



POMORSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY  
W SZCZECINIE  
SAMODZIELNA PRACOWNIA  
ONKOLOGII KLINICZNEJ  
71-455 Szczecin, ul. Arkońska 4  
tel. +48 91 8139 148

## **Recenzja wniosku habilitacyjnego dr n. med. Adama R. Markowskiego.**

Dr n. med. Adam R. Markowski uzyskał dyplom lekarza medycyny w roku 1994. Jest specjalistą w zakresie chorób wewnętrznych i gastroenterologii, posiada dyplom umiejętności wykonywania badań endoskopowych w zakresie kolonoskopii oraz dyplom umiejętności wykonywania badań endoskopowych w zakresie panendoskopii.

Po odbyciu stażu podyplomowego, dr n. med. Adam R. Markowski pracował w latach 1995-2009 jako asystent, endoskopista w Poradni Ogólnej, Poradni Lekarza Rodzinnego i Poradni Gastrologicznej, SM ZOZ w Białymstoku. W okresie 1998-2009 był zatrudniony w Zakładzie Fizjologii AMB. Od 2005 roku do chwili obecnej jest zatrudniony w Oddziale Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii w Samodzielnym Szpitalu Miejskim im. PCK w Białymstoku. Od 2015 roku pełni funkcję kierownika Oddziału Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii w ww szpitalu. Wykonuje także badania endoskopowe ambulatoryjnie na terenie Białegostoku. Jest zatrudniony od 2005r do chwili obecnej w SOR w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym w Białymstoku. Jako endoskopista był w latach 2010-2018 zaangażowany w program badań przesiewowych dla wczesnego wykrywania raka jelita grubego.

Obok zaangażowania w własny rozwój zawodowy w zakresie praktyki specjalisty gastroenterologa, dr n. med. Adam R. Markowski aktywnie włączył się w badania naukowe, co zaowocowało publikacjami naukowymi w renomowanych pismach medycznych oraz pracą doktorską.

W dniu 13.12.2002 Rada Wydziału Lekarskiego AMB na podstawie **rozprawy doktorskiej pt. „Wpływ omeprazolu oraz eradykacji bakterii Helicobacter pylori na zawartość wodorowęglanów w ślinie pacjentów z chorobą wrzodową dwunastnicy”** nadała Adamowi R. Markowskiemu stopień doktora nauk medycznych z zakresu medycyny.

**Podstawą habilitacji dr n. med. Adama R. Markowskiego jest cykl powiązanych tematycznie 5 artykułów dotyczących badania nowych markerów zaawansowania oraz rokowania u pacjentów z rakiem jelita grubego (RJG). Przedstawione dane zbiorcze dotyczące 5 artykułów, będących podstawą habilitacji:**

- **Sumaryczny Impact Factor powyższych prac wynosi: 25,879.**
- **Sumaryczna punktacja MEiN powyższych prac wynosi: 720 pkt**
- **Pierwszy autor powiązanych tematycznie artykułów naukowych: 5 prac.**

Prace powstały w wyniku współpracy specjalistów z zakresu patomorfologii, biologii molekularnej, gastroenterologii. Ogromny wpływ na wysoki poziom merytoryczny przedstawionych artykułów oraz dorobku dr n. med. Adama R. Markowskiego miała nawiązana współpraca interdyscyplinarna z Zakładem Patomorfologii Ogólnej UMB, Zakładem Higieny, Epidemiologii i Zaburzeń Metabolicznych UMB oraz Zakładem Biologii Medycznej UMB. Niewątpliwie duże znaczenie miała także współpraca z ośrodkami zagranicznymi, w tym udział w złożonym projekcie zrealizowanym pod kierownictwem naukowców z Center for Healthy Aging Uniwersytetu w Kopenhadze, we współpracy z kilkoma europejskimi ośrodkami uniwersyteckimi w Danii, Włoszech i Holandii.

