



KLINIKA CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH I CHOROÓB METABOLICZNYCH
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
15-276 Białystok, ul. Marii Skłodowskiej-Curie 24a
Tel. 85 831 77 61
Fax: 85 831 77 68
e-mail: klinmet@umb.edu.pl

Kierownik Kliniki Prof. dr hab. Irina Kowalska

Białystok, 26.04.2019

Opinia

**o dorobku naukowym dr n med. Agnieszki Świdnickiej - Siergiejko
w procesie kwalifikacyjnym do stopnia naukowego doktora habilitowanego
w dziedzinie nauk medycznych, w dyscyplinie medycyna**

I. Dane ogólne

Dr n. med. Agnieszka Świdnicka – Siergiejko jest absolwentką Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Białymstoku z 2004 roku. Od początku swojej pracy zawodowej jest związana z Kliniką Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, gdzie pracuje do chwili obecnej. Stopień doktora nauk medycznych uzyskała w roku 2014 na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „*Stężenia ET-1, TGFβ1 i β2, NO we krwi wątrobowej i obwodowej w odniesieniu do gradientu ciśnienia wątrobowo-żylnego u pacjentów z marskością wątroby*” pod kierunkiem prof. dr hab. Urszuli Wereszczyńskiej-Sięmiątkowskiej. W latach 2014-2016 przebywała na stypendium naukowym na Wydziale Biologii Nowotworu w MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA. Dr n. med. Agnieszka Świdnicka-Siergiejko jest lekarzem specjalistą chorób wewnętrznych (2011 rok); aktualnie jest w trakcie specjalizacji z gastroenterologii.

II. Ocena działalności organizacyjnej i dydaktycznej

Dr n med. Agnieszka Świdnicka-Siergiejko prowadzi zajęcia dydaktyczne (ćwiczenia i seminaria) z zakresu chorób wewnętrznych ze studentami IV i VI roku kierunku lekarskiego w języku polskim oraz w języku angielskim na Wydziale Lekarskim UMB. Ponadto, jest zaangażowana w nauczanie propedeutyki chorób wewnętrznych ze studentami V roku Analityki Medycznej Wydziału Farmaceutycznego oraz prowadzenie zajęć z zakresu żywienia w gastroenterologii ze studentami III roku Dietetyki Wydziału Nauk o Zdrowiu.

Kandydatka systematycznie podnosi swoje kwalifikacje zawodowe - uczestniczyła w wielu kursach i szkoleniach z zakresu gastroenterologii oraz wykorzystania badań ultrasonograficznych i endoskopowych w diagnostyce gastroenterologicznej. Uczestniczy również w szkoleniu podyplomowym. Prowadziła szkolenia z zakresu pH-metrii i impedancji wewnątrzprzełykowej dla lekarzy, jak również wykłady na konferencjach naukowych dotyczących choroby refluksowej przełyku, leczenia endoskopowego otyłości i nadciśnienia wrotnego.

Dr n med. Agnieszka Świdnicka – Siergiejko angażuje się również w działania organizacyjne na rzecz Uczelni. Jest członkiem Wydziałowego Zespołu do Spraw Zapewnienia i Doskonalenia Jakości Kształcenia Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Brała udział w pracach komisji rekrutacyjnej na Międzynarodowe Interdyscyplinarne Studia Doktoranckie w zakresie biologii medycznej oraz biostatystyki w ramach projektu ImPRESS, Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Ponadto, Kandydatka jest członkiem Zarządu Oddziału Białostockiego Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii.

III. Ocena dorobku naukowego

W oparciu o analizę bibliometryczną przygotowaną przez Bibliotekę Główną Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, na dorobek naukowy Habilitantki, składa się: 20 prac oryginalnych (IF-42,243, w tym prace stanowiące szczególne osiągnięcie naukowe IF-12,256), 11 prac poglądowych (IF-3,175) i 6 prac kazuistycznych (IF-0,077). Łączna punktacja dotychczasowych osiągnięć naukowych to: **IF-45,495 i 511pkt. MNiSW; cytowania według Web of Science-112, index Hirsha-7.** Dr hab. Agnieszka Świdnicka-Siergiejko była wykonawcą kilku projektów naukowych finansowanych przez Narodowe Centrum Nauki, jak również realizowała badania naukowe w ramach działalności statutowej uczelni.

