



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

**KATEDRA I KLINIKA ENDOKRYNOLOGII, PRZEMIANY MATERII
I CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH**

Kierownik Katedry i Kliniki – Prof. zw. dr hab. n. med. Marek Ruchała

ul. Przybyszewskiego 49
60-355 Poznań

tel. (61) 869 13 30
fax (61) 869 16 82
endosk2@ump.edu.pl

Poznań, 16.06.2017 r.

**Ocena działalności naukowo-badawczej, dydaktycznej i organizacyjnej
oraz osiągnięcia naukowego dr n. med. Agnieszki Czarnieckiej
Adiunkta Kliniki Chirurgii Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej Centrum
Onkologii Instytut im M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach
przeprowadzona w związku z postępowaniem o nadanie
stopnia naukowego doktora habilitowanego.**

A. Część ogólna

Dr n. med. **Agnieszka Czarniecka** urodziła się [REDACTED] r w Rudzie Śląskiej. Po ukończeniu liceum rozpoczęła studia medyczne na Wydziale Lekarskim Śląskiej Akademii Medycznej, które ukończyła w 1994 roku z wynikiem bardzo dobrym. W trakcie studiów, będąc członkiem studenckiego koła naukowego przy Katedrze i Zakładzie Fizjologii w Zabrzu Rokitnicy, odkryła swoją pasję naukową, która skutecznie kontynuuje do dnia dzisiejszego.

Po zakończeniu stażu podyplomowego rozpoczyna pracę w Centrum Onkologii w Gliwicach, gdzie jest zatrudniona do dnia dzisiejszego na stanowisku adiunkta Kliniki Chirurgii Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej. W 2001 roku uzyskuje tytułu specjalisty w dziedzinie chirurgii onkologicznej, a w 2005 tytuł specjalisty w dziedzinie chirurgii ogólnej. Doskonali swoje umiejętności uczestnicząc w zagranicznych szkoleniach z zakresu chirurgii we Włoszech i Holandii. Jednocześnie z rozwojem merytorycznym, kontynuuje swoje zainteresowania naukowe i w 2005 roku uzyskuje stopień naukowy doktora nauk medycznych w zakresie medycyny nadany uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego Śląskiej

Akademii Medycznej w Zabrze na podstawie pracy pod tytułem: „**Analiza wskazań do operacji niedoszczętnych w zróżnicowanych rakach tarczycy**”. Promotorem w przewodzie doktorskim była prof. dr hab. n. med. Barbara Jarząb. Fakt ten zapewne rzutował na dalszy rozwój naukowy i zainteresowania naukowe Habilitantki, które koncentrują się wokół biologii, diagnostyki i leczenia nowotworów, głównie raka tarczycy. Współpracuje w tej dziedzinie z ośrodkiem kierowanym przez panią prof. Barbarę Jarząb, a także z ośrodkami zagranicznymi, a owocem tej pracy są publikacje w renomowanych czasopismach naukowych. Habilitantka jest znana w kręgu nie tylko chirurgicznym ale także aktywnie uczestniczy w życiu społeczności endokrynologów. Jest postrzegana jako znawca w swojej dziedzinie czego najlepszym odzwierciedleniem są częste powołania do grup eksperckich opracowujących rekomendacje towarzystw w zakresie leczenia chorób tarczycy.

B. Ocena dorobku naukowego

Dorobek naukowy dr n. med. **Agnieszki Czarnieckiej** obejmuje łącznie 41 pozycji opublikowanych w całości. Z tego 26 pozycji to prace oryginalne, 8 prac poglądowych, trzy prace kazuistyczne, trzy rozdziały w podręcznikach i cztery w suplementach czasopism. Godnym podkreślenia jest fakt ogłoszenia większości prac w języku angielskim, w czasopismach o szerokim zasięgu co wydatnie zwiększa ich dostępność dla zagranicznych odbiorców. Zgodnie z analizą bibliometryczną przygotowaną przez Sekretariat Naukowy Centrum Onkologii – Instytut im M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach dorobek całkowity naukowy dr n. med. Agnieszki Czarnieckiej oceniono na 582 punktów KBN, a sumaryczny współczynnik wpływu IF wynosi 98,797, w tym 9 prac przed uzyskaniem stopnia doktora (IF= 7,616 pkt) oraz 32 po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych (IF=91,181 pkt.). Należy podkreślić, że dorobek Kandydatki jest spójny i znaczący, zwłaszcza w odniesieniu do osób z kręgu klinicystów reprezentujących dyscypliny zabiegowe.

