

*Prof. dr hab. n. med. Ewa Mrukwa-Kominek
Katedra Okulistyki;
Klinika Okulistyki Katedry Okulistyki WNMK
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
w Katowicach*

Katowice 19.02.2023r.

OCENA

***Dorobku naukowego, organizacyjnego i osiągnięcia naukowego ujętego mianem
„Rola nowych czynników diagnostycznych i prognostycznych w czerniaku błony naczyniowej”.***

Dr n. med. Anny Markiewicz

***Adiunkta Katedry Okulistyki, Kliniki Okulistyki i Onkologii Okulistycznej,
Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie.***

Ocena dorobku naukowego dr n. med. Anny Markiewicz przeprowadzona została na podstawie przedstawionej dokumentacji obejmującej: autoreferat, informacje o pozostałym dorobku naukowym i osiągnięciach naukowo-dydaktycznych, o współpracy naukowej i popularyzacji nauki, wykaz opublikowanych prac naukowych oraz osiągnięć w pracy naukowo-badawczej, osiągnięć dydaktycznych, analizę bibliometryczną publikacji wykonaną przez Bibliotekę Medyczną Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie przygotowaną wg wytycznych Rady Dyscypliny Nauki Medyczne UJ na podstawie Bibliografii UJ CM oraz Web of Science Core Collection i Journal Citation Reports, oraz prac włączonych do cyklu habilitacyjnego.

Dane osobowe i przebieg pracy zawodowej:

Dr n. med. Anna Markiewicz ukończyła Wydział Lekarski Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie w dn. 03.06.1997 r z wynikiem bardzo dobrym (średnia ocen 4,72) i uzyskała dyplom lekarza medycyny.

Staż podyplomowy odbyła w Państwowym Szpitalu Uniwersyteckim w Krakowie w latach 1997-1998, a następnie w 1998 roku podjęła pracę jako asystent Oddziału Klinicznego Okulistyki Państwowego Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, przemianowanego na Oddział Kliniczny Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, gdzie do chwili obecnej jest zatrudniona jako starszy asystent.

W latach 1999-2001 podjęła studia doktoranckie w Klinice Okulistyki Katedry Okulistyki Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie.

Od 2001 roku dr Anna Markiewicz została zatrudniona jako nauczyciel akademicki, na etacie naukowo-dydaktycznym Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Klinice Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Katedry Okulistyki w Krakowie, początkowo jako asystent (2001-2011), a następnie adiunkt (2011-obecnie).

W 2006 roku, po odbyciu szkolenia pod kierunkiem dr n. med. Joanny Kobylarz, Habilitanka uzyskała tytuł specjalisty w dziedzinie okulistyki, uzyskując najlepszy wynik egzaminu testowego ze wszystkich zdających z całej Polski. Dyplom potwierdzający uzyskanie tytułu specjalisty w dziedzinie okulistyki został wydany w 2006 roku przez Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi (Nr 0719/2006.1/109).

W 2008 roku uzyskała stopień doktora nauk medycznych Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum Wydziału Lekarskiego w Krakowie na podstawie rozprawy pt.: „Rola ultrasonografii dopplerowskiej w diagnostyce różnicowej guzów wewnątrzgałkowych u dorosłych”. Promotorem rozprawy była Prof. dr hab. n. med. Maria Starzycka, a recenzentami Prof. dr hab. n. med. Wojciech Nowak (UJ CM) oraz Prof. dr hab. n. med. Roman Goś (UM w Łodzi). Rozprawa została bardzo wysoko oceniona i uzyskała wyróżnienie.

Działalność organizacyjna:

Dr n. med. Anna Markiewicz jest członkiem Polskiego Towarzystwa Okulistycznego od 1999 roku. Obecnie pełni funkcję Zastępcy Przewodniczącego Małopolskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Okulistycznego oraz jest Członkiem Zarządu tego oddziału (2022-2025). W latach 2019-2021 była Skarbnikiem Małopolskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Okulistycznego i Członkiem Zarządu. Od 2016 jest Delegatem na Walne Zgromadzenie Polskiego Towarzystwa Okulistycznego.

Habilitantka jest także członkiem kilku międzynarodowych towarzystw naukowych: Ocular Oncology Group (OOG) od 2015 r., European Vitreoretinal Society EVRS od 2015, European Society of Cataract and Refractive Surgeons ESCRS od 2016, EVER (European Association for Vision and EYE Research) od 2014 oraz American Academy of Ophthalmology (AAO) od 2022.

W latach 2006 do 2017 brała udział w organizacji 15 zjazdów i konferencji polskich oraz międzynarodowych, w tym XLVIII Zjazdu Okulistów Polskich (PTO), a także spotkań o tematyce z zakresu onkologii okulistycznej.

