

## Ocena

dokumentacji habilitacyjnej, tj. osiągnięcia naukowego oraz aktywności naukowej dr n. med. **Annę Parfieniuk – Kwerdy adiunkta w Klinice Chorób Zakaźnych i Hepatologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.**

### Kariera zawodowa oraz dorobek dydaktyczny i organizacyjny

Dr n. med. Anna Parfieniuk – Kwerda jest absolwentem Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z roku 2004.

W latach 2005 – 2007 realizowała swoje zainteresowania zawodowe i naukowe jako doktorant Studium Doktoranckiego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Od roku 2006 do chwili obecnej pracuje w Klinice Chorób Zakaźnych i Hepatologii UMB początkowo jako asystent, zaś od roku 2012 – adiunkt.

Stopień naukowy doktora nauk medycznych uzyskała w roku 2010 po publicznej obronie rozprawy pt.: „**Analiza wybranych aspektów immunologicznych w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C** „ i zamknięciu przewodu doktorskiego.

Tytuł specjalisty w dziedzinie *choroby zakaźne* uzyskała w 2011 roku. W następnym roku rozpoczęła specjalizację w dziedzinie *choroby wewnętrzne*.

W 2016 roku otrzymał certyfikat hepatologa nadawany przez Polskie Towarzystwo Hepatologiczne.

Stale podnosząc swoje kwalifikacje zawodowe jako lekarz i badacz odbyła szereg staży naukowych w renomowanych ośrodkach naukowych Europy. Należy tutaj wymienić, między innymi, European Young Hepatologists Workshop, Aix-en-Provence – 2015 r., Continuing Professional Development European Preceptorship Program „ Management of Viral Hepatitis „ Paris – 2015 r. miesięczne szkolenie w Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, Medizinische Hochschule, Hannover – 2013 r., EASL Basic School, Course 4 „ Liver Immunology „, Lizbona – 2009; EASL Course 11 „ Clinicopathological Confrontations in the Hepatology, Leuven – 2009; Open Medical Institute Salzburg Weill Cornell Seminar in Infectious Diseases, Salzburg – 2008 r. i inne kursy doskonalące we Francji, Holandii, Szkocji.

Te ważne, systematycznie odbywane szkolenia i nawiązane kontakty z najlepszymi hepatologami Europy utwierdziły dr Parfieniuk - Kwerda w rozwijaniu i kontynuowaniu badań nad chorobami wątroby a w szczególności nad wirusowymi zapaleniami wątroby, w tym typu C.

Habilitantka, od początku swojej pracy zawodowej, jest zaangażowanym nauczycielem akademickim z pasją przekazującym wiedzę z zakresu chorób zakaźnych studentom kierunków medycznych, tj. lekarskim, pielęgniarstwa, położnictwa, ratownictwa medycznego i fizjoterapii. Zajęcia

dydaktyczne także dla studentów anglojęzycznych prowadzi w formie wykładów, seminariów oraz zajęć praktycznych „ przy łóżku chorego „.

Od 2008 r. koordynuje zajęcia dydaktyczne w Klinice Chorób Zakaźnych i Hepatologii dla studentów Wydziału Lekarskiego i studentów anglojęzycznych tego samego kierunku.

Jest absolwentką kursu pedagogiki i dydaktyki koordynowanego przez UMB.

Bierze także udział w szkoleniu podyplomowym lekarzy, między innymi, prowadziła szkolenie w zakresie nieinwazyjnej oceny włóknienia w wątrobie w ramach międzynarodowych warsztatów hepatologicznych „ Hepatology Academy Preceptorship „ w latach 2016 – 2018.

W latach 2015 - 2017 była kierownikiem projektu badawczego Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego „Iuventus Plus : pt.: „ *Równowaga Th17/Treg oraz zjawisko wyczerpania limfocytów T CD8+ w przebiegu przewlekłego zakażenia HBV – rola odpowiedzi Th17 w kontroli immunologicznej zakażenia HBV „*

W latach 2005 – 2017 kierowała ( 2 projekty ) lub była współwykonawcą ( 17 projektów badawczo – naukowych ) koncepcji naukowych realizowanych ze środków statutowych Uczelni.