Ze swojej strony pragnę dodać, że jestem współautorem z dr Agnieszką Czarniecką dwóch publikacji, które są rekomendacjami towarzystw narodowych. Niemniej jednak nie zachodzi w tym przypadku konflikt interesów, ponieważ autorami tych rekomendacji są niemalże wszyscy specjaliści zajmujący się tym tematem więc trudno pozyskać osobę, która nie posiada wspólnego doniesienia Habilitantką. Pragnę ponadto podkreślić, że

w opracowaniu zaleceń zajmowaliśmy się nieco innymi zagadnieniami i nie ma to wpływu na moja ocenę Kandydatki.

Ocena osiągnięcia naukowego „Ocena znaczenia prognostyczno-predykcyjnego somatycznych mutacji *V600E* genu *BRAF* dla chorych na raka brodawkowatego tarczycy” dr n. med. Agnieszki Czarnieckiej

Na osiągnięcie naukowe składa się cykl 7. publikacji naukowych opublikowanych w recenzowanych czasopismach po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych. Osiągnięcie zostało udokumentowane cyklem 5. oryginalnych prac opublikowanych w czasopismach o sumarycznym współczynniku oddziaływania IF 59,762 (MNiSW - 184 pkt). oraz 2 prac poglądowych o współczynniku oddziaływania IF 4,119 (MNiSW - 27 pkt). Sumaryczny IF prac włączonych do osiągnięcia naukowego wynosi 63,881, a punktacja KBN/MNiSW - 211.

Cykl prac obejmuje zagadnienia dotyczące nowoczesnej diagnostyki i leczenia raka brodawkowatego tarczycy. Zróżnicowany rak tarczycy to najczęstszy nowotwór gruczołów wydzielania wewnętrznego, stąd cel pracy jest bardzo istotnym wyzwaniem badawczym i słusznym kierunkiem dociekań naukowych, wobec lawinowo narastającej w ostatnich trzech dekadach zachorowalności na zróżnicowanego raka tarczycy. Poszukiwanie markerów nowotworowych pozwalających na optymalizację leczenia chirurgicznego z ustaleniem wskazań co do konieczności i radykalności zabiegu jest idealną drogą poszukiwań naukowych dla lekarza praktyka zwłaszcza chirurga, niezależnie od przyczyny obserwowanego zjawiska.

Cykl prac opublikowanych w latach 2010-2016 jest zbiorem wysoce jednolitym i pozwala na osiągnięcie celu, który założyła sobie Habilitantka. W sensie punktowym opracowanie dalece przekracza wymogi stawiane tego typu opracowaniom. Może pewne wątpliwości budzić fakt dołączenia prac wieloosrodkowych, w których Kandydatka nie jest wiodącym autorem, ale po wnikliwym przeanalizowaniu zagadnienia pragnę pozytywnie ten element ocenić, co pozwolę sobie wyjaśnić w trakcie omawiania poszczególnych prac.