Nadmieniam, iż habilitantka posiada inne znaczne osiągnięcia organizacyjne do których należy zaliczyć:

1. Współautorstwo procedur brachyterapii okulistycznej z użyciem promieniotwórczych izotopów Ru-106 oraz I-125 w leczeniu nowotworów narządu wzroku, które obowiązują w Uniwersyteckim Szpitalu w Krakowie.
2. Współautorstwo procedury terapii protonowej guzów wewnątrzgałkowych obowiązującej w Szpitalu Uniwersyteckim w Krakowie.
3. Uczestnictwo w pracach zespołu, który wprowadził w Polsce terapię protonową nowotworów wewnątrzgałkowych w 2011 w ramach eksperymentu, a od maja 2013 roku, jako procedurę refundowaną w ramach NFZ. W tym udział w pracach nad tworzeniem procedury we współpracy z Agencją Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).
4. Pełnienie od 2013 roku funkcji Kierownika Pracowni Terapii Protonowej Kliniki Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Katedry Okulistyki UJ CM.
5. Pełnienie funkcji biegłego w przetargach organizowanych przez Szpital Uniwersytecki w Krakowie na aplikatory oczne zawierające promieniotwórczy izotop jodu (I-125) używane w onkologii okulistycznej.
6. Czynny udział w stworzeniu platformy TOCOO (Telemedyczne Ogólnopolskie Centrum Onkologii Okulistycznej), która pozwala lekarzom specjalistom (okulistom, onkologom, radioterapeutom) konsultować w sposób zdalny przypadki pacjentów z zakresu onkologii okulistycznej z całej Polski przez specjalistów z krakowskiej kliniki.
7. Udział w pracach zespołu opracowującego wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego dla czerniaka w ramach ogólnopolskiego projektu z zakresu czerniaka błony naczyniowej.

Tą część aktywności uważam za znaczącą, jej działalność organizacyjna budzi podziw zarówno w swojej macierzystej jednostce jak również na polu krajowym i międzynarodowym.

Działalność dydaktyczno-wychowawcza

Dr n. med. Anna Markiewicz jest wykładowcą wysoko ocenianym przez przełożonych, studentów i uczestników kursów. Ponadto jest koordynatorem zajęć dwóch kierunków studiów na Uniwersytecie Jagiellońskim Collegium Medicum, autorem pytań do Państwowego Egzaminu Specjalizacyjnego i egzaminów z zakresu okulistyki przeprowadzanych na UJ CM, opiekunem 10 lekarzy specjalizujących się w dziedzinie okulistyki. Prowadzi wykłady w trakcie obowiązkowych kursów dla specjalizujących się w zakresie onkologii okulistycznej organizowanych przez CMPK UJ CM. Ocena prowadzonych przez nią zajęć kształtuje się wysoko.

Do szczególnych osiągnięć należy zaliczyć fakt, iż została Laureatem zespołowej nagrody Rektora Uniwersytetu Jagiellońskiego za osiągnięcia dydaktyczne – III stopnia (2020 r.) oraz Nagroda Prezydenta Rzeczypospolitej Polskiej - Brązowy Medal nadany za długoletnią służbę (4 września 2013 r.).

Od 2001 roku prowadzi ćwiczenia, seminaria i wykłady dla studentów Wydziału Lekarskiego i Wydziału Lekarsko-Dentystycznego UJ CM jak również zajęcia ze studentami Wydziału Lekarskiego i Stomatologii Szkoły dla Obcokrajowców UJ CM. Jest koordynatorem zajęć z chorób narządu wzroku, prowadzi i przygotowuje wykłady, seminaria, ćwiczenia dla studentów Kierunku Dietetyka WL UJ CM, Kierunku Ratownictwo Medyczne WNoZ UJ.

W 2014 roku otrzymała Certyfikat Tutora, Szkolenie Tutorów Akademickich IV edycja, Collegium Wratislaviense, odbywając 64-godzinny kurs.

Istotna aktywność naukowa realizowana w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej w szczególności zagranicznej.

Współpraca naukowa Habilitantki z innymi ośrodkami akademickimi polskimi i zagranicznymi w głównej mierze koncentruje się na badaniach nad czerniakiem błony naczyniowej. Ich celem jest poszukiwanie nowych czynników diagnostycznych i rokowniczych w tej chorobie, jak również możliwości ich wykorzystania w terapii miejscowej, a także w sytuacji uogólnienia schorzenia. Dr n. med. Anna Markiewicz współpracuje, a następnie publikuje z cenionymi badaczami zajmującymi się złośliwym nowotworem jakim jest czerniak. Habilitantka nawiązała współpracę z liczącymi się ośrodkami naukowymi w Polsce, Europie i USA.

Poniżej wymienione są osoby lub grupy, z którymi współpracuje dr n. med. Anna Markiewicz:

1. Profesor Mai P. Hoang w Department of Pathology, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA 02114, USA – 1 praca opublikowana (IF: 6.639; MNiSW: 140.000) 1 w trakcie publikacji.
2. Profesor Andrzej Tadeusz Słomiński w Department of Dermatology, Comprehensive Cancer Center, Cancer Chemoprevention Program, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, 35294, USA. and VA Medical Center, Birmingham, AL, 35294, USA – 2 prace opublikowane (IF 3,99 i 4,183)
3. Profesor Anton M. Jetten w Cell Biology Section, Immunity, Inflammation, and Disease Laboratory, National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health, Research Triangle Park, NC, 27709, USA) – 1 praca opublikowana (IF: 3.998; MNiSW: 140.000).
4. Profesor Martine J. Jager w Department of Ophthalmology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands w ramach współpracy w projekcie UM Cure 2020 w ramach grantów Unii Europejskiej Horizon 2020 oraz Ocular Oncology Group – 2 prace opublikowane (IF 8,204 i IF 3,011)
5. Profesor Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu dr hab. Anna Brożyna Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu; Wydział Nauk Biologicznych i Weterynaryjnych; Instytut Biologii, Katedra Biologii Człowieka – 2 prace opublikowane (IF 3,998 i IF 4,183)
6. Profesor Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu dr hab. Piotr Donizy - Zakład Patologii Klinicznej, Katedra Patologii Klinicznej i Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu. – 5 prac opublikowanych (IF od 1,698 do 6,639).

