PROF. DR HAB. MED. MAREK ZEMBALA, DR H.C.

Em. Prof. CMUJ

Członek rzecz. PAN

Członek czynny PAU

OPINIA

dot. osiągnięcia naukowego i dorobku naukowego

Dr. n. med. Anny Mokrowieckiej

[postępowanie habilitacyjne wniesione przez Wydział Lekarski Uniwersytetu Medycznego w Łodzi]

Dane biograficzne.

Dr n.med. Anna Mokrowiecka jest absolwentką Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Łodzi (obecne UM) z r.2001, specjalistką w zakresie gastroenterologii i chorób wewnętrznych, adiunktem w Klinice Chorób Przewodu Pokarmowego UM w Łodzi. W roku 2006 obroniła prace doktorską pt. *„Ocena użyteczności oznaczania przeciwciał przeciw cytoplazmie neutrofilów oraz przeciwciał przeciw Saccharomyces cerevisiae w diagnozowaniu i różnicowaniu nieswoistych chorób zapalnych jelit"*.

Osiągnięcia naukowe.

Dr nauk med. Anna Mokrowiecka przedłożyła jako osiągnięcie naukowe opracowanie *„Znaczenie diagnostyczne i prognostyczne badań molekularnych i immunoenzymatycznych w sekwencji GERD-przełyk Barretta-rak gruczołowy przełyku"* cykl 6 prac poświęconych poszukiwaniu nowych markerów prognostycznych dla zagrożenia wystąpienia raka u chorych z przełykiem Barretta. Jak wiadomo, ten ostatni jest powikłaniem choroby refluksowej przełyku występującym u ok. 11% chorych. Dysplazja nabłonka dużego stopnia , zwłaszcza z nadekspresją receptora EGFG i mutacją genu p53 wskazuje na wysokie zagrożenie rakiem gruczołowym przełyku (ok. 10%).

Zakładając, że powyższe (i inne) wskaźniki predykcyjne rozwoju raka przełyku w cyklu przemian: refluks – przełyk Barretta – rak nie są znacząco ważące diagnostycznie podjęła badania zmierzające do znalezienia bardziej optymalnych. [Jednakże sam tytuł jest mylący bowiem nie definiuje celu pracy, tylko określa metodologię badań. Użycie skrótu angielskiego w tytule podanym w języku polskim jest dziwaczne].

W pierwszej pracy z cyklu badano częstość utraty heterozygotności genu APC u pacjentów z refluksem, przełykiem Barretta i rakiem przełyku i nie zaobserwowano istotnych różnic między tymi grupami. Twierdzenie Autorów, że te badania mogą posłużyć „wyjaśnieniu mechanizmów uczestniczących w nowotworzeniu w przełyku (sic!)" a także mieć bezpośrednie zastosowanie w profilaktyce u chorych ..." (sic!). jest co najmniej dyskusyjne. *['Polimorfizm/ utrata heterozygotności...". Pol Merkur Lek , 2009– poz. 1 w autoreferacie.]*

W kolejnej pracy *[Serum adiponectin, resistin...., Hepatogastroenterol.,-2012 – poz. 2 w zbiorze]* opierając się na znanej asocjacji otyłości centralnej z występowaniem przełyku Barretta, a także poziomem adipocytokin w surowicy, założono, że w przypadkach z/bez metaplazji mogą występować różnice. Takowych nie znaleziono. Same wyniki są prezentowane niejasno- por. Fig. 1 – i nie wiadomo jakich jednostek numerycznych użyto, a samo założenie celu badań jest słabo uzasadnione.

Kontynuując powyższe zainteresowania podjęto badania zajęto się zbadaniem ekspresji receptorów R1 i R2 adipocyny oraz receptora dla leptyn y w preparatach biopsyjnych przełyku Barretta i normalnego nabłonka (u tych samych osób), oraz otyłych i nieotyłych zdrowych na poziomie mRNA i białka. Stwierdzono, że ekspresja R1 dla adipocyny i receptora dla leptyny *in situ* była znacząco wyższa w przypadkach przełyku Barretta. Pozostawało to w zgodności z poziomem rozpuszczalnych tychże receptorów w surowicy. Autorzy konkludują, że w kontradykcji do dotychczasowych ustaleń, nie jest to związane z występowaniem otyłości. To pierwsza praca w cyklu godna zauważenia, tak ze względu na oryginalność, jak i dobry poziom warsztatu badawczego, a także IF czasopisma. *[„Adiponectin and leptin receptors expression in...., J. Physiol Pharmacol., 2013, poz. 4 w zbiorze].*

