

Wzrost 04.10.22  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
RADA DYSCIPLINY NAUKI MEDYCZNE  
Zakład Przewodniczącego  
M. Podhorska-Okolow  
prof. dr hab. Marzenna Podhorska-Okolow

Ocena

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCIPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpt. dnia	03-10-2022
L. dz. RN-BM/	1575

**dokumentacji habilitacyjnej, tj. osiągnięcia naukowego oraz aktywności naukowej dr n. med. Moniki Pazgan – Simon – nauczyciela akademickiego w Klinice Chorób Zakaźnych i Hepatologii Wydziału Lekarsko – Stomatologicznego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.**

### Informacje podstawowe

Dr n. med. Monika Pazgan – Simon jest absolwentem Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej (obecna nazwa Uczelni to Uniwersytet Medyczny) we Wrocławiu z roku 2003.

W latach 2004 – 2009 odbyła studia doktoranckie w Klinice Chorób Zakaźnych Akademii Medycznej we Wrocławiu zakończone publiczną obroną rozprawy doktorskiej pt.: *Znaczenie zakażenia poliowirusami JCV, BKC u pacjentów zakażonych HIV-1 z zaawansowanym niedoborem odporności* w 2010 r. Stopień naukowy doktora nauk medycznych uzyskała w 2011 r.

Specjalizację w dziedzinie *choroby zakaźne* uzyskała w 2012 r.; dyplom umiejętności hepatologa w 2016 r. Posiada także uprawnienia lekarza - specjalisty w medycynie tropikalnej.

Prace zawodową jako lekarz – stażysta realizowała w Dolnośląskim Centrum Onkologii we Wrocławiu w latach 2003 – 2004. Od 2005 roku kontynuuje swoją pracę zawodową w Katedrze i Klinice Chorób Zakaźnych, Wątroby i Nabytych Niedoborów Immunologicznych początkowo jako młodszy asystent, następnie jako starszy asystent i od 2012 roku jako nauczyciel akademicki.

Brała udział także czynny w szeregu konferencjach lub kongresach w Polsce jak i za granicą. Jest członkiem Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych i przewodniczącą Dolnośląskiego Oddziału PTEi LCh od 2018 r.; Przewodnicząca Komisji Rewizyjnej Zarządu Głównego tego Towarzystwa; należy także do Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego, Europejskiego Towarzystwa do Badań nad Wątrobą, Polskiego Towarzystwa Medycyny Morskiej, Tropikalnej i Podróży.

### Podsumowanie i ocena merytoryczna osiągnięcia naukowego będącego podstawą do nadania stopnia doktora habilitowanego.

Osiągnięcie naukowe wynikające z Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2021 poz. 478 z późn. zm.); wymogi stawiane habilitantom określone są w art. 219 ust. 1 pkt 2 Ustawy, z tytułowane jest: „**Badania nad czynnikami progresji przewlekłych chorób wątroby o zróżnicowanej etiologii i rozwoju pierwotnego raka wątroby**”, obejmuje cykl 6 oryginalnych prac naukowych opublikowanych w recenzowanych czasopiśmie.

W czterech publikacjach jest pierwszym autorem, w dwóch – ostatnim. Sumaryczna liczba punktów IF za ten cykl wynosi 10,863; liczba punktów MNiSW – 222.

Cykl przedstawionych prac naukowych jest spójny tematycznie i obejmuje publikacje, w których przeanalizowano udział różnych czynników biochemicznych w postępie marskości wątroby i przemianie nowotworowej do raka wątrobowokomórkowego. Celem badań jest natomiast określenie aktualnych wyznaczników postępu włóknienia w wątrobie oraz ewentualnego procesu nowotworowego i ich znaczenia w praktyce klinicznej.

Rak wątrobowokomórkowy (ang. Hepatocellular carcinoma, HCC) zgodnie z danymi opublikowanymi w 2021 roku jest siódmym co do częstości występowania i drugą w kolejności przyczyną zejść śmiertelnych wśród chorych nowotworowych.