7. Profesor Politechniki Warszawskiej dr hab. inż. Przemysław Biecek Wydział Matematyki i Nauk Informatycznych Politechniki Warszawskiej – 4 prace opublikowane (IF od 1,698 do 6,639).
8. Ocular Oncology Group (OOG) - To grupa założona przez europejskich okulistów i histopatologów, którzy specjalizują się w onkologii okulistycznej. Grupa organizuje konferencje mające na celu propagowanie wiedzy, a także tworzy zespół badaczy, prowadzących badania, których tematyką jest onkologia okulistyczna. Dr n. med. Anna Markiewicz jest członkiem tej grupy (OOG) od 2015 roku.
9. Współpraca w ramach Horizon 2020 wielośrodkiem programie badawczym UM CURE, 2016 – 2020, przedłużonym do końca 2022r. Współpraca z specjalistami z zakresu onkologii okulistycznej z University of Liverpool, Paryż Instytut Curie, Leiden University oraz University of Trento. W ramach tej współpracy zostały opublikowane 2 prace wysoki IF.

Oceniając działalność dydaktyczno-wychowawczą Habilitantki należy stwierdzić, że w czasie kilkunastu lat życia zawodowego zajmowała się dydaktyką przed- i podyplomową w swojej macierzystej Uczelni. Zatem można uznać, że dr n. med. Anna Markiewicz jest doświadczonym i odpowiednio wyszkolonym nauczycielem akademickim, gotowym do przejścia do dalszych etapów pracy dydaktycznej, związanej z opieką nad innymi pracownikami naukowymi i samodzielnym promowaniem prac doktorskich.

Szkolenia, kursy i odbyte staże

Dr n. med. Anna Markiewicz od początku swojej pracy zawodowej cechowało i cechuje dążenie do ustawicznego podnoszenia kwalifikacji naukowych i zawodowych.

Już w czasie studiów medycznych odbyła praktyki za granicą, w 1994 roku w Klinice Chirurgii Ogólnej Ruhr-Universität Bochum, Niemcy pod opieką Prof. W. Kozushek. W 1995 roku w Klinice Serca i Naczyń oraz Chirurgii Klatki Uniwersytetu w Getyndze, Niemcy pod opieką Prof. H. Dalichau. Odbyła liczne staże i szkolenia zagraniczne (10 znaczących kursów) i krajowe (19), których efektem są również publikacje naukowe, w prestiżowych ośrodkach:

1. Szpital Kliniczny Gemelli, Rzym, Włochy: Gemelli ART (Advanced Radiation Therapy) - Interventional Oncology Center (IOC) Fondazione Policlinico Universitario - Prof. Luca Tagliaferri (radioterapeuta) i Gemelli Oncologia Oculare - Prof. Maria Antonietta Blasi (okulista) 12-16.06.2021. Szkolenie w zakresie planowania brachyterapii, montażu indywidualnych aplikatorów ocznych z ziarnami Jodu I- 125, leczenia tymi aplikatorami. Obserwator, okulista leczący za pomocą brachyterapii, wymiana doświadczeń.

2. Kurs „European VitreoRetinal Training School (EVRTS)” 16.05.2016 do 27.05.2016 z zakresu chirurgii szklistkowo-siatkówkowej, który był zorganizowany przez European VitreoRetinal Society (EVRS) po raz piętnasty w Bremie, w Niemczech. Kurs jest organizowany raz do roku dla 50 uczestników z całego świata. Zakwalifikowanie się do udziału w nim, a następnie odbycie go i zaliczenie jest bardzo prestiżowym osiągnięciem. Opiekunami kursu, a zarazem osobami odpowiedzialnymi za jego zorganizowanie i część naukowo-praktyczną są Priv. Doz. Dr. med. Silvia Bopp oraz Priv. Doz. Dr med. Klaus Lucke. Wykładowcami były osoby z różnych państw należące do grona najlepszych chirurgów okulistycznych z zakresu chirurgii witreoretinalnej w Europie i na świecie tj.: Ferenc Khun, Ahmed Sallam, Carlos Mateo, Joanespaul Gini, Hans Bornfeld itd.

3. Kurs “Advanced and Intermediate Surgical Retina, European School for Advanced Studies for Ophthalmology (ESASO)” na Università della Svizzera Italiana, Lugano Szwajcaria, 1-5 czerwiec 2015.

