretta w korelacji z parametrami otyłości centralnej"
-Nagroda II st. JM Rektora UM w Łodzi za osiągnięcie naukowe w 2013r. za cykl publikacji „Znaczenie diagnostyczne i prognostyczne badań molekularnych i immunoenzymatycznych w sekwencji GERD-przełyk Barretta-rak gruczołowy przełyku"
-Nagroda IIIst. JM Rektora UM w Łodzi za osiągnięcie naukowe w 2013 r. za pracę „ Liver-intestine cadherin is a sensitive marker of intestinal differentiation during Barrett's carcinogenesis"
-Nagroda na XVI KOngresie PTG-E we Wrocławiu za pracę " Ocena ekspresji wybranych markerów komórek macierzystych w przełyku Barretta I w raku gruczołowym przełyku"
-Nagroda Zespołowa Ist. JM Rektora UM w Łodzi za osiągnięcie naukowe w 20o14r. za cykl publikacji „Klasyczne i nieklasyczne receptory kanabinoidowe jako nowe cele farmakologiczne terapii chorółb zapalnych i czynnościowych układu pokarmowego"

PODSUMOWANIE

Dr n. med. Anna Mokrowiecka jest wyraźnie rozpoznawalną postacią w środowisku polskiej gastroenterologii. Jej rozprawa habilitacyjna w postaci cyklu publikacji o punktacji : IF=8,296 i 106 punktów MNiSW) jest wartościowym dokonaniem i posiada walory innowacyjne.
Dorobek naukowy Habilitantki jest bogaty i konsekwentny, publikacje znalazły swoje miejsce w cenionych międzynarodowych czasopismach, a w wielu z nich występowała jako pierwszy autor. Jest doświadczonym klinicystą, posiada pasję twórczą i dobry warsztat naukowy dotyczący badań nad bardzo aktualną problematyką raka gruczołowego przełyku, z ważną umiejętnością harmonijnej pracy w zespole oraz jej kierowaniem.
Stwierdzam, że Kandydatka spełnia kryteria określone w art.16 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. z 2003 r., nr 65, poz.595, Dz.U. z 2005 r., nr 164, poz.1365, Dz. U. z 2011 r., nr 84, poz. 455) i po ocenie dokonanej na wniosek Dziekana Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wnoszę o dopuszczenie Pani dr n.med. Anny Mokrowieckiej do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.