Rozprzestrzenienie zachorowań na HCC jest geograficznie zróżnicowane ale z uwagi na fakt etiologicznej zależności głównie od przewlekłego zakażenia wirusami zapalenia wątroby typu B lub typu C, najczęściej rejestrowany jest wśród mieszkańców Azji i Afryki. W ostatnich latach liczba zachorowań na HCC w krajach o wyższych standardach ekonomicznych zmniejsza się; uboższe regiony świata pozostają natomiast tymi, w których narasta liczba chorych z rozpoznaniem raka wątrobowokomórkowym. Najważniejszą cechą raka wątrobowokomórkowego (HCC) jest udokumentowany fakt, że dotyczy głównie chorych z marskością wątroby często związaną przyczynowo z zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) czy typu C (HCV) względnie z zaburzeniami metabolicznymi (MAFLD). Zarówno czynniki sprawcze przewlekłej choroby wątroby, przemiana do marskości wątroby czy rozwój HCC znacząco utrudniają zarówno diagnostykę jak i leczenie chorych głównie z uwagi na wieloletni bez- lub skąpoobjawowy okres rozwoju terminalnej fazy schorzenia.

Wiadomym jest także, że patomechanizm hepatokarcynogenezy jest wypadkową szeregu czynników jak genetycznych, immunologicznych, zależnych od wirusa/ów, środowiskowych i wreszcie od cech osobniczych chorego. Poznane, zależne od chorego, czynniki to płeć męska, wiek powyżej 50 roku życia, zaawansowane włóknienie czy dokonana marskość wątroby, zakażenia wirusami hepatotropowymi lub wirusem nabytego niedoboru odporności (HIV). Czynniki środowiskowe to alkohol, palenie papierosów i ekspozycja na aflatoksyny.

Z epidemiologicznych analiz wynika, że obecnie rak wątrobowokomórkowy jest pierwszą przyczyną zejścia śmiertelnego wśród chorych z marskością wątroby. W przeszłości, przyczyną zgonu były powikłania marskości jak encefalopatia wątrobowa, krwawienie z przewodu pokarmowego, spontaniczne bakteryjne zapalenie otrzewnej czy zespół wątrobowo – nerkowy. Wczesne rozpoznanie wymienionych komplikacji i ich odpowiednie leczenie zdecydowanie wydłużyło czas przeżycia pacjentów z marskością wątroby; z drugiej strony – wpłynęło na wzrost liczby zachorowań na HCC.

Rozpoznanie tego nowotworu złośliwego wątroby nadal nie jest łatwe; stąd też mogą wynikać opóźnienia w podjętej terapii niekorzystnie pogarszając szanse przeżycia chorego.

Habilitantka, podejmując problem poprawy diagnostyki postępu marskości wątroby i rozwoju raka wątrobowokomórkowego postawiła przed sobą ambitne zadania mogące istotnie wpłynąć na lepsze szanse prognozy i terapii chorych z HCC. Należy tylko pogratulować takich projektów.



W pierwszej pracy autorów **Pazgan – Simon M.**, Serafińska S., Janocha – Litwin J. i wsp.: zatytułowanej „*Diagnostic Challenges in Primary Hepatocellular Carcinoma: Case report and review of literature* „, *Case Report in Oncological Medicine*, 2015 art. 878763, s. 1-5 przedstawiła istotne problemy diagnostyczne dotyczące rozpoznania HCC u chorych z marskością wątroby. Rekomendowane przez międzynarodowe gremia zasady diagnostyki HCC zawodzą niestety w określonych przypadkach. Takie stanowisko stanowi asumpt do podejmowania kolejnych wyzwań dotyczących poprawy rozpoznawalności tego nowotworu złośliwego wątroby.

Ze względu na stale wzrastającą liczbę doniesień o udziale zaawansowanych produktów utleniania białek (AOPPs) w patogenezie wielu chorób, tym w patomechanizmie chorób wątroby, a także rozwijających się zaburzeń biochemicznych i powikłań klinicznych podjęła badania nad ich udziałem w progresji choroby wątroby do marskości u chorych zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C. Przeprowadzone badania zbilansowała w pracy autorów Zuwała – Jagiełło J., Murawska – Ciałowicz E., **Pazgan – Simon M.** pt.: *Increased Circulating Advanced Oxidation Protein Products and High-Sensitive Troponin T in Cirrhotic Patients with Chronic Hepatitis C: A Preliminary Report*. *BioMed Res.Int.* 2015, vol. 2015 art. 786570 ( 8 s. ) wykazując, że stężenie osoczowej troponiny i AOPPs wydają się być wskaźnikami pozwalającymi oszacować ryzyko postępującego włóknienia wątroby.