Kolejne badania dotyczyły ekspresji jednej z licznych molekuł adhezyjnych, L-kadheryny, które jak wiadomo są istotnym elementem w interakcjach komórkowych, w tym komórek nowotworowych , a także tych ostatnich z mikrośrodowiskiem guza. L-kadheryna jest uznawana za czuły wskaźnik metaplazji jelitowej. Stosując badania immunohistochemiczne z użyciem przeciwciała monoklonalnego anty-L-kadherynie badano materiały biopsyjne pacjentów z przełykiem Barreta z i bez metaplazją niskiego stopnia, oraz rakiem gruczołowym przełyku. Stwierdzono iż ekspresja L-kadheryny była najwyższa w przypadku raka i obniżała się stopniowo w odwrotnej kolejności grup pacjentów. Zanotowano także , ale statystycznie nieznamienne, różnice w ekspresji tej molekuły między słabo i miernie zróżnicowanym rakiem przełyku i była ona wyższa w tym ostatnim. Co najważniejsze przeżycie chorych z rakiem wykazującym wysoką ekspresję L-kadheryny było gorsze, choć nie znamiennie. Jak sami Autorzy zauważają te badania mają ograniczone znaczenie ze względu na mają liczebność grup chorych. Niniejszy recenzent uznaje te badania za istotnie ważne, bowiem po raz pierwszy zajęto się znaczeniem klinicznym badanych wskaźników.

Praca *„Amplification of Her-2/neu oncogene in GERD-Barrett metaplasia –dysplazja – dysplasia - adenocarcinoma sequence„* opublikowana w mało znanym czasopiśmie *„Esophagus"(IF=0.86),* posiada dość mylący tytuł. Autorzy mieli zapewne na myśli nadekspresję HER-2/neu , ale ta jest wyrażona w dziwnych jednostkach „percentage of observation" (To chyba chodzi o „frequency of occurrence in ...). Autorzy twierdzą, dla mnie nie przekonywująco, (por. Tbl.2, brak rzeczywistych danych w grupach., etc.) że nadekspresja HER-2/neu, występuje ze zwiększoną częstością w powyższej sekwencji przypadków. Dyskusja jest nijaka, trudno doszukać się elementu oryginalności, a końcowa konkluzja niczym nieuzasadniona. W mojej opinii ta praca wnosi niewiele do przedmiotu badań.

Ostatnie doniesienie z cyklu dotyczy tzw. nowotworowych komórek macierzystych CSC *(cancer stem cells).* Piszę tzw. bowiem pozostają nadal enigmą i przedmiotem eleganckiej intelektualnie teorii. Brak powiem twardych dowodów na ich istnienie. Zapewne stąd nadal brakuje konsensusu co do ich fenotypu i nadal brak ich specyficznych markerów. Stąd ich mnogość: CD138, CD133, CD227, CD44, CD34(to nie pomyłka!), CD24, IGF-R, EpCAM, etc., etc.. Badany cykl zdarzeń refluks –przełyk Barretta – wczesna i zaawansowana faza raka przełyku wydaje się być idealnym modelem do śledzenia rozwoju dysplazji i nowotworu.. Autorzy wybrali dość arbitralnie (z konieczności – por. wyżej) określanie ekspresji CD133, CD44, Musashi 1 i EpCAM do oceny ich ekspresji w preparatach biopsyjnych przełyku w/w pacjentów, stwierdzając narastanie immunoreaktywności dla wszystkich, z wyjątkiem Musaashi1. Jednakże nie obserwowano asocjacji z czasem przeżycia chorych. To ostatnie nie dziwi bowiem np. izolowane komórki CD44 (rak żołądka) wykazują brak zdolności do wzrostu klonalnego *in vitro* ani powstawania guzów u myszy *nude.* Po 10 latach od wysunięcia tej eleganckiej hipotezy pozostaje ona nadal teorią. Istotną słabą stroną tej pracy jest brak oceny koekspresji w/w markerów i ekspresji CD45 celem wykluczenia komórek naciekających guz, a zwłaszcza podania częstości występowania komórek dodatnich w preparatach biopsyjnych.

W podsumowaniu stwierdzam, iż przedstawiony cykl prac spełnia ustawowe wymagania formalne, ale NIE STANOWI zwartego, twórczego dzieła naukowego w rozumieniu tychże przepisów. Zasadniczą wada tych prac jest stosowanie testów rutynowych, a więc pod względem metodologii także nic nowego nie wnoszą. Powyższy wniosek wynika z mojej szczegółowej recenzji poszczególnych jej składowych. Jako potencjalny recenzent czasopisma (a piszę dużo recenzji dla czasopism anglojęzycznych) nie rekomendowałbym niektórych z ich do druku. Moją opinię jednoznacznie wspierają wskaźniki naukometryczne: łączny IF = 8,3(!) dla 6 prac i wielu autorów. Nie stanowi osiągniecia o istotnym znaczeniu dla diagnostyki i praktyki klinicznej , a także znaczenia dla postępu nauki.