W obszarze zainteresowań naukowych Kandydatki jest szereg tematów powiązanych z gastroenterologią, wśród których można wyodrębnić następujące tematy badawcze:

1. Leczenie zabiegowe otyłości
2. Rola wydłużonego monitorowania pH i impedancji wewnątrzprzełykowej i endoskopii z powiększeniem w diagnostyce choroby refluksowej przełyku.
3. Przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka związane z zakażeniem *Helicobacter pylori* a ekspresja EGF i receptora EGF oraz c-erb2.

4. Ostre zapalenie trzustki – patogeneza, diagnostyka i leczenie
5. Dynamiczna komponenta nadciśnienia wrotnego u pacjentów z marskością wątroby i żylakami przełyku
6. Wpływ leczenia inhibitorem pompy protonowej na mikroflorę jelit i funkcję neutrofilii.
7. Leczenie endoskopowe nieżylakowych krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego.
8. Powikłania po endoskopowej cholangiopankreatografii wstecznej

Wyniki przeprowadzonych badań Habilitantka przedstawiła w formie publikacji oryginalnych i poglądowych. Kandydatka za działalność naukową była wielokrotnie nagradzana. Zwracają uwagę nagrody za najlepsze prezentacje zarówno na zjazdach krajowych jak też międzynarodowych. Była też laureatką nagród Rektora UMB II i III stopnia za osiągnięcia naukowe.

IV. Ocena cyklu prac wskazanego przez Habilitantkę jako osiągnięcie naukowe pt. „Rola otyłości i przewlekłego zapalenia w patogenezie wybranych chorób przewodu pokarmowego”

Na temat zgłoszony jako osiągnięcie naukowe przez Habilitantkę składa się cykl 5 prac oryginalnych o łącznym **IF-22,13; MNiSW-138pkt.** W 3 pracach dr n. med. Agnieszka Świdnicka-Siergiejko jest pierwszym autorem, w 2 pracach – drugim; w 3 publikacjach jest też autorem korespondencyjnym. Wszystkie prace zostały opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych, a Habilitantka określa swój udział w pracach na 40-70%. Załączone są również stosowne oświadczenia współautorów prac. Temat podjęty przez Kandydatkę jest interesujący i dotyczy wpływu otyłości i towarzyszącemu otyłości zapaleniu o niskiej aktywności na rozwój wybranych chorób przewodu pokarmowego – raka trzustki oraz choroby refluksowej przełyku (gastroesophageal reflux disease, GERD). Wobec narastającej epidemii otyłości na całym świecie, a także i w Polsce oraz danych epidemiologicznych wskazujących na częstsze występowanie raka trzustki u osób otyłych, temat ten uważam za bardzo ważny. W pracy *Lipocalin-2 Promotes Pancreatic Ductal Adenocarcinoma by Regulating Inflammation in the Tumor Microenvironment* (Gomez-Chou SB, Swidnicka-Siergiejko AK i wsp. Cancer Research. 2017; 77: 2647-2660. IF: 9,130) Habilitantka przedstawia wyniki dotyczące roli adipocytokiny - lipocaliny-2 (LCN2) w rozwoju przewodowego raka trzustki (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC). Jej hipoteza badawcza to próba odpowiedzi na pytanie, czy LCN2 jako adipokina łącząca otyłość

i zapalenie, może być ważnym czynnikiem łączącym otyłość z rozwojem PDAC. Badania zostały przeprowadzone w doświadczalnym modelu raka trzustki - genetycznym mysim modelu PDAC indukowanym dietą bogatotłuszczową (high-fat diet – HFD). Do tego celu użyto myszy genetycznie zmodyfikowane $KRas^{G12D}/Cre$, oraz myszy posiadające mutację $KRas^{G12D}$, ale pozbawione LCN2 ($Lcn2^{-}/KRas^{G12D}/Cre$). W trakcie obserwacji stwierdzono niższą masę ciała u myszy z ekspresją $KRas^{G12D}$ pozbawionych LCN2 na diecie HFD w porównaniu do myszy z ekspresją $KRas^{G12D}$ i zachowanym LCN2. Dodatkowo, ważną obserwacją było wykazanie wpływu LCN2 na progresję PDAC. Po 50 dniach stosowania HFD u myszy z ekspresją $KRas^{G12D}$ pozbawionych LCN2 w porównaniu do myszy tylko z ekspresją $KRas^{G12D}$ stwierdzano, iż brak LCN2 zwiększał przeżywalność w indukowanym otyłością eksperymentalnym modelu PDAC, mniej nasilone były zmiany o charakterze PanIN oraz włóknienia; stwierdzono mniejszą infiltrację komórkami zapalnymi i mniejszą aktywność komórek gwiaździstych trzustki (zmiany te potwierdzono również badaniami histologicznymi). Aby wyjaśnić mechanizm działania LCN2 na trzustkę, obserwowany w eksperymentalnym modelu PDAC, zbadano rolę LCN2 i jej receptorów w ludzkich komórkach gwiaździstych trzustki. Wykazano, że LCN2 stymulowała wydzielanie cytokin prozapalnych oraz cząstek adhezyjnych przez te komórki. Te pionierskie wyniki stały się podstawą do wysunięcia wniosku, że LCN2 odgrywa rolę w rozwoju i progresji PDAC, i jest czynnikiem łączącym otyłość, zapalenie i raka trzustki.

