

Prof. dr hab. n. med. Jakub Kałużny
Katedra Badania Narządów Zmysłów
Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu
ul. Sandomierska 16,85-830 Bydgoszcz

Bydgoszcz 12.02.2023

**Recenzja osiągnięć naukowych w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora
habilitowanego Pani dr n. med. Annie Markiewicz**

Pani dr n. med. Anna Markiewicz ukończyła z wyróżnieniem studia na Wydziale Lekarskim Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie w roku 1997. W 1998 roku rozpoczęła pracę jako starszy asystent na Oddziale Klinicznym Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie gdzie pracuje do tej pory, obecnie na stanowisku adiunkta. W roku 2006 z wynikiem bardzo dobrym zdała Państwowy Egzamin Specjalizacyjny z Okulistyki. Stopień doktora nauk medycznych Habilitantka uzyskała w roku 2008 na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „Rola ultrasonografii dopplerowskiej w diagnostyce różnicowej guzów wewnątrzgałkowych u dorosłych”, która została obroniona z wyróżnieniem.

Osiągnięcia naukowe

Ocena osiągnięcia naukowego dr n. med. Anny Markiewicz została przeprowadzona na podstawie przedstawionej dokumentacji w skład której wchodził między innymi autoreferat oraz wykaz osiągnięć naukowych. Osiągnięcie naukowe stanowi cykl trzech prac oryginalnych pod zbiorczym tytułem „Rola nowych czynników diagnostycznych i prognostycznych w czerniaku błony naczyniowej”. Prace te zostały opublikowane w czasopiśmie z listy filadelfijskiej o łącznym IF=13,117, punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego wynosi 350 pkt. Kandydatka we wszystkich pracach omawianego cyklu jest pierwszym autorem. Prace wskazane przez Habilitantkę jako osiągnięcie naukowe obejmują następujące pozycje:

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>,

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/anticancer.14803,

3. Markiewicz Anna, Anna A. Brożyna, Ewa Podgórska, Martyna Elas, Krystyna Urbańska, Anton M. Jetten, Andrzej T. Słominski, Wojciech Józwicki, 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.

W omawianym cyklu Habilitantka przeanalizowała unikatowy materiał gromadzony przez dziesięciolecie w klinice krakowskiej dotyczący diagnostyki i leczenia czerniaka błony naczyniowej. Skuteczność miejscowa leczenia tego rzadkiego nowotworu jest wysoka i sięga 96 %, niestety w ciągu 10 lat 50 % chorych umiera z powodu uogólnienia procesu chorobowego. Habilitantka zajęła się więc bardzo istotnym problemem poszukiwania nowych mechanizmów biorących udział w onkogenezie i powstawaniu przerzutów tego nowotworu , a także nowych markerów diagnostycznych i prognostycznych pozwalających na szybsze rozpoznanie oraz ułatwiających wybór właściwego schematu leczenia.

Celem pierwszej pracy wchodzącej w skład osiągnięcia naukowego była ocena roli pigmentacji guzów jako czynnika prognostycznego i odpowiedź na pytanie czy stopień pigmentacji czerniaka błony naczyniowej w ocenie klinicznej może być parametrem charakteryzującym jego rokowanie. Pigmentację 154 czerniaków błony naczyniowej oceniano za pomocą oftalmoskopii pośredniej. Wyodrębniono dwie grupy guzów: amelanotyczne i pigmentowane. Analizowano statystyczne zależności między tymi dwiema grupami a parametrami klinicznymi, histopatologicznymi i długoterminowym przeżyciem. Wykazano, 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. Habilitantka wykazała, że 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 mają duże znaczenie praktyczne i mogą mieć wpływ na wybór metody postępowania terapeutycznego, poprzez dłuższą obserwację atypowych amelanotycznych znamion, w przeciwieństwie do tych silnie pigmentowanych, gdzie decyzja o leczeniu powinna być podjęta szybciej lub chory częściej kontrolowany.