Poszerzając zakres badań dotyczących wskaźników progresji choroby wątroby dokonała analizy stężeń endokanu (ang. endothelial cell-specific molecule-1), białka produkowanego przez aktywowane komórki śródbłonka we wczesnej fazie zapalenia immunologicznego. Efektem tych badań jest kolejna publikacja autorów Zuwała-Jagiełło J., Simon K., Kukła M., Murawska – Ciałowicz E., Górka – Dynysiewicz J., Grzebyk E., **Pazgan – Simon M.** pt.: *Increased Circulating Endocan in Patients with Cirrhosis: Relation to Bacterial Infection and Severity of Disease*. Stwierdzono najwyższe stężenia endokanu we krwi obwodowej chorych z marskością wątroby w fazie niewydolności narządowej powikłanej zakażeniem bakteryjnym. To cenne opracowanie, wnosi bowiem nową możliwość wczesnego oznaczenia niewydolności wątroby powikłanej infekcją bakteryjną.

W kolejnej publikacji pogładowej autorów **Pazgan – Simon M.**, Simon K., Jarowicz E. i wsp. pt.: *Hepatitis B treatment in hepatocellular carcinoma patients prolongs survival and reduce the risk of cancer recurrence*. *Clin. Experimental Hepatol.*, 2018, 4, 3, 210 – 216 zbilansowano aktualną wiedzę dotyczącą patomechanizmu rozwoju raka wątrobowokomórkowego u chorych zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B uzasadniając celowość leczenia przeciwwirusowego ograniczającego replikację HBV w fazie choroby nowotworowej wątroby.

Kontynuując badania z zakresu patomechanizmów postępu choroby wątroby do marskości i ewentualnie raka wątrobowokomórkowego zwróciła uwagę na niezwykle istotny problem jakim jest otyłość ze wszystkimi konsekwencjami klinicznymi. Swoje badania dotyczące wybranych markerów metabolicznych u chorych z marskością wątroby i/lub z HCC oraz z cukrzycą i innymi cechami zespołu metabolicznego zbilansowała w dwóch publikacjach. Jedną z nich jest praca autorów **Pazgan-Simon**

M., Zuwała-Jagiello J., Menzyk T. i wsp. pt.: *Serum Betatrophin and Irisin Level in hepatocellular Carcinoma. J. Physiol. Pharmacol.*, 2020, 70,1,113 – 123 wykazując, że stężenie betatropiny narasta w marskości wątroby i nie wykazuje zależności od współistniejącego procesu nowotworowego. Surowiczy poziom iryzyny jest obniżony u chorych z HCC.

Kolejna publikacja z tego fragmentu badań autorów **Pazgan-Simon M.**, Kukła M., Zuwała – Jagiello J. i wsp. pt.: *Serum visfatin and vaspin levels in hepatocellular carcinoma (HCC). Plus One*, 2020, 15, 1, 1-13 zawiera wyjątkowo interesujące informacje dotyczące zaburzeń stężeń obu badanych adipokin u chorych z marskością wątroby i rakiem wątrobowokomórkowym etiologicznie powiązany z zakażeniem wirusowym lub bez udziału czynnika zakaźnego w rozwoju nowotworu złośliwego wątroby.

Podsumowując, cykl omówionych sześciu oryginalnych prac naukowych stanowi zwartą całość; kolejność zaplanowanych badań, to staranne i logiczne przemyślenia, które opublikowane w regularnych i niewielkich odstępach czasu dowodzą konsekwencji badawczej Habilitantki. Tematyka poszczególnych opracowań związana jest z niezwykle ważnym problemem, tj. prognozowaniem zagrożenia rozwoju raka wątrobowokomórkowego u chorych z zaawansowaną marskością wątroby. Poszczególne etapy podjętych badań i ich konsekwentna realizacja dowodzą wyobraźni klinicznej Habilitantki, która analizuje zarówno produkt pobudzenia komórek śródbłonna względnie zaawansowane produkty utleniania białek jak i wybrane adipokiny u chorych z rakiem wątrobowokomórkowym.

Niewątpliwie dr Pazgan-Simon udowodniła umiejętność wyboru interesującego problemu badawczego, wykazała się także zdolnością i konsekwencją planowania badań oraz ich staranną realizacją.

#### Ocena merytoryczna pozostałego dorobku naukowego

Poza osiągnięciem naukowym będącym podstawą do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego, dr Monika Pazgan-Simon jest autorem i współautorem 38 oryginalnych prac naukowych spośród których 28 zostało opublikowanych w czasopismach Listy Filadelfijskiej; ponadto jest współautorką 20 artykułów poglądowych; 11 opisów przypadków i 29 rozdziałów w monografiach.