Pierwsza z prac stanowiąca element osiągnięcia naukowego jest swoistego rodzaju wstępem i przygotowaniem metodologicznym do zasadniczej działalności naukowej Autorki. Publikacja „Molecular prognostic markers in papillary and follicular thyroid

cancer: Current status and future directions”, została opublikowana w *Molecular and Cellular Endocrinology*. Jest szczegółową analizą i podsumowaniem badań nad mechanizmami molekularnymi mającymi znaczenie w transformacji nowotworowej tyreocyta. Głównym elementem analizy była mutacja somatyczna *V600E* genu *BRAF* i jej następstw w postaci nasilenia proliferacji komórek, zahamowania różnicowania i apoptozy, a w konsekwencji inicjacji nowotworzenia. Jednocześnie odnosi się do zależności mutacji z innymi klasycznymi czynnikami rokowniczymi. Co istotne autorzy różnych prac dochodzili często do sprzecznych wniosków. Brak badań w tym zakresie w populacji polskiej zobligował Autorkę do podjęcia badań własnych, których celem było oszacowanie częstości występowania mutacji w populacji polskiej i ocena jej związku z wybranymi czynnikami prognostycznymi. Wyniki badań zostały przedstawione w pracy „Occurrence of *BRAF* mutations in a Polish cohort of papillary thyroid cancer (PTC) patients-preliminary results”, która została opublikowana w *Endokrynologii Polskiej*. Na podstawie wyników badań stwierdzono podobną częstość występowania mutacji w porównaniu do populacji europejskiej. Jedynie wiek chorych korelował z obecnością mutacji *BRAF*, natomiast nie zaobserwowano korelacji z innymi kliniczno-patologicznymi czynnikami rokowniczymi a jedynie tendencję do pogorszenia prawdopodobieństwa przeżycia bezobjawowego u chorych z potwierdzoną mutacją. Co należy podkreślić była to pierwsza tego typu praca na populacji polskiej. Publikacja została dostrzeżona w środowisku badaczy zajmującymi się tym tematem i zaowocowało to zaproszeniem do współpracy w gronie międzynarodowym kierowanym przez prof. M. Xinga z John Hopkins University School of Medicine z Baltimore, USA. Efektem tej współpracy są kolejne dwa doniesienia. Należy podkreślić, że pomimo tego iż Kandydatka nie jest wiodącym autorem tych prac to jednakże jest pierwszym i jednym z dwóch kooperantów z Polski. Tak potężna grupa kohortowa wymagała wielośrodkowego badania i zaangażowania logistycznego i finansowego. Wkład Autorki w badania oceniam wysoce pozytywnie jako jedyne reprezentanta środowiska polskich tyreologów.

Pierwsza z prac: „Association between *BRAF V600E* mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer”, została opublikowana w *JAMA*, czasopiśmie o wysokim wskaźniku oddziaływania. Analizie poddano dużą grupę 1849 chorych leczonych w 13 ośrodkach w 7 krajach świata. Uzyskane wyniki potwierdziły wcześniejsze obserwacje Autorki, że współczynnik śmiertelności jest znamienne wyższy u chorych z obecnością mutacji *BRAF V600E* ($p < 0.001$), a prawdopodobieństwo przeżycia

całkowitego było gorsze u chorych, u których występowała mutacja w guzie. Współwystępowanie mutacji i przerzutów do węzłów chłonnych skutkowało najniższym prawdopodobieństwem przeżycia całkowitego. Obecność mutacji korelowała także z innymi czynnikami ryzyka takimi jak przerzuty odległe, wiek chorych i naciek pozatarczycowy.

Naturalną konsekwencją tych badań jest praca „Association between *BRAF V600E* mutation and recurrence of papillary thyroid cancer”. opublikowana w *Journal of Clinical Oncology*, w której oceniano związek mutacji *BRAF* z ryzykiem nawrotu nowotworu i choroby przetrwałej. Po przeanalizowaniu dużej grupy stwierdzono, że prawdopodobieństwo przeżycia bezobjawowego było znamienne niższe u chorych na raka brodawkowatego tarczycy, u których stwierdzono obecność mutacji. Podobnie wyższe ryzyko nawrotu obserwowano u chorych, u których stwierdzono współwystępowania mutacji z naciekiem pozatarczycowym oraz z wiekiem powyżej 60 lat. Co bardzo istotne zjawisko to obserwowano u chorych z grupy niskiego ryzyka więc u chorych w I i II stopniu zaawansowania klinicznego oraz w mikroraku.