4. MD Anderson Cancer Center University Texas Houston, USA. Observer training w Departament of Oculoplastic Surgery, staż pod opieką Prof. Bity Esmaeli. 3 tygodniowy staż

w jednym z najlepszych ośrodków onkologicznych na świecie. Uzyskanie finansowania w ramach programu KNOW, 13.04.2015 – 02.05.2015 r..

5. Die Protonentherapie von Augentumoren - Klinik für Augenheilkunde der Charité – Universitätsmedizin Berlin Campus Benjamin Franklin (P. Prof. Antonina Jousseaume) i Helmholtz – Zentrum Berlin (HZB) (dr Andreas Weber) oraz staż w Berlinie, 27.11.2012 do 05.12.2012. Staż dotyczył leczenia terapią protonową nowotworów oka.

6. Staż z zakresu chirurgii szklistkowo-siatkówkowej, Oddział Okulistyczny z Oddziałem Witrektomijnym Santa Chiara Hospital, Piza, Włochy, pod opieką Prof. Stanislao Rizzo, 15-19.11.2010 r.

7. Udział jako Visiting Researcher w ARVO Annual Meeting 3-7 May, 2009 in Fort Lauderdale, Florida, USA w ramach fundacji The ARVO Foundation for Eye Research (AFER), jako członek programu 2009 Host-a-Researcher Program, została zakwalifikowana w drodze rekrutacji spośród „obiecujących naukowo lekarzy” z całego świata.

8. Kurs “Cell Signaling Pathways in Ocular Development and Tumor Formation” prowadzony przez Prof. J. Harbour, podczas ARVO, Fort Lauderdale, Florida, USA 2.05.2009.

Habilitantka w latach 2009-2019 wzięła udział w 19 kursach krajowych podnosząc swoje kwalifikacje, w tym również w WetLabach i szkoleniach chirurgicznych.

Badania naukowe (granty, projekty badawcze)

Dr Anna Markiewicz była członkiem zespołu badawczego 3 grantów oraz 2 projektów realizowanych w ramach prac statutowych UJ CM, a także kierownikiem 5 projektów realizowanych w ramach prac statutowych UJ CM.

Granty w których brała udział jako członek zespołu badawczego.

1. Horizon 2020 wielośrodkowy program badawczy UM CURE, 2016 – 2020 (UM CURE 2020 New therapies for uveal melanoma). Grant nr 667787.
2. 01.07.2020 – 30.06.2022; Polish Ministry of Science and Higher Education Grant for Outstanding Scientists no. RID.Z501.20.015; A search for potential prognostic variables and therapeutic targets in uveal melanomas utilizing digital/computational pathology, immunohistochemistry and next generation sequencing-based molecular analyses – a multicenter collaboration.
3. 01.01.2022 – 31.12.2023; Wrocław Medical University Grant no. SUBK.A430.22.018; Determining whether the dual inhibition of DTYMK and PARP1 could be a new therapeutic option in the treatment of uveal melanoma - in vitro study.

Prace statutowe realizowane w ramach Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum:

Kierownik projektu:

1. Postępowanie w naczyniakach naczyniówki (numer K/ZDS/000975) 2009-2011.
2. Praca statutowa K/ZDS/004567 „Standaryzacja postępowania u chorych z czerniakiem błony naczyniowej leczonych terapią protonową” 2014-2016.
3. Współpraca i prowadzenie działalności badawczej pt. "Wieloczynnikowy model prognostyczny w czerniaku gałki ocznej oceniający ryzyko wystąpienia przerzutów odległych i ryzyko zgonu nowotworowego w świetle badań nad nowymi markerami morfologicznymi i immunohistochemicznymi. Nowe markery prognostyczne w czerniaku gałki ocznej 2017-2020. Projekt realizowany we współpracy z Katedrą oraz Zakładem Patomorfologii i Cytologii Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu w ramach własnej działalności statutowej o numerze ST.B130.16.049.

4. W 2018-2020 projekt statutowy UJ CM pt.: Ocena roli witaminy D oraz zaburzeń jej mechanizmów oddziaływania na poziomie komórkowym w rozwoju czerniaka błony naczyniowej i ryzyku wystąpienia przerzutów odległych. Nowe markery prognostyczne w czerniaku gałki ocznej. K/ZDS/008035 oraz N41/DBS/000311

5. Projekt Statutowy zgłoszony na 2022-2023. Tytuł projektu: Ocena wpływu wybranych cech klinicznych i histopatologicznych na rokowanie w czerniaku błony naczyniowej w obserwacji długoterminowej w materiale własnym. N41/DBS/000997.

Członek zespołu badawczego:

1. 2017-2019 Charakterystyka linii komórkowych ludzkiego czerniaka błony naczyniowej w kontekście ich zdolności do przerzutowania. K/ZDS/007190.

2. 2021-2022 Charakterystyka genetyczna ludzkiego czerniaka błony naczyniowej. N41/DBS/000827.

Ocena dorobku naukowego:

Liczba i rodzaj publikacji oraz ich ocena bibliometryczna

Analiza bibliometryczna publikacji wykonana została przez Bibliotekę Medyczną Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie przygotowaną wg wytycznych Rady Dyscypliny Nauki Medyczne UJ na podstawie Bibliografii UJ CM oraz Web of Science Core Collection i Journal Citation Reports.