Autoreferat dot. tej części budzi moje ogromne zdumienie albowiem Autorka nie podjęła próby stworzenia całościowego opracowania poprzez pokazanie logiki i konsystencji podjętych/wykonanych badań. Nie dokonano krytycznej analizy własnych dokonań w konfrontacji z istniejącym stanem wiedzy w przedmiocie badań. Sam opis mechanizmów

prowadzących do procesów nowotworowych ma charakter popularnonaukowy. Brak jakichkolwiek referencji do literatury przedmiotu! Niestosowne jest przypisywanie sobie wykonania tych badań poprzez stosowanie l.p. bo przecież były prowadzone przez zespół i użycie raczej formy bezosobowej.

Dorobek naukowy.

Obejmuje ogółem 22 prace oryginalne dotyczące schorzeń przewodu pokarmowego szerokim spektrum tematycznym od zagadnień żywienia, jakości życia, aspektów socjalnych i emocjonalnych (tych nie podejmuję się oceniać), poprzez określenie roli receptorów opioidowych i nocyceptynowych w przebiegu eksperymentalnego zapalenia jelit u myszy , i wreszcie niektórych aspektów etiopatogenetycznych.

W tej ostatniej tematyce zainteresowanie budzą prace prowadzone w dużym międzynarodowym konsorcjum nad insercją HLA-DQbeta1 jako ważnym czynniku ryzyka w achalazji. Za ważne dokonania należy uznać badania eksperymentalne nad aktywacją endogennego układu nocyceptynowego przez selektywnego agonistę receptora nocyceptynowego prowadzącego do zahamowania TRPV4 i efektu antynotyceptywnego jako nowej formy terapii zespołu jelita drażliwego z przewagą biegunki, a także obserwacje iż wybiórcze zahamowanie hydrolazy kwasów tłuszczowych hamuje objawy doświadczalnego zapalenia jelit poprzez indukcje zmian w poziomie metabolitów endocannabinoidowych. Należy to uznać za znaczące dokonanie o ważnych implikacjach praktycznych. W kontynuacji, pojęto dalsze badania zmierzające do poznania nowych leków i stwierdzono, że nowy pentapeptyd 217 o działaniu antynocyceptynowym hamuje objawy zespołu jelita drażliwego z przewaga biegunki w mysim modelu eksperymentalnym. W podsumowaniu, zależy uznać badania genetyczne jak i biochemiczne ważne dla poszerzenia wiedzy z zakresu etiopatogenezy schorzeń zapalnych przewodu pokarmowego dające solidną podstawę do poszukiwania nowych form terapii.

Do dorobku naukowego należy zaliczyć także autorstwo 14 rozdziałów i redakcję 1 książki.

Oceniając całość dorobku naukowego dr n. med. Anny Mokrowieckiej znajduję iż jest on znacząco lepszy od samego osiągnięcia naukowego. Jednakże trudno go uznać za wyróżniający – świadczą o tym także badania naukometryczne (IF całości 40,9, ale samej kandydatki jako pierwszego autora tylko 5,17 – to jasno definiuje pozycję i wkład Kandydatki do badań). Współczynnik Hirscha 8,0 i tylko 166 cytowań (przy uwzględnieniu udziału wielu koautorów) odstają znacząco od oczekiwań niniejszego recenzenta od dokonań naukowych kandydatów do stopnia naukowego dr habilitowanego.

Informacje dodatkowe.

Kandydatka prowadzi zajęcia dydaktyczne ze studentami IV roku Wydziału Lekarskiego oraz w ramach programu nauczanie zintegrowane, opracowała szereg rozdziałów w podręcznikach dla studentów i lekarzy. Współpracuje z Polskim Towarzystwem

Gastroenterologicznym, Polskim Towarzystwem Profilaktyki Chorób Nowotworowych Przewodu Pokarmowego oraz Eur. Soc. Gastroint. Endoscopy (ESGE).Przejawia żywą działalność w Polskim Towarzystwie Gastrologicznym. Uzyskała szereg krajowych nagród naukowych.

Odbyła szereg staży, kursów i praktyk zagranicznych. Jest autorem/współautorem wielu doniesień zjazdowych. Ważnym aspektem Jej działalności jest pozyskanie grantu MNiSW dla młodych naukowców i uczestnictwo w realizacji projektów międzynarodowych.

WNIOSEK KOŃCOWY.

Na podstawie powyższej szczegółowej analizy osiągnięcia naukowego i dorobku naukowego stwierdzam, że choć formalnie są zgodne z wymaganiami ustawowymi to w opinii niniejszego recenzenta pod względem merytorycznym daleko od nich odbiegają. Uznaję wysunięcie kandydatury dr n. med. Anny Mokrowieckiej to stopnia doktora habilitowanego za przedwczesne.

Marek Zembala

Kraków 19.09.2017