Autor podkreśla, że aby poprawić wyniki leczenia pacjentów z rakiem jelita grubego, potrzebujemy nowych wiarygodnych markerów jego progresji i lepszych analiz stratyfikacyjnych. Istnieje potrzeba poszukiwania dodatkowych biomarkerów o znaczeniu prognostycznym, które pomogą precyzyjnie wyselekcjonować pacjentów z szybką progresją nowotworu i wysokim ryzykiem zgonu. Analizowane markery, to wskaźniki tkankowe i osoczowe: sfingolipidy, katepsyny, E-katheryny pączkowanie guza, naciek guza przez neutrofile i limfocyty, obecność grudek chłonnych. **Sfingolipidy** mogłyby stać się jednym z nowych biomarkerów prognostycznych. Akumulacja sfingolipidów odpowiada za prawie 90% zmian w linii komórkowej ludzkiego RJG, co sugeruje, że są one zaangażowane w rozwój i progresję raka. **Katepsyny** z kolei są proinwazyjnymi enzymami, które poprzez degradację białek macierzy zewnątrzkomórkowej przebudowują mikrośrodowisko guza i przyczyniają się do jego wzrostu, inwazji i przerzutów. Katepsyna-D (CatD) jest główną proteazą lizosomalną, a jej wysoki poziom wykryto także w RJG. Wykazano, że sfingolipidy działają jako aktywatory i inhibitory katepsyny-D, przy czym ceramido-1-fosforan i sfingozyno-1-fosforan są w stanie aktywować jej działanie, a sfingozyna i krótkołańcuchowe ceramidy hamują jej aktywność.

**Należy podkreślić, że wszystkie pięć prac zostało opublikowanych w renomowanych anglojęzycznych czasopismach naukowych i dotyczy istotnego problemu klinicznego gastroenterologii onkologicznej.**

Poniżej przedstawiam artykuły będące podstawą habilitacji doktora n. med. Adama R. Markowskiego

1/ **Markowski AR**, Błachnio-Zabielska AU, Pogodzińska K, Markowska AJ, Zabielski P. **Diverse Sphingolipid Profiles in Rectal and Colon Cancer. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24 (13), 10867. Praca oryginalna. Impact Factor: 5,6. Punktacja MEiN: 140.**

Celem pracy było porównanie profilu sfingolipidów w raku odbytnicy i okrężnicy. Stwierdzono po raz pierwszy, różnice w puli sfingolipidów w tych dwóch różnych lokalizacjach. W raku odbytnicy występuje znacznie niższa zawartość sfinganiny (SPA) i trzech ceramidów (C16:0-Cer, C22:0-Cer, C24:0-Cer), a stopień tej zmiany jest na tyle duży, że powoduje również zmniejszenie całej puli ceramidowej w porównaniu z rakiem okrężnicy. Po raz pierwszy odnotowano znaczny wzrost S1P/Cer w obu lokalizacjach guza w porównaniu ze zdrową tkanką

2/ **Markowski AR**, Ustymowicz K, Markowska AJ, Romańczyk W, Guzińska- Ustymowicz K. **E-Cadherin Expression Varies Depending on the Location within the Primary Tumor and Is Higher in Colorectal Cancer with Lymphoid Follicles. Cancers 2023, 15, 3260. Praca oryginalna. Impact Factor: 5,2. Punktacja MEiN: 200.**

Ekspresja E-kadheryny wykazywała zmiany w zależności od lokalizacji w obrębie guza i odległości od jego centrum. Lokalizacja cytoplazmatyczna dominowała we froncie inwazyjnym i w miejscach pączkowania, a błonowa była najbardziej powszechna w centrum guza pierwotnego; jest to pierwsza tego rodzaju obserwacja. Zajęcie węzłów chłonnych ujemnie korelowało z ekspresją E-kadheryny w centrum guza i we froncie inwazyjnym, ale dodatnio korelowało z E-kadheryną w regionalnych węzłach chłonnych. Z kolei obecność przerzutów odległych ujemnie korelowała z ekspresją E-kadheryny w miejscach pączkowania. Ekspresja E-kadheryny w regionalnych węzłach chłonnych była niższa we wczesnym RJG niż u pacjentów z zaawansowanym RJG. W badanej populacji ekspresja E-kadheryny w miejscach pączkowania była w pewnym stopniu zależna od płci pacjentów, ponieważ okazała się niższa u mężczyzn; jest to pierwsza obserwacja tego rodzaju. Wydaje się, że niska ekspresja E-kadheryny w centrum guza i we froncie inwazyjnym, może być użytecznym prognostycznym biomarkerem mikroskopowym, niezależnym od klasyfikacji TNM. Wysokie pączkowanie guza, skąpy naciek limfocytów, ubóstwo grudek chłonnych oraz niska ekspresja E-kadheryny, wzajemnie się uzupełniają.