Dorobek naukowy dr n. med. Anny Markiewicz stanowią 63 publikacje pełnotekstowe: 35 to oryginalne pełnotekstowe prace naukowe, 8 opisów przypadków, 10 prac poglądowych, 3 opracowania, 3 tłumaczenia, 2 komentarze, 1 praca historyczna i 1 doniesienie pokonferencyjne. Wśród tych prac 18 zostało opublikowanych w czasopismach z Impact Factor, a 49 z listy MNI SW. W 16 pracach jest pierwszym autorem, w 18 drugim i w 11 ostatnim (senior autor).

Sumaryczny Impact Factor wszystkich prac (wartość IF czasopisma zgodna z rokiem publikacji) wynosi **54,732**. Index Hirscha wynosi **6**, liczba cytowań (według *Web of Science Core Collection*) jest równa **123**, w tym **116** bez autocytowań (dane z dnia 20.06.2022 r.).

Poza osiągnięciem naukowym dr n. med. Anna Markiewicz jest autorką 5 prac oryginalnych opublikowanych po doktoracie w czasopismach z listy JCR jako główny autor (*Sumaryczny IF 10,09 oraz punktacja MNI SW 300,00*), 23 prac oryginalnych opublikowanych po doktoracie w czasopismach z listy MNI SW (*IF 25,76 oraz punktacja MNI SW 792,00*), 26 prac opublikowanych po doktoracie: nieoryginalne (opracowania, artykuły przeglądowe, opisy przypadków, komentarze, publikacje pokonferencyjne) z listy A, B i C MNI SW lub oryginalne w czasopismach nie znajdujących się na listach A, B i C MNI SW (*IF 5,765 oraz punktacja MNI SW 232,00*) i 6 prac opublikowanych przed doktoratem (w tym 2 oryginalne i jedna wyróżniona).

Dodatkowo w dorobku naukowym Habilitantki znajdują się 122 doniesienia zjazdowe na konferencjach krajowych i zagranicznych w tym 15 przed, a 107 po doktoracie. Streszczenia zjazdowe: polskie o zasięgu międzynarodowym – 46, polskie – 56 i zagraniczne – 20.

Tak więc patrząc z formalnego, opartego na bibliometrii punktu widzenia należy uznać, że dorobek naukowy dr n. med. Anny Markiewicz jest znaczny, w większości składa się z prac oryginalnych, przy tym osobisty jej wkład w przygotowanie tych opracowań jest znaczący, lub nawet decydujący, o czym świadczą pierwsze autorstwa wielu publikacji. Jej dorobek naukowy jest znacznie powiększony po uzyskaniu stopnia dr n. med. Tym samym spełnia warunki stawiane ustawowo oraz zwyczajowo kandydatom do uzyskania stopnia doktora habilitowanego.

Omówienie i ocena tematyki badawczej dorobku naukowego Habilitantki

Zainteresowania naukowe Habilitantki są głównie związane z onkologią okulistyczną, a szczególnie metodami diagnostycznymi, czynnikami rokowniczymi, metodami terapii miejscowej i ogólnej złośliwego nowotworu jakim jest czerniak błony naczyniowej. Wśród obszarów zainteresowań można wyróżnić:

1. Poszukiwanie nowych czynników diagnostycznych i prognostycznych w czerniaku błony naczyniowej.

Badania realizowane w ramach projektu badawczego: „Wieloczynnikowy model prognostyczny w czerniaku gałki ocznej oceniający ryzyko wystąpienia przerzutów odległych i ryzyko zgonu nowotworowego w świetle badań nad nowymi markerami morfologicznymi i immunohistochemicznymi. Nowe markery prognostyczne w czerniaku gałki ocznej”. 5 opublikowanych prac (wszystkie w czasopismach z IF).

2. Terapia protonowa czerniaka błony naczyniowej

Terapia protonowa została w Polsce po raz pierwszy zastosowana do leczenia czerniaka naczyńówki w ramach eksperymentu medycznego w 2011 r. Od maja 2013 roku jest dostępna jako świadczenie refundowane w ramach współpracy pomiędzy O/K Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie oraz Centrum Cyklotronowym Bronowice IFJ w Krakowie. Od samego początku dr Anna Markiewicz brała czynny udział we wprowadzeniu tej terapii do powszechnego leczenia poprzez współautorstwo procedury, konsultacje w AOiTM i opiekę nad pacjentami. Od października 2013 jest Kierownikiem Pracowni Terapii Protonowej Kliniki Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Katedry Okulistyki UJ CM.

3. Brachyterapia guzów wewnątrzgałkowych

Brachyterapia stanowi podstawową zachowawczą metodę terapii guzów wewnątrzgałkowych zarówno u dzieci jak i dorosłych. Za pomocą specjalnych aplikatorów ocznych (tzw. „płytek”) zawierających promieniotwórcze izotopy (w krakowskim ośrodku I-125 i Ru-106) można leczyć różne typy guzów wewnątrzgałkowych, takich jak: siatkówczak, czerniak błony naczyniowej, guzy przerzutowe oraz naczynek naczyńówki.