Przedmiotem drugiej pracy w recenzowanym cyklu było znalezienie nowych cech prognostycznych, które mogłyby być analizowane w podstawowym badaniu histopatologicznym preparatów otrzymanych po usunięciu gałki ocznej z powodu czerniaka błony naczyniowej. Habilitantka zwróciła uwagę na dwie cechy dotyczące jądra komórkowego. Cechami tymi były pseudoinkluzje wewnątrzjądrowe (nuclear pseudoinclusions (NPIs)) oraz bruzdy wewnątrzjądrowe (nuclear grooves (NGs)). Materiał badawczy stanowiły preparaty barwione hematoksyliną i eozyną, które zostały pobrane ze 164 wyłuszczonej gałek ocznych od pacjentów z rozpoznaniem czerniakiem błony naczyniowej. Analiza statystyczna wyników wykazała, że obecność NGs w komórkach czerniaka błony naczyniowej jest związana z lepszym rokowaniem, w przeciwieństwie do obecności NPIs, która je pogarsza. Przeprowadzone badania wykazały, że zaobserwowanie NPIs oraz NGs w najprostszym badaniu histopatologicznym tkanek usuniętego guza może dostarczyć informacji dotyczących rokowania w czerniaku błony naczyniowej.

Trzecia praca wchodząca w skład osiągnięcia naukowego została poświęcona ocenie obecności szlaków metabolicznych witaminy D w prawidłowych tkankach oraz czerniaku błony naczyniowej pobranych po zabiegu wyłuszczenia gałki ocznej. Została oceniona ekspresja receptorów witaminy D (VDR), hydroksylaz aktywujących i inaktywujących witaminę D (odpowiednio CYP27B1 i CYP24A1) oraz receptorów związanych z kwasem retinowym (ROR). Badanie dostarczyło dowodów zarówno na obecność VDR jak i CYP27B1 i CYP24A1 oraz receptorów ROR w ludzkiej błonie naczyniowej. Okazało się, że poziomy VDR, CYP24A1, CYP27B1, i ROR były zawsze niższe w komórkach czerniaka błony naczyniowej, a wyższe w prawidłowych melanocytach i innych prawidłowych komórkach. Powyższe opracowanie było pierwszym w literaturze, które przedstawiło obecność składowych szlaku metabolicznego witaminy D w czerniaku oraz prawidłowych komórkach błony naczyniowej ludzkiego oka, a także scharakteryzowało zależności pomiędzy nimi jak również cechami klinicznymi i histopatologicznymi nowotworu.

Prace składające się na osiągnięcie naukowe są spójne tematycznie, poprawne metodologicznie oraz cechują się dużym stopniem innowacyjności. Mają one znaczenie praktyczne poprzez wpływ na wybór postępowania terapeutycznego. Ze względu na fakt, że

Habilitanka jako pierwsza opisała obecność NPIs, NGs oraz składowych szlaku metabolicznego witaminy D w czerniaku błony naczyniowej należy uznać, że recenzowane publikacje wnoszą znaczny wkład w rozwój onkologii okulistycznej.

Ocena pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych.

Całkowity dorobek naukowy habilitantki stanowią 63 publikacje pełnotekstowe,,: 35 to oryginalne prace naukowe, 8 opisów przypadków, 10 prac poglądowych, 3 opracowania, 3 tłumaczenia, 2 komentarze, 1 praca historyczna i 1 doniesienie pokonferencyjne. W 16 pracach Habilitanka była pierwszym autorem, w 18 drugim i w 11 ostatnim. Sumaryczny współczynnik IF z wszystkich publikacji wynosi 54,732 a liczba punktów MNiSW 1688. Liczba cytowań wynosi 123, a indeks Hirscha: 6.