3/ **Markowski AR**, Żbikowski A, Zabielski P, Chlabicz U, Sadowska P, Pogodzińska K, Błachnio-Zabielska AU. **The effect of silencing the genes responsible for the level of sphingosine-1-phosphate on the proliferative activity of colon cancer cells. International Journal of**

**Molecular Sciences, 2023, 24, 7197. Praca oryginalna. Impact Factor: 5,6. Punktacja MEiN: 140.**

Modyfikacja metabolizmu sfingolipidów, poprzez wyciszenie genów kodujących enzymy odpowiedzialne za tworzenie S1P (kinaza sfingozynowa - SPHK1) i degradację S1P (liaza sfingozyno-1-fosforanu - SGPL1), zmienia równowagę S1P/Cer oraz wpływa na proliferację i apoptozę komórek raka jelita grubego. Udowodniono, że podwyższony poziom SPHK1 nasila proliferację komórek raka okrężnicy, a jej nadekspresja znacząco zwiększa wzrost guza. Uzyskane wyniki potwierdziły, że modyfikacja metabolizmu sfingolipidów na poziomie sfingozyno-1-fosforanu i S1P/Cer poprzez wyciszenie SPHK1 lub SGPL1, wpływa na apoptozę komórek RJG. Jednoczesny spadek poziomu S1P i S1P/Cer skutkuje znaczącym wzrostem apoptozy komórek RJG,

4/ **Markowski AR**, Markowska AJ, Ustymowicz W, Pryczynicz A, Guzińska- Ustymowicz K. **Simultaneous analysis of tumor-infiltrating immune cells density, tumor budding status, and presence of lymphoid follicles in CRC tissue. Scientific Reports, 2022:12, 21732. Praca oryginalna. Impact Factor: 4,6. Punktacja MEiN: 140.**

Celem pracy była jednoczesna ocena kilku mikroskopowych cech RJG w celu odkrycia nowych, potencjalnie użytecznych klinicznie, markerów zaawansowania nowotworu. Najwyższą gęstość stwierdzono dla komórek CD8 we fronce inwazyjnym, a najniższą dla komórek CD4 w centrum guza. Stwierdzono dodatkowo pewne różnice w gęstości nacieku limfocytarnego zależnie od stadium raka, m.in. wykazano większą gęstość komórek CD3 i CD4 we fronce inwazyjnym w mniej zaawansowanych nowotworach i niższą gęstość komórek CD8 we fronce inwazyjnym u pacjentów z odległymi przerzutami niż u pacjentów bez przerzutów. Wydaje się, że lokalna odporność może hamować progresję RJG, zwłaszcza we wczesnym stadium, a jej dodatkowa ocena może przyczynić się do optymalizacji klasyfikacji guza i wnikliwej oceny stopnia zaawansowania raka. W RJG o niższym stadium zaawansowania wg TNM zaobserwowano większą gęstość neutrofilów we fronce inwazyjnym. Dodatkowo, spośród komórek odpornościowych naciekających nowotwór, tylko neutrofile korelowały z jednym z parametrów pączkowania; ich naciek w centrum guza był wyższy w przypadku raków z bardziej rozległymi obszarami słabo zróżnicowanych fragmentów guza. Wydaje się, że naciek neutrofilów jest procesem dynamicznym, który ewoluuje w trakcie progresji nowotworu. Obserwacje wnoszą nowe informacje na temat biologii RJG, ponieważ obecnie dostępnych jest niewiele badań dotyczących znaczenia neutrofilów

w mikrośrodowisku RJG, a ich znaczenie prognostyczne jest nadal kontrowersyjne. Trzy markery histopatologiczne oceniane w badaniu, takie jak wysokie pączkowanie guza, skąpy naciek limfocytów i ubóstwo pęcherzyków limfatycznych, wydają się być wiarygodnymi wskaźnikami wyższego stopnia zaawansowania i progresji RJG. Parametry te wzajemnie się uzupełniają, a ich łączna ocena może okazać się bardzo pomocna w prognozowaniu i kwalifikowaniu pacjentów do najlepszego leczenia.