W kolejnej pracy „The Risk of Relapse in Papillary Thyroid Cancer (PTC) in the Context of *BRAFV600E* Mutation Status and Other Prognostic Factors”, ogłoszonej w *PLoS One*. Autorzy oceniają znaczenie mutacji i możliwość jej praktycznego wykorzystania u chorych, leczonych w ośrodku specjalistycznym. Celem badania była ocena możliwości wykorzystania badań mutacji *BRAF* jako czynnika predykcyjnego oraz ocena związku mutacji z rokowaniem i jej znaczenia w odniesieniu do innych czynników prognostycznych. Chorzy na mikroraka znamienne częściej należeli do grupy pacjentów bez mutacji. Co ciekawe w pracy, pomimo przeanalizowania większej liczebnie populacji w porównaniu do pilotowego badania wykazano jedynie związek mutacji z wiekiem chorych i średnicą guza. Stwierdzono, że wysoka częstość mutacji *BRAF* kontrastuje z niskim ryzykiem nawrotu choroby co sugeruje, że mutacja jest jednym z czynników prognostycznych i nie stanowi samodzielnego czynnika predykcyjnego. Autorzy wnioskuje, aby mutacja była rozpatrywana w kontekście innych czynników rokowniczych. W opinii recenzenta nie można wykluczyć że wpływ na uzyskane wyniki miał fakt, iż zamienita większość chorych (64,8%) należała do grupy o niskim zaawansowaniu klinicznym (pT1).

Następnym etapem badawczym była próba zidentyfikowania sygnatury genowej charakterystycznej dla raków *BRAF* (+) poprzez badania na modelu myszy transgenicznej. Efektem tych badań jest doniesienie „*BRAFV600E*-Associated Gene Expression Profile: Early Changes in Transcriptome Based on a Transgenic Mouse Model of Papillary Thyroid Carcinoma”, opublikowane w PLoS One. Analizowano próbki uzyskane z mysich i ludzkich tarczyc zdrowych i objętych procesem chorobowym. Oceniano zmianę ekspresji badanych genów oraz przeprowadzono badania immunohistochemiczne, skierowane na analizę ekspresji białka fuzyjnego 2HA-BRAFV600E. Wykazane różnice w ekspresji badanego białka pomiędzy liniami myszy transgenicznych, i zróżnicowanie w aktywności białka między poszczególnymi zmianami obserwowanymi w tarczycy. Ekspresja białka 2HA-BRAF zmniejszała się w odwrotnej proporcji do zaawansowania schorzenia poczynając od raka brodawkowego aż do prawidłowej tarczycy.

Podsumowaniem cyklu prac stanowiącej osiągnięcie naukowe Habilitantki jest publikacja w Gland Surgery „*BRAFV600E* mutation in prognostication of papillary thyroid cancer (PTC) recurrence”. Kandydatka konsekwentnie i metodycznie omawia praktyczny aspekt wykorzystania badań mutacji *BRAF* w ocenie ryzyka nawrotu choroby i kwalifikacji do leczenia, sposobu leczenia i jego zaawansowania.

Bardzo wysoki wskaźnik oddziaływania prac włączonych do cyklu oraz ich bardzo spójny charakter upoważnia mnie do stwierdzenia, że przedłożona do oceny rozprawa habilitacyjna wnosi istotny wkład do rozwoju nauki, zwłaszcza w zakresie diagnostyki i leczenia zróżnicowanego raka tarczycy i spełnia wymogi w ubieganiu się o stopień naukowy doktora habilitowanego.

C. Ocena działalności dydaktyczno-wychowawczej.

Kandydatka prowadziła zajęcia dydaktyczne z zakresu fizjologii ze studentami Wydziału Lekarskiego. W latach 2001-2007 była opiekunem studentów pracujących w Kole Naukowym przy Zakładzie Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej a efektem tej pracy było przygotowanie prac na konferencje naukowe studentów. Prowadzi wykłady w ramach szkolenia podyplomowego dla endokrynologów i chirurgów. Aktywnie uczestniczy w pracach nad polskimi rekomendacjami dotyczącej diagnostyki i leczenia raka tarczycy u dzieci i dorosłych. Habilitantka recenzuje prace dla: European Journal of Surgical

Oncology, Thyroid Research, Medical Science Monitor, Polskiego Przeglądu Lekarskiego, Advances in Endocrinology, Thyroid, Endokrynologii Polskiej.