Działalność naukowa dr Parfieniuk - Kowerdy została wyróżniona dwukrotnie nagrodą Ministra Zdrowia w 2007 i 2011 r. oraz wielokrotnymi nagrodami I, II lub III stopnia Jego Magnificencji Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku w latach 2007 - 2017. Jest także laureatką nagrody im. Prof. Piotra Boronia przyznawanej przez Polskie Towarzystwo Hepatologiczne, nagrody I stopnia im. Józefa Kostrzewskiego przyznanej przez Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych, nagrody zespołowej Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS i European AIDS Clinical Society za najlepszą opublikowaną pracę naukową w 2006 r. Inne wyróżnienia, spośród których każde jest ważne, odzwierciedlają zaangażowanie i rzetelną pracę Kandydatki nad dalszym rozwojem naukowym.

Jest członkiem Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego, Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych oraz Europejskiego Towarzystwa Badań nad Wątrową ( EASL ).

Podsumowując, dr n. med. Anna Parfieniuk - Kowerda jest znakomicie wykształconym lekarzem – zakaźnikiem i nauczycielem akademickim, któremu pozyskane doświadczenie zawodowe pozwoliło na rozwijanie szerokiej aktywności zarówno naukowej jak i szkoleniowej. Zdobyte umiejętności praktyczne pozwalają Habilitantce na potwierdzenie przydatności pozyskanych osiągnięć naukowych w praktyce i sugerowanie rozwiązań pozwalających na ich wykorzystanie w procesie diagnostycznym względnie prognostycznym. Jako badacz posiada umiejętność opracowania nowatorskich projektów naukowych korespondujących z potrzebami współczesnej hepatologii.

Kandydatka jest także bardzo dobrym dydaktykiem, której umiejętności syntetycznego przedstawiania wiedzy medycznej oraz biegłość w nawiązywaniu kontaktu ze słuchaczami zostały docenione poprzez środowisko studenckie i lekarskie.

#### Dorobek naukowy

Całościowy dorobek naukowy dr Anny Parfieniuk - Kwerdy obejmuje 45 publikacji, wśród których 18 – to oryginalne opracowania naukowe, 23 - prace pogładowe, 4 – opisy przypadków, kolejne 10, to rozdziały w podręcznikach lub rekomendacjach w tym jeden w publikacji międzynarodowej. Spośród 45 prac naukowych, 16 zostało opublikowanych w czasopiśmie listy filadelfijskiej.

Pozostałe – to 49 komunikatów prezentowanych na zjazdach i konferencjach naukowych w kraju i za granicą, spośród nich, niektóre przedstawiane były ustnie i poświadczają znaczącą aktywność naukową Habilitantki oraz wysoką wartość prezentowanych opracowań.

Łączny dorobek naukowy wynosi: IF – 45,875 punktów i 552 punkty Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego. Liczba cytowani wg Web of Science – 258; indeks Hirscha – 8.

Zainteresowania naukowe dr Anny Parfieniuk - Kwerdy koncentrują się głównie wokół skomplikowanych problemów patogenezы, przebiegu klinicznego oraz czynników predykcyjnych skutecznej terapii zakażeń wybranymi wirusami pierwotnie hepatotropowymi, tj. wirusem zapalenia wątroby typu C ( HCV ) i wirusem zapalenia wątroby typu B ( HBV ) oraz współzakażeń z HIV. Zakażenia wymienionymi wirusami pomimo znaczących sukcesów leczniczych i profilaktycznych nadal szerzą się w populacji ludzi powodując głównie przewlekłą chorobę wątroby, której zejście niekiedy jest nieomyślne.

Poszczególne etapy uszkodzeń hepatocelularnych, indukcja procesów autoimmunologicznych w przebiegu zakażenia HCV czy HBV są nadal intensywnie analizowane i ważne z klinicznego punktu widzenia. Dlatego też podjęte przez Habilitantkę badania, która jako jedyna w kraju prowadzi je w szerokim, wieloaspektowym zakresie zasługują na szczególne wyróżnienie.