Kolejne ciekawe wyniki dotyczące roli przewlekłego zapalenia na proces karcynogenezy w komórkach trzustki przedstawiła Kandydatka w pracy *Chronic inflammation initiates multiple forms of K-Ras-independent mouse pancreatic cancer in the absence of TP53* (Świdnicka-Siergiejko AK i wsp. Oncogene. 2017; 36: 3149-3158;IF: 6,854). Aby wyjaśnić wpływ przewlekłego zapalenia na rozwój raka trzustki Habilitantka do tego celu wykorzystwała zmodyfikowane genetycznie modele myszy z przewlekłym zapaleniem trzustki, uzyskanym poprzez ekspresję Cox-2 lub kinazy I κ B 2 (IKK2) w trzustce, w obecności lub przy braku białka supresorowego TP53. Bardzo ciekawym wynikiem był brak rozwoju raka u myszy z ekspresją Cox-2 lub IKK2 przy zachowanej funkcji TP53 w okresie obserwacji wynoszącym około 84 tygodnie. Natomiast w modelu z brakiem białka supresorowego TP53 doszło do rozwoju różnych histologicznie nowotworów trzustki: raka z komórek zrazikowych (acinar cell carcinoma, ACC), PDAC, sarkomatoidu i guzów neuroendokrynych. Uzyskane wyniki wskazują na rolę białka TP53 w rozwoju rzadziej występujących typów raka trzustki. Głównym wnioskiem z tego badania jest stwierdzenie, że zapalenie związane z aktywacją cyklooksygenazy 2 i kinazy I κ B 2 wywołuje przewlekłe zmiany zapalne w trzustce i uszkodzenie DNA, ale nie jest czynnikiem istotnie inicjującym

procesy karcynogenezy przy zachowanej funkcji supresorowej białka TP53. Może to mieć odniesienie kliniczne i tłumaczyć niską częstość rozwoju raka trzustki u pacjentów z przewlekłym zapaleniem trzustki.

Jak wspomniano, otyłość stanowi istotny czynnik ryzyka rozwoju raka trzustki. Kandydatka w kolejnych dwóch pracach wchodzących w skład szczególnego osiągnięcia ocenia zmiany stężeń wybranych adipocytokin w surowicy krwi w następstwie leczenia bariatrycznego, w obserwacji długoterminowej (Wróblewski E, Świdnicka-Siergiejko A i wsp. *Variation in blood levels of hormones in obese patients following weight reduction induced by endoscopic and surgical bariatric therapies*. Cytokine. 2016; 77: 56-62. IF: 3,488, Świdnicka-Siergiejko A i wsp. *Beneficial effects of intragastric balloon therapy associated with hormonal changes on weight loss and serum metabolic, inflammatory and liver parameters*. Postępy Nauk Medycznych, 2018: 31, 138-143). Kandydatka porównuje różne metody leczenia bariatrycznego: endoskopowe (balon dożołądkowy – intragastric balloon, IGB) lub chirurgiczne zabiegi bariatryczne (laparoskopowa gastrektomia rękawowa – laparoscopic sleeve gastrectomy, LSG lub laparoskopowe założenie opaski regulowanej na żołądek – laparoscopic adjustable gastric banding, LAGB). Habilitantka oceniła przed i w kilku punktach czasowych po zabiegu (8-12 tydzień, 24-28 tydzień, 50-54 tydzień) stężenie wybranych adipokin, które biorą udział w regulacji wrażliwości tkanek obwodowych na insulinę – leptyny, adiponektyny, wisfatyny, omentyny oraz greliny. Badanie zostało przeprowadzone w grupie 67 otyłych pacjentów; grupę porównawczą stanowili zdrowi ochotnicy z prawidłowym BMI. Niewątpliwie walorem tej pracy jest prawie roczna obserwacja prospektywna i monitorowanie stężeń wybranych adipokin w zależności od zmiany masy ciała. W około 12-miesięcznej obserwacji wykazano, że wraz ze spadkiem masy ciała istotnie statystycznie spada stężenie leptyny i wzrasta adiponektyny; zmiany te nie zależały od sposobu leczenia bariatrycznego; zmiany stężeń adipokin odzwierciedlały głównie zmiany w masie ciała.