Na szczególną uwagę zasługuje publikacja *“Brachytherapy or enucleation in ring melanoma patients: which is better? Preliminary results of the authors’ own experiences”*, która jest jedynym do tej pory opublikowanym opracowaniem, prezentującym możliwość zastosowania brachyterapii Ru-106 lub I-125 jako alternatywy do powszechnie stosowanego zabiegu wyłuszczenia gałki ocznej w leczeniu bardzo rzadkiej odmiany czerniaka błony naczyniowej, jakim jest czerniak okrężny (ring melanoma).

Należy zaznaczyć, że wyniki leczenia brachyterapią I-125 pacjentów z czerniakiem błony naczyniowej w krakowskiej klinice są porównywalne do rezultatów prezentowanych przez inne ośrodki onkologii okulistycznej z całego świata. Ze względu na rzadkość występowania tego nowotworu, publikacje, których habilitantka jest współautorem to jedne z najliczniejszych jednoosobowych opracowań.

W praktyce klinicznej dr Anna Markiewicz zajmuje się leczeniem nowotworów wewnątrzgałkowych, a także powikłań po ich leczeniu radioterapią między innymi wykonując zabiegi usunięcia zaćmy wklajającej, endoresekcji guzów wewnątrzgałkowych, usunięcia krwawienia do ciała szklistego w trakcie witrektomii i iniekcje doszkliskowe preparatów anti-VEGF (11 prac opublikowanych).

4. Diagnostyka i leczenie rzadkich guzów wewnątrzgałkowych.

W diagnostyce różnicowej guzów wewnątrzgałkowych należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia bardzo rzadkich zmian takich jak: ograniczony i rozlany naczynek naczyńówki, kostniak

naczyniówki i melanocytoza, które ze względu na rzadkość występowania często stanowią duży problem diagnostyczny.

Tego rodzaju rzadkie nowotwory wewnątrzgałkowe stanowią część zainteresowań naukowych Habilitantki. Zajmuje się ona ich diagnostyką różnicową, metodami obrazowania oraz leczeniem. Przejawem tych zainteresowań jest 6 publikacji.

5. Różnicowanie łagodnych i złośliwych zmian melanocytarnych spojówki.

Różnicowanie melanocytarnych zmian spojówki pod kątem stopnia złośliwości, podczas badania w lampie szczelinowej, stanowi duże wyzwanie dla okulistów nie specjalizujących się w onkologii okulistycznej. Na podstawie doświadczenia posiadanego przez Habilitantkę podjęto się próby stworzenia algorytmu, który ułatwiłoby postawienie właściwego rozpoznania, na podstawie biomikroskopii.

Efektom tych zainteresowań Habilitantki jest bardzo interesujący i oryginalny cykl prac wykorzystujących zmodyfikowane kryteria dermatoskopowe do stworzenia algorytmu pomocnego w różnicowaniu łagodnych i złośliwych zmian melanocytarnych spojówki. Według najlepszej wiedzy autorów jest to pierwszy taki opracowany algorytm, który może stanowić bardzo użyteczne narzędzie w codziennej praktyce okulistycznej pozwalające odróżniać czerniaka od innych zmian melanocytarnych spojówki, jak to się stało w przypadku dermatoskopii i czerniaka skóry.

6. Wykorzystanie OCT (optycznej koherentnej tomografii) w diagnostyce różnicowej guzów wewnątrzgałkowych.

W ostatnim dziesięcioleciu optyczna koherentna tomografia (OCT) stała się doskonałą, nieinwazyjną techniką obrazowania służącą do oceny, pomiaru i obserwacji zaburzeń siatkówki oraz nerwu wzrokowego. Była członkiem zespołu w jednym z pierwszych ośrodków, który wykonując badanie OCT u pacjentów z guzami wewnątrzgałkowymi zbierał obserwacje, nabywał doświadczenia i porównywał je z aktualnymi doniesieniami. Wyniki swoich obserwacji opublikowała w kilku pracach m.in. publikując jak wyglądają typowe cechy różnych nowotworów wewnątrzgałkowych (czerniaka naczyniówki, naczyniaka naczyniówki, przerzutów, kostniaków itd.), które można zobrazować w badaniu DRI-OCT. Wyniki swoich badań opublikowała w 7 publikacjach.

Ocena ogólna dorobku naukowego dr n. med. Anny Markiewicz pozwala stwierdzić, że Habilitantkę odznacza znaczna aktywność na polu naukowo-badawczym. Wszystkie jej opracowania łączy prawidłowe ugruntowanie tematu w literaturze, przemyślana metodologia oraz staranność w prowadzeniu sprawozdania naukowego.

Wysoko oceniam merytoryczne walory badań, w których Habilitantka brała udział, bądź je prowadziła. Tematy te są jak najbardziej aktualne i wnoszą wiele zarówno do nauki jak i praktyki.