D. Działalność organizacyjna i społeczna.

Przez okres swojej pracy zawodowej dr n. prof. **Agnieszka Czarniecka** bierze aktywny udział w życiu Uczelni ale także uczestniczy w pracach towarzystw naukowych zarówno polskich jak i międzynarodowych:

- Polskie Towarzystwo Tyreologiczne – członek Komisji Rewizyjnej Oddziału Śląskiego
- Polskie Towarzystwo Chirurgii Onkologicznej
- Towarzystwo Chirurgów Polskich – członek Klubu Chirurgii Endokrynologicznej
- Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne
- European Thyroid Association
- Polska Grupa Badawcza prof. Neuromonitoringu
- Neural Monitoring Study Group

Dr n. prof. **Agnieszka Czarniecka** jest znanym oraz wysoce cenionym chirurgiem endokrynologicznym w środowisku polskim ale także na arenie międzynarodowej. Jej zaangażowanie w życie środowiska endokrynologów jest bardzo widoczne, a wymownym potwierdzeniem tej okoliczności jest uruchomienie przez Kandydatkę specjalizacji w zakresie endokrynologii.

E. Nagrody i wyróżnienia

Już w czasie studiów Habilitantka trzykrotnie uzyskała Stypendium Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej.

Jest laureatką złotej odznaki w konkursie „Primus inter Pares” oraz konkursu „Dla Najzdolniejszych Absolwentów Akademii Medycznej” organizowanego przez Śląską Akademię Medyczną i Wojewódzki Wydział Zdrowia w Katowicach

Uzyskała nagrodę zespołową „Innowacje dla Zdrowia – Liderzy medycyny: Nagroda dla Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej Curie, Oddział

w Gliwicach w uznaniu opracowania i wdrożenia szczegółowego algorytmu postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w leczeniu chorych na raka rdzenia i tarczycy”.

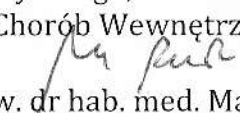
W latach 2005 i 2010 została dwukrotnie nagrodzona przez Dyrektora Centrum Onkologii w Gliwicach za działalność lekarską i naukową.

W 2014 r. otrzymała nagrodę Klubu Chirurgii Endokrynologicznej – medal im. Prof. Skrzypka i prof. Rybińskiego

Wniosek końcowy

Warto podkreślić fakt, że Habilitantka w swoich rozważaniach naukowych łączy element praktyczny z wiedzą teoretyczną. Nie jest biernym wykonawcą zaleconych zadań lecz ze swojej działalności wysnuwa założenia a także wnioski, które następnie potwierdza w badaniach naukowych, także podstawowych. Projektuje badania i prowadzi te badania oraz konfrontuje z codzienną praktyką kliniczną. Dowodzi tym samym, że umiejętnie posługuje się warsztatem naukowym potwierdzając, iż jest dojrzałym i doświadczonym pracownikiem naukowym, który samodzielnie potrafi realizować cele badawcze – co nie jest łatwym zadaniem dla lekarza zabiegowca. Zapewne wpływ na taki model pracy twórczej było wcześniejsze zetknięcie się z nauką w ramach badań podstawowych w Zakładzie Fizjologii, jak i późniejsza praca w zespole wybitnych specjalistów pod kierunkiem profesor Barbary Jarząb.

Z wyżej wskazanych względów, w oparciu o przepisy Ustawy o Tytule i Stopniach Naukowych zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Centrum Onkologii - Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie o dopuszczenie dr n. med. **Agnieszki Czarnieckiej** do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego, w tym do kolokwium habilitacyjnego.

Kierownik Katedry i Kliniki
Endokrynologii, Przemiany Materii
i Chorób Wewnętrznych

Prof. zw. dr hab. med. Marek Ruchała