Kolejne ciekawe wyniki uzyskała Kandydatka w pracy Świdnicka-Siergiejko AK i wsp. *Esophageal pH and impedance reflux parameters in relation to body mass index, obesity related hormones and bariatric procedures*. Polish Archives of Internal Medicine. 2018; 128: 594-603. (IF: 2,658). Autorka przeanalizowała występowanie GERD u pacjentów z otyłością olbrzymią i oceniła wpływ leczenia bariatrycznego na występowanie GERD z uwzględnieniem różnych technik operacyjnych oraz oznaczyła stężenie omentyny i greliny. Badanie miało charakter prospektywny i dotyczyło 53 pacjentów obserwowanych przez okres około roku. Najciekawsze wyniki dotyczą wpływu leczenia bariatrycznego. Mimo istotnej redukcji masy ciała 42% badanych miało GERD przed i po leczeniu bariatrycznym. U 18%

GERD rozwinął się *de novo*. Nie obserwowano różnic w spadku masy ciała pomiędzy pacjentami z GERD i bez GERD. Również zmiany w stężeniach greliny i omentyny nie były istotnymi predyktorami objawów GERD. Kandydatka podsumowuje swoje wyniki stwierdzeniem, że połowa pacjentów z otyłością ma chorobę refluksową przełyku oraz wskazuje, że zabiegi bariatryczne nie mają istotnego wpływu na refluks żołądkowo-przełykowy. Ponadto, występowanie *de novo* GERD lub zaostrzenie się objawów GERD po zabiegu nie zależy od wielkości redukcji masy ciała.

Podsumowując, należy stwierdzić że prace zgłoszone jako osiągnięcie w postępowaniu habilitacyjnym istotnie poszerzają wiedzę na temat związku otyłości oraz przewlekłego zaplenia z rakiem trzustki i GERD. Szczególnie nowatorskie są prace dotyczące roli LCN2 i przewlekłego zaplenia w powstawaniu PDAC. Podkreślenia wymagają również wyniki prac klinicznych o charakterze prospektywnym dotyczące zarówno potencjalnej roli wybranych adipocytokin po leczeniu bariatrycznym, jak też ocena wpływu tego leczenia na występowanie refluksu żołądkowo-przełykowego. Chcę też zaznaczyć, że prace włączone do szczególnego osiągnięcia wskazują na szeroki warsztat badawczy Habilitantki. Dr n. med. Agnieszka Świdnicka-Siergiejko potrafi przeprowadzić badania eksperymentalne wymagające złożonych technik biologii molekularnej, jak też badania z udziałem pacjentów wymagających badań endoskopowych z wielomiesięczną obserwacją kliniczną. Dodatkowo, udowodniła, że potrafi współpracować zarówno w międzynarodowych zespołach badawczych, jak też w macierzystej uczelni.

V. Wniosek końcowy

Dr n. med. Agnieszka Świdnicka – Siergiejko jest lekarzem łączącym pracę kliniczną z pracą naukową. Jej praca naukowa koncentruje się głównie wokół zagadnień łączących otyłość z wybranymi chorobami przewodu pokarmowego ze szczególnym uwzględnieniem raka trzustki oraz refluksu żołądkowo-przełykowego. Wyniki przedstawione w pracach zgłoszonych jako osiągnięcie w postępowaniu habilitacyjnym są nowatorskie, świadczą o szerokim warsztacie badawczym i umiejętnością ich wykorzystania zarówno w badaniach eksperymentalnych, jak też klinicznych. Habilitantka jest zaangażowana w kształcenie studentów, jak również w działalność organizacyjną Kliniki i Uczelni.

W podsumowaniu, jako recenzent powołany przez Centralną Komisję do spraw Stopni i Tytułów, po analizie dotychczasowego dorobku naukowego, działalności dydaktyczno-organizacyjnej, oraz po dokonanej ocenie osiągnięcia naukowego Habilitantki stwierdzam, że

odpowiadają one w pełni wymogom *Ustawy o Stopniach i Tytule Naukowym oraz Stopniach i Tytule w Zakresie Sztuki* dla kandydata do stopnia doktora habilitowanego i wnioskuję o dopuszczenie **dr n. med. Agnieszki Świdnickiej - Siergiejko** do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

Prof. dr hab. Irina Kowalska

I. Kowalska