Podsumowując dorobek naukowo-badawczy dr n. med. Anny Markiewicz z całym przekonaniem stwierdzam, iż jest on znaczący, jednorodny i ukierunkowany od lat przede wszystkim na problemy diagnostyki, leczenia i poszukiwania czynników prognostycznych nowotworów aparatu ochronnego i gałki ocznej, ze szczególnym uwzględnieniem czerniaka. W publikacjach wykazuje dużą przydatność uzyskanych wyników w praktyce klinicznej. Dorobek naukowy jest spójny, zwarty tematycznie, dotyczy istotnych problemów klinicznych i jest wykładnikiem jej wieloletniego ukierunkowanego rozwoju badawczego i stanowi ważny rozdział w jej życiu zawodowym.

Ocena osiągnięcia naukowego będącego podstawą postępowania habilitacyjnego

wynikającego z art. 166 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. O stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U.Nr 65, poz. 595 ze zm.).

Dr n. med. Anna Markiewicz wskazała tytuł osiągnięcia naukowego jako „**Rola nowych czynników diagnostycznych i prognostycznych w czerniaku błony naczyniowej**”.

Osiągnięcie to będące podstawą do wnioskowania o stopień naukowy doktora habilitowanego obejmuje cykl publikacji składający się z **3 prac oryginalnych** o łącznej punktacji: **Impact Factor 13,117, pkt.** oraz **MNiSW: 350,00**. We wszystkich pracach jest pierwszym autorem. Jej wkład w przygotowanie prac wynosi od 70% do 75% i obejmuje: stworzenie hipotezy badawczej, współpomysłodawca badań, stworzenie bazy danych, analiza i interpretacja wyników, zapewnienie integralności całego badania, przygotowanie manuskryptu artykułu, zebranie piśmiennictwa, edycja tekstu, autor korespondencyjny. Wymienione prace powstały po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych.

Praca nr 1. Markiewicz Anna, Donizy Piotr, Nowak Monika, Krzyżiński Mateusz, Elas Martyna, Płonka Przemysław M, Orłowska-Heitzmann Jolanta, Biecek Przemysław, Hoang Mai P, Romanowska-Dixon Bożena. *Amelanotic Uveal Melanomas Evaluated by Indirect Ophthalmoscopy Reveal Better Long-Term Prognosis Than Pigmented Primary Tumours - A Single Centre Experience*. *Cancers* 2022, 14, 2753. <https://doi.org/10.3390/cancers14112753> (IF: 6.639; MNiSW: 140.000)

Wnioski z publikacji:

Zaobserwowano, że pacjenci z amelanotycznymi czerniakami błony naczyniowej oka (bez pigmentu) żyli dłużej, a uogólniony rozsiew procesu nowotworowego wystąpił u nich później, niż u pacjentów z guzami silnie pigmentowanymi. W silnie pigmentowanych czerniakach błony naczyniowej stwierdzono w badaniu histopatologicznym cechy, które były związane z niekorzystnym rokowaniem. W dwóch oddzielnych grupach obserwowanych czerniaków o różnym stopniu ubarwienia, zaobserwowała, że najlepsze rokowanie miały guzy amelanotyczne o niższym stopniu zaawansowania klinicznego (stopień II wg AJCC).

Znaczenie praktyczne i naukowe publikacji:

Badanie obszernie charakteryzuje wpływ stopnia ubarwienia guza oceniany podczas oftalmoskopii pośredniej, a także jego związek z cechami klinicznymi i histopatologicznymi oraz przeżyciem w czerniaku błony naczyniowej.

Wykazała, iż amelanotyczne czerniaki błony naczyniowej mają lepsze rokowanie w niższym stopniu zaawansowania (II wg AJCC). Natomiast stopień pigmentacji nie ma już wpływu na przeżycie oraz ryzyko powstania przerzutów w wyższym stadium zaawansowania nowotworu (III wg AJCC). Poczynione obserwacje mogą mieć wpływ na wybór metody postępowania terapeutycznego, choćby na dłuższą obserwację atypowych amelanotycznych znamion, w przeciwieństwie do tych silnie pigmentowanych, gdzie decyzja o leczeniu powinna być szybciej podjęta lub chory częściej kontrolowany.

Praca nr 2. Markiewicz Anna, Donizy Piotr, Elas Martyna, Orłowska-Heitzman Jolanta, Biecek Przemysław, Romanowska-Dixon Bożena. *Nuclear pseudoinclusions and intranuclear grooves have an important impact on the long-term survival rate of uveal melanoma patients*. *Anticancer Res* January 2021; 41 (1) 517-526. doi:10.21873/anticancerres.14803. (IF: 2.480; MNiSW: 70.000)

Wnioski z publikacji

Wyniki badań wskazują, że obecność bruzd wewnątrzjądrowych - NGs w komórkach czerniaka błony naczyniowej jest związana z lepszym rokowaniem, w przeciwieństwie do obecności pseudoinkluzyji wewnątrzjądrowych NPIs, która je pogarsza. Ponad to, występowanie NGs w komórkach czerniaka błony naczyniowej wiąże się z istotnie rzadszym występowaniem niekorzystnych prognostycznie cech histopatologicznych, odwrotnie niż NPIs, które współistnieją istotnie częściej z cechami o złym rokowaniu.