Dorobek naukowy Habilitantki w całości poświęcony jest onkologii okulistycznej. Poza pracami stanowiącymi osiągnięcie badawcze w zakresie poszukiwania nowych czynników diagnostycznych i prognostycznych w czerniaku błony naczyniowej opublikowała jeszcze trzy prace poświęcone ocenie cytomorfologii jąderek oraz ekspresji Polio-like kinazy-1 (PLK-1) w czerniaku błony naczyniowej. Drugim ważnym obszarem zainteresowań Habilitantki była terapia protonowa czerniaka błony naczyniowej. Brała ona czynny udział we wprowadzeniu tej terapii do powszechnego leczenia, a także weszła w skład zespołu wykonującego zabiegi endoresekcji guzów. Wyniki terapii, powikłania oraz sposoby ich leczenia zostały przedstawione w sześciu publikacjach. 11 publikacji, których współautorem jest Habilitanka zostało poświęconych brachyterapii guzów wewnątrzgałkowych. W tym obszarze badawczym znalazły się prace opisujące unikatowe wyniki leczenia bardzo rzadkiego czerniaka okrężnego błony naczyniowej. Kolejny dział onkologii okulistycznej, którym zainteresowała się Habilitanka to diagnostyka i leczenie rzadkich guzów wewnątrzgałkowych do których należą naczyniak naczyniówki, kostaniak naczyniówki oraz melanocytoma. To zagadnienie stało się tematem 6 publikacji. Bardzo ważnym obszarem zainteresowań naukowych Habilitantki było różnicowanie łagodnych i złośliwych zmian melanocytarnych spojówki. Wzięła ona udział w badaniach, których celem było stworzenie algorytmu, który ułatwiłby postawienie właściwego rozpoznania na podstawie biomikroskopii. Rezultatem tych badań było opublikowanie pierwszego algorytmu pomocnego w różnicowaniu łagodnych i złośliwych zmian melanocytarnych spojówki opierającego się na ocenie obecności 9 podejrzanych cech zmian spojówkowych. Wyniki badań z tego zakresu zostały opublikowane w 5 pracach. Habilitanka prowadziła również badania nad wykorzystaniem optycznej koherentnej tomografii (OCT) w diagnostyce różnicowej guzów wewnątrzgałkowych. W tym nurcie mieści się praca, w której

na podstawie analizy 71 chorych opisano typowe cechy OCT dla małego czerniaka i znamienia naczyńki. Kolejne 6 publikacji charakteryzuje typowe cechy różnych nowotworów wewnątrzgałkowych, które można zobrazować w badaniu OCT.

Wymienione osiągnięcia naukowe powstały dzięki współpracy z innymi ośrodkami akademickimi polskimi i zagranicznymi. Habilitantka współpracowała z Prof. Mai P. Hoang (Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School), Prof. Andrzejem T. Słomińskim (University of Alabama at Birmingham), Prof. Anton M. Jetten (National Institutes of Health, USA), Prof. Martine J. Jager (Leiden University Medical Center), dr hab. Anną Brożną (Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu), dr hab. Piotrem Donizym (Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu) oraz dr hab. inż. Przemysławem Bieckiem (Politechnika Warszawska). Godny podkreślenia jest fakt, że Habilitantka jest członkiem zespołów naukowych realizujących trzy granty badawcze. Jest również kierownikiem 5 projektów realizowanych w ramach prac statutowych Collegium Medicum UJ.

Oceniając cały dorobek należy podkreślić jego oryginalność. Zdecydowana większość prac opiera się na wielowątkowej analizie unikalnego materiału Kliniki Okulistyki i Onkologii Okulistycznej UJ w Krakowie przeprowadzonej przy współudziale czołowych ośrodków zarówno krajowych jak i zagranicznych. Na podkreślenie zasługuje różnorodność analizowanych zagadnień poczynając od obserwacji klinicznych za pomocą oftalmoskopu pośredniego poprzez badania w mikroskopie świetlnym kończąc na optycznej koherentnej tomografii. Świadczy to o szerokich zainteresowaniach naukowych oraz bardzo dobrym przygotowaniu teoretycznym Habilitantki.

Podsumowanie

Po analizie dorobku naukowego stwierdzam, że dr n. med. Anna Markiewicz posiadała umiejętność planowania badań naukowych, właściwej ich realizacji oraz wyciągania krytycznych wniosków. Jej dorobek jest różnorodny i wartościowy zarówno pod względem ilościowym, jak i jakościowym. Dr n. med. Anna Markiewicz reprezentuje typ dojrzałego pracownika naukowego umiejętnie realizującego założone cele badawcze. Wyniki jej badań mają wyraźny aspekt poznawczy z dużym potencjałem do zastosowania w praktyce.

Pozytywnie oceniam zarówno cykl prac stanowiący osiągnięcie naukowe jaki i pozostały dorobek naukowy i stwierdzam, że dr n. med. Anna Markiewicz spełnia warunki stawiane kandydatom do nadania stopnia naukowego doktora habilitowanego określone w ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz.U. z 2021 r. poz,478 z późn. zm.).