5/ **Markowski AR**, Błachnio-Zabielska AU, Guzińska-Ustymowicz K, Markowska A, Pogodzińska K, Roszczyc K, Zińczuk J, Zabielski P. **The ceramides profile identifies patients with more advanced stages of colorectal cancer. *Biomolecules* 2020, 10, 4, 632. Praca oryginalna. Impact Factor: 4,879. Punktacja MEiN: 100.**

Udowodniono jednocześnie zmieniony profil sfingolipidów w RJG wskutek gromadzenia się kilku z nich, tj. sfingomieliny (Sph), sfingozyno-1-fosforanu (S1P) i sfinganiny (SPA) oraz dwóch ceramidów (C14:0-Cer, C24:0-Cer). Stwierdzono po raz pierwszy, progresywne zmiany poziomu ceramidów w guzie nowotworowym zależnie od stopnia zaawansowania raka; wykazano wyższą zawartość C20:0-Cer i C24:1-Cer w bardziej zaawansowanym RJG (TNM III+IV). Analiza osoczowego profilu ceramidowego u pacjentów z RJG, ujawniła po raz pierwszy, jego progresywne zmiany zależnie od stopnia zaawansowania raka. Określono optymalną wartość punktów odcięcia dla poziomu kilku osoczowych ceramidów, optymalnie dzielących badaną populację na dwie grupy zależnie od stopnia zaawansowania RJG (TNM I+II vs TNM III+IV). Wydaje się, że pomiar stężenia ceramidów w osoczu mógłby być użyteczny w diagnozowaniu stopnia zaawansowania RJG i identyfikacji jego wczesnych postaci jako test przesiewowy. Może być także przydatny do kontrolowania progresji nowotworu lub efektów jego leczenia.

### **Dorobek naukowy dr n. med. Adama R. Markowskiego**

Dr n. med. Adam R. Markowski jest autorem lub współautorem 32 publikacji naukowych, w tym 15 prac oryginalnych, 11 prac poglądowych 6 opisów

przypadków oraz 9 doniesień zjazdowych, w tym 7 ze zjazdów międzynarodowych. Głównym przedmiotem zainteresowań naukowych dr n. med. Adama R. Markowskiego są nowotwory przewodu pokarmowego.

**Łączna punktacja dorobku po uzyskaniu stopnia doktora:**

liczba prac po uzyskaniu stopnia doktora: 33

liczba prac z Impact Factor po uzyskaniu stopnia doktora: 14

liczba prac z z punktacją MNiSW po uzyskaniu stopnia doktora: 29

**Impact Factor: 64,55, • Punktacja MNiSW/MEiN: 1501.**

- **Raport cytowań w bazie Web of Science Core Collection na dzień 22.09.2023.** • Liczba prac cytowanych = 13
  - Liczba cytowań = 179, Ilość cytowań bez autocytowań = 167
  - **Index Hirscha (Index h) = 7**
- **Raport cytowań w bazie Scopus na dzień 22.09.2023.**
  - Liczba prac cytowanych = 17
  - Liczba cytowań = 212, Ilość cytowań bez autocytowań = 165
  - **Index Hirscha (Index h) = 8**

Dr n. med. Adam R. Markowski wielokrotnie recenzował wysoko impaktowane artykuły w zagranicznych czasopismach naukowych.

**Działalność dydaktyczna**

W ramach zatrudnienia w Zakładzie Fizjologii UMB, dr n. med. Adam R. Markowski prowadził zajęcia dydaktyczna dla studentów Wydziału Lekarskiego, Wydziału Stomatologii, Wydziału Ratownictwa Medycznego i Pielęgniarstwa. W latach 2018-2019 prowadził zajęcia praktyczne dla studentów VI roku Wydziału Lekarskiego UMB

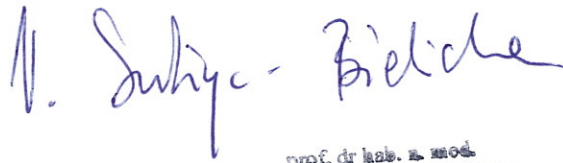
Pełnił funkcję promotora 1 pracy licencjackiej w zakładzie Fizjologii UMB.

Pełnił funkcję kierownika specjalizacji z zakresu chorób wewnętrznych, 2 lekarzy pracujących w szpitalu im. PCK, kształcił lekarzy w zakresie umiejętności wykonywania badań endoskopowych.

W roku akademickim 2004/2005 uzyskał zespołową nagrodę II stopnia Rektora AMB

Podsumowując uważam, że dr n. med. Adam R. Markowski spełnia wymogi postępowania habilitacyjnego zarówno pod względem przedstawionego cyklu pięciu związanych tematycznie artykułów opublikowanych w wysoko impaktowanych czasopismach zagranicznych będących podstawą habilitacji, jak i ze względu na przedstawiony dorobek naukowy oraz osiągnięcia w pracy zawodowej.

Moja recenzja jest pozytywna.



prof. dr hab. n. med.  
Violetta Sulzyc-Bielicka  
specjalista chorób wewnętrznych,  
gastroenterologii i onkologii klinicznej  
4963893