Ukoronowaniem prowadzonych badań jest cykl czterech korespondujących tematycznie publikacji stanowiących podstawę osiągnięcia naukowego pod tytułem: „ **Aktualne aspekty patogenetyczne i epidemiologiczne chorób wątroby** „.

Należą tutaj następujące opracowania:

1. Parfieniuk – Kwerda A., Łapiński T.W., Rogalska – Płońska M., Świdorska M., Panasiuk A., Jaroszewicz J., Flisiak R.: Serum cytochrome c and m30-neoepitope of cytokeratin – 18 in chronic hepatitis C. *Liver Int.*, 2014, 34(4), 544 – 50

2. Parfieniuk - Kowerda A., Czaban S., Grzeszczuk A., Jaroszewicz J., Flisiak R.: Assessment of serum IGF-1 and adipokines related to metabolic dysfunction in HIV-infected adults. *Cytokine*, 2013, 64(1), 97 – 102. Doi: 10.1016/j.cyto.2013.07.018
3. Parfieniuk – Kowerda A., Świdowska M., Szulżyk T., Jaroszewicz J., Łapiński T.W., Flisiak R.: Serum concentrations of Th17-associated interleukins and autoimmune phenomena are associated with degree of liver damage in alcoholic liver disease. *J. Gastrointestin. Liver Dis.*, 2017, Sep. 26 (3), 269 – 274. Doi: 10.15403/jgld.2014.1121.263.pak.
4. Parfieniuk – Kowerda A., Jaroszewicz J., Łapiński T.W., Łucejko M., Maciaszek M., Świdowska M., Grzeszczuk A., Naumnik B., Rowiński M., Flisiak R.: High prevalence of anti-HEV antibodies among patients with immunosuppression and hepatic disorders in Eastern Poland. *Arch. Med. Sciences* – DOI: 10.5114/aoms.2018.79958, online publish date: 2018/12/05

**Całkowity Impact Factor ISI powyższych prac: 12.188**

**Całkowita punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego powyższych prac: 110.**

Zjawisko apoptozy, czyli proces programowanej śmierci komórki to ważna reakcja obronna organizmu w przebiegu zakażeń wirusowych i chorób nowotworowych. Jednakowoż badania ostatnich lat sugerują, że apoptoza jest także istotnym elementem patogenetycznym przewlekłego zapalenia wątroby typu C sprzyjającym postępowi uszkodzenia narządu. Apoptoza leukocytów w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C skutkuje przewlekaniem zakażenia. Swoistym pośrednim wykładnikiem nasilenia apoptozy hepatocytów jest neoepitop określany jako antygen M30. Z kolei cytochrom c uwalniany w wyniku apoptotycznej śmierci komórki jest narządowo nieswoistym wykładnikiem apoptozy. W publikacji nr. 1, Kandydatka podjęła badania nad nieinwazyjnym biomarkerem aktywności choroby wątroby zaangażowanym w proces apoptozy takim jak surowiczy epitop M30-CK18 i wykazała, że u chorych z zaawansowanym włóknieniem stężenie tego epitopu było wysokie. Oznaczalne stężenie cytochromu c badane przez dr Parfieniuk – Kowerdę było negatywnym czynnikiem rokowniczym skutecznej terapii pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C . Z przeprowadzonych analiz wynikała celowość oznaczeń antygenu M30-CK18 jako nieinwazyjnego i przydatnego markeru zaawansowanego włóknienia w wątrobie; nasiloną aktywność apoptotyczna ma bowiem niekorzystny wpływ na skuteczne leczenie przeciwwirusowe.

W publikacji nr 2 analizowała wybrane surowicze biomarkery takie jak IGF-1 oraz adipokiny i ich przydatność do ewentualnej oceny zaburzeń metabolicznych u chorych zakażonych HIV lub współzakażonych HIV/HCV. To interesujące i potrzebne, także dla celów klinicznych, opracowanie. Autorka odnotowała trend w kierunku częstszego występowania insulinooporności u chorych z współzakażeniem HIV/HCV z niską komórek CD4. Natomiast u chorych leczonych inhibitorami

proteazy, stężenie IGF-1 było wyższe w porównaniu z chorymi leczonymi innymi lekami antyretrowirusowymi. We wnioskach wynikających z przeprowadzonych badań, Habilitantka podkreśliła konieczność indywidualizacji terapii antyretrowirusowej uwzględniającej obok potwierdzenia zakażenia mieszanego, liczbę komórek CD4, insulinooporność i ewentualne inne cechy zespołu metabolicznego.