Znaczenie praktyczne i naukowe publikacji

Należy zwrócić uwagę, iż badanie to jest pierwszym, które tak obszernie charakteryzuje obecność NPIs i NGs w komórkach czerniaka błony naczyniowej, a także jej związek z cechami klinicznymi i histopatologicznymi oraz przeżyciem w tym nowotworze.

Wykazano również, że zaobserwowanie NPIs oraz NGs w najprostszym badaniu histopatologicznym (z użyciem hematoksyliny i eozyiny) tkanek usuniętego guza może dostarczyć informacji dotyczących rokowania w czerniaku błony naczyniowej.

Autorzy rekomendują rozważenie wprowadzenia oceny obecności NPIs i NGs w komórkach czerniaka błony naczyniowej w standardowym badaniu histopatologicznym.

Praca nr 3. Markiewicz Anna, Anna A. Brożyna, Ewa Podgórska, Martyna Elas, Krystyna Urbańska, Anton M. Jetten, Andrzej T. Slominski, Wojciech Jóźwicki, Jolanta Orłowska-Heitzman, Grzegorz Dyduch, Bożena Romanowska-Dixon. *Vitamin D receptors (VDR), hydroxylases CYP27B1 and CYP24A1 and retinoid-related orphan receptors (ROR) level in human uveal tract and ocular melanoma with different melanization levels.* Scientific Reports 2019 (9); 9142. doi.org/10.1038/s41598-019-45161-8. (IF: 3.998; MNiSW: 140.000) Liczba cytowań: 15 (wg Web of Science) oraz 19 (wg Google Scholar)

Wnioski publikacji

W niniejszej pracy przedstawiono dowody na istnienie szlaków metabolicznych witaminy D *in vivo* w prawidłowych komórkach (melanocytach i fibroblastach) oraz nowotworze wywodzącym się z błony naczyniowej, jakim jest czerniak.

Badanie dostarczyło dowodów na obecność receptorów dla witaminy D (VDR), hydroksylaz (CYB24A1 i CYB27B1) biorących udział w metabolizmie tej witaminy, a także receptorów ROR α i ROR γ stanowiących alternatywne receptory dla hydroksypochodnych witaminy D w ludzkiej błonie naczyniowej. Dodatkowo zauważono, że poziomy VDR, CYB24A1, CYB27B1, i ROR były zawsze niższe w komórkach czerniaka błony naczyniowej, a wyższe w prawidłowych melanocytach i innych prawidłowych komórkach.

Znaczenie praktyczne i naukowe publikacji

Wyniki badań, przedstawiające zależności pomiędzy elementami szlaków sygnalizacyjnych witaminy D, mogą przyczynić się do rozwoju nowych metod diagnostycznych i terapeutycznych w chorobach błony naczyniowej, zwłaszcza w czerniaku.

Według najlepszej wiedzy autorów pracy powyższe opracowanie jest pierwszym, które przedstawia obecność składowych szlaku metabolicznego witaminy D w czerniaku oraz prawidłowych komórkach błony naczyniowej ludzkiego oka, a także charakteryzuje zależności pomiędzy nimi, jak również cechami klinicznym i histopatologicznymi nowotworu.

Podsumowanie

W mojej opinii dr n. med. Anna Markiewicz swoim opracowaniem wniosła nie tylko znaczący wkład w szersze poznanie problemów nowotworów wewnątrzgałkowych, ale również udowodniła, że ma wszelkie kwalifikacje do stworzenia własnej „szkoły naukowej”, aby dawać innym młodym naukowcom przykład w zakresie naukowych technik badawczych i analizy potwierdzającej hipotezy badawcze.

Oceniane osiągnięcie naukowe jest dowodem głębokiej znajomości tematu, wieloletniego doświadczenia naukowego i klinicznego, które zostało wykorzystane zarówno przy planowaniu jak i wykonaniu prac. Publikacje, które stanowią cykl habilitacyjny, zawierają serię badań, analiz i porównań, które wnoszą wiele nowości do wiedzy okulistycznej. Praca ta jest oryginalnym wkładem, autorki do wiedzy na ten temat, a dodatkowo podkreślić należy, iż niezwykle cennym.

Działalność naukową Habilitantki oceniam wysoko, jako dydaktyka, dobrego lekarza praktyka, o szerokich horyzontach myślowych, która posiada znaczące doświadczenie naukowe i kliniczne. W sposób znaczący przyczyniła się do rozszerzenia wiedzy w prezentowanej przez siebie dziedzinie.

Podsumowując, uważam, iż na podstawie całokształtu dotychczasowego dorobku naukowego, działalności dydaktycznej i organizacyjnej oraz przedstawionego do oceny osiągnięcia naukowego

pt.: „**Rola nowych czynników diagnostycznych i prognostycznych w czerniaku błony naczyniowej**” na podstawie art. 219 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (Dz. U. z 2021r. poz. 478 ze zm.) doktor nauk medycznych Anna Markiewicz spełnia ustawowe warunki przewidziane dla nadania stopnia naukowego doktora habilitowanego.

Wnoszę więc do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie wniosek o dopuszczenie dr n. med. Anny Markiewicz do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie „nauki medyczne”.

Prof. dr hab. n. med. Ewa Mrukwa-Kominek