W **publikacji nr 3**, analizowała wybrane wskaźniki autoimmunologiczne w alkoholowej chorobie wątroby (ALD) potwierdzając obecność różnych typów autoprzeciwciał u 33% pacjentów z ALD. Rozwijając to zagadnienie, badała stężenie wybranych cytokin (IL-17A, IL-17B, IL-22) wydzielanych przez limfocyty Th17. Uzyskane wyniki badań własnych wskazują na nadmierną aktywację odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów Th17 w alkoholowej chorobie wątroby. Zagadnienie ważne i bardzo aktualne. Z jednej strony mamy dramatyczne spostrzeżenia dotyczące śmiertelności w alkoholowej niewydolności wątroby sięgające 50% w ciągu pierwszego miesiąca a z drugiej - badanie kliniczne dotyczące skuteczności terapeutycznej IL-22 w postaci dimeru sprzężonego z fragmentem Fc IgG. Nowa terapia alkoholowej niewydolności wątroby jest bardzo potrzebna.

W kolejnej **publikacji nr 4** oceniała częstość zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu E (HEV) wśród 450 chorych z zaawansowaną chorobą wątroby lub niedoborem immunologicznym o różnej przyczynie. W tych badaniach oceniała częstość ujawnienia swoistych przeciwciał anti-HEV a klasie IgM i IgG oraz występowanie antygenu HEV. Stosunkowo często wykrywała przeciwciała anti-HEV IgG u chorych z marskością wątroby i biorców przeszczepów narządów litych. To istotne badanie, albowiem dzisiaj wiadomo już, że określony genotyp HEV może powodować zakażenie przewlekłe i szybszą progresję do marskości wątroby u chorych zakażonych innym wirusem hepatotropowym.

Podsumowując, cykl omówionych czterech oryginalnych prac naukowych wnosi nowe informacje naukowe dotyczące epidemiologii, patogenezy i zaburzeń metabolizmu w przewlekłej chorobie wątroby spowodowanej zakażeniem wirusem zapalenia typu C względnie koinfekcją HCV/HIV a także towarzyszące alkoholowej chorobie wątroby.

Tematyka poszczególnych opracowań związana jest z niezwykle ważnymi problemami w hepatologii, które pomimo niewątpliwych osiągnięć ostatnich lat ciągle pozostają nie rozwiązane. Znakomitym uzupełnieniem prowadzonych badań jest analiza zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu E. Zwraca uwagę staranność w planowaniu i realizacji poszczególnych etapów badań, których wyniki publikowane w renomowanych czasopismach medycznych dowodzą konsekwencji badawczej Habilitantki.

Niewątpliwie dr Anna Parfieniuk – Kowerda udowodniła umiejętność wyboru interesujących problemów badawczych, wykazała się także zdolnością i konsekwencją planowania badań oraz ich staranną realizacją. W swoich opracowaniach przedstawia wieloaspektowe problemy dotyczące

zakażeń wirusami zapalenia wątroby typu C, HIV/HCV i HEV, wirusami których znaczenie w zdrowiu populacyjnym jest bardzo duże. Jako jeden z niewielu badaczy w Polsce podejmuje problem alkoholowej choroby wątroby, która w Europie jest główną przyczyną zgonów z przyczyn hepatologicznych.

Pozostały dorobek naukowy dr Anny Parfieniuk - Kowerty jest równie interesujący i dotyczy epidemiologii, immunopatogenezy, terapii wybranych chorób zakaźnych takich jak zakażenia HIV, przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C, także pod kątem ewentualnej przemiany nowotworowej u przewlekle zakażonych.

Badając profil immunologicznych przewlekle zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B wykazała, że wyższe stężenia IL 17A, IL 17F, IL 21 oraz IL 22 w surowicy krwi obwodowej były związane z lepszą kontrolą zakażenia i statusem nieaktywnej infekcji HBV. W oparciu o przeprowadzone badania, Kandydatka postrzega ważny fakt, że przywrócenie równowagi immunologicznej w zakażeniu HBV wymaga nie tylko prawidłowej aktywności limfocytów T, ale także zmniejszenia supresyjnego efektu limfocytów regulatorowych. Kolejne ważne spostrzeżenie wynikające z przeprowadzonych badań własnych to obniżenie częstości występowania monocytów klasycznych w zakażeniu HBV. Wydaje się, że ciągła ekspozycja monocytów na antygeny wirusa wpływa na ich fenotyp i aktywację. To tylko najważniejsze problemy analizowane w przeprowadzonych przez Habilitantkę badaniach; inne dotyczące nieinwazyjnej oceny zapalenia i włóknienia w wątrobie w przebiegu infekcji HBV, zależności pomiędzy aktywnością aminotransferazy alaninowej a stężeniem surowiczym stabilnego metabolitu witaminy D są równie ważne i nowatorskie.

U chorych przewlekle zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C względnie u pacjentów z koinfekcją HCV/HIV oceniała częstość ujawniania się pozawątrobowej manifestacji infekcji HCV jaką jest krioglobulinemia ale także zjawisko autoimmunizacji.

Jednym z najbardziej poważnych zagrożeń zdrowotnych przewlekłego zakażenia jest rak wątrobowokomórkowy (HCC). Dr Parfieniuk – Kowerta w kolejnych badaniach oceniała dane epidemiologiczne, charakterystykę histopatologiczną oraz skuteczność zastosowanych form leczenia u 67 dorosłych z rozpoznaniem HCC.

Inne podejmowane problemy, to aspekty kliniczne dotyczące chorych zakażonych HIV i objętych terapią antyretrowirusową, diagnostyka wybranych chorób pasożytniczych oraz boreliozy.

### Wniosek końcowy

Dr n. med. Anna Parfieniuk - Kowerta jest znakomitym, stale pogłębiającym wiedzę lekarzem, badaczem i nauczycielem akademickim, którego dorobek naukowy w pełni odpowiada wymogom stawianym przy habilitacji. Z tego też powodu wnoszę wniosek do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego

z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie Kandydatki do kolejnych etapów przewodu habilitacyjnego.


Pragnę także podkreślić, że przedstawiony dorobek naukowy świadczy o głębokiej wiedzy Habilitantki, umiejętności wyboru najważniejszych problemów poznawczych w problemach współczesnego zakaźnictwa i ogromnej konsekwencji pozwalającej na realizację zamierzeń poznawczych. Dająca się łatwo odczytać rzetelność w przygotowaniu i prowadzeniu pracy badawczej i dydaktycznej, solidność oraz bardzo dobre przygotowanie dokumentacji świadczą o znakomitym przygotowaniu Kandydatki na samodzielnego pracownika nauki.

W cyklu prac będących podstawą do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego podjęto problemy ważne i aktualne; bowiem nadal wiele obaw budzą przewlekle zakażenia wirusami zapalenia wątroby typu C lub B a także infekcje HIV, które powodować mogą trudne do przewidzenia konsekwencje kliniczne.

W mojej ocenie, ten bardzo wartościowy cykl prac będących podstawą osiągnięcia naukowego zasługuje na staranne wykorzystanie w programach poprawy obecnej sytuacji diagnostycznej związanej z ustalaniem fazy uszkodzeń narządowych głównie w wątrobie oraz w planowanym leczeniu przeciwwirusowym.

Pozostałe opublikowane oryginalne prace naukowe jak i doniesienia zjazdowe świadczą o istotnej aktywności naukowej Habilitantki.

Z wyrazami szacunku,



Prof. dr hab. n. med. Anna Boron – Kaczmarek

Prof. dr. hab. Anna Boron-Kaczmarek  
choroby zakaźne i wewnętrzne  
7 5 6 8 7 1 9

Kraków, 09.09.2019 r.