Sumaryczna wartość Impact Factor ( IF ) artykułów pełnotekstowych opublikowanych przez Kandydatkę wynosi 77,355 ( bez cyklu habilitacyjnego 66,492 ); punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego – 2033 ( bez cyklu – 1811 ). Liczba cytowań według bazy Web of Science - 220; indeks Hirscha według bazy Web of Science – 8.

Pozostały dorobek naukowy dr Pazgan – Simon jest interesujący i dotyczy wybranych zagadnień hepatologicznych powiązanych z przewlekłym zakażeniem wirusami pierwotnie hepatotropowymi HBV lub HCV. Skuteczna terapia przewlekłych wirusowych zapaleń wątroby B lub C



znajduje liczne potwierdzenia w publikacjach Habilitantki. Nieinwazyjne metody ceny „sztywności wątroby „były także przedmiotem analiz w dorobku dr Pazgan – Simon. Kilka publikacji poświęconych jest także epidemiologii i wybranym zagadnieniom klinicznym zakażenia HIV.

Niewątpliwie patomechanizm oraz klinika i terapia raka wątrobowokomórkowego jako zagadnienia badawcze zajmują szczególne miejsce w dorobku Habilitantki. Poza artykułami będącymi podstawą do nadania stopnia doktora habilitowanego, dr Pazgan – Simon jest także współautorką licznych opublikowanych badań z tego zakresu.

Obok wymienionych powyżej oryginalnych projektów poznawczych brała udział w realizacji szeregu zagadnień naukowych, których celem była, między innymi, ocena skuteczności leczenia przewlekłych wirusowych zapaleń wątroby z zastosowaniem najnowszych preparatów p/wirusowych (DAAs) ale także liczne opisy przypadków.

Dr Pazgan-Simon brała udział w realizacji szeregu projektów naukowych przy współpracy z Ośrodkami naukowymi Polski i innych krajów.

Podejmowanie przez Habilitantkę zagadnień naukowych tych będących problemem zdrowia publicznego i tych stanowiących mniejsze zagrożenie dla społeczeństwa potwierdzają Jej szeroki wachlarz zainteresowań, umiejętność wyboru nowoczesnych, ważnych problemów, konsekwencje badawczą i umiejętność bilansowania wyników, które powinny być wykorzystywane w profilaktyce zakaźnych zagrożeń.

#### Ocena działalności dydaktycznej i organizacyjnej oraz informacja o współpracy międzynarodowej

Dr Pazgan-Simon przekazuje swoją wiedzę i doświadczenie zawodowe studentom Wydziału Stomatologii i Dietetyki Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu ( zajęcia prowadzi w języku polskim i angielskim ). Jest także wykładowcą na kursach doszkalających prowadząc zajęcia w zakresie chorób wątroby dla lekarzy.

Jest współautorką 52 streszczeń i komunikatów kongresowych lub zjazdowych w kraju i za granicą, których większość zaprezentowała ustnie. Uczestniczyła w dwóch międzynarodowych projektach badawczych ( Prof. Harry Janssen Department o Gastroenterology, Hepatology w Toronto, Kanada; Prof. Tomasz Michalak, Molecular Virology and Hepatology Research Group, Memorial University, Kanada – współpraca zakończona ).

Obecnie nadzoruje przebieg specjalizacji w dziedzinie choroby zakaźne jednego lekarza.

Jest także autorem lub współautorem 9 rozdziałów w praktycznych opracowaniach monograficznych.

Oceniała publikacje w czasopismach polskich i międzynarodowych.

### Podsumowanie i wniosek końcowy

Dorobek naukowy dr n. med. Moniki Pazgan – Simon jest dorobkiem wartościowo poznawczym i zdywersyfikowanym na konsekwencje kliniczne przewlekłych, aktywnych zakażeń wirusami zapalenia wątroby typu B ( HBV ) lub C ( HCV ) ze szczególnym wyróżnieniem raka wątrobowokomórkowego rozwijającego się u chorych z pozapalną marskością wątroby. W swoich badaniach podejmowała zagadnienia patogenezy progresji choroby wątroby i ewentualnej przemiany nowotworowej oraz diagnostyki, tak trudnej w ocenie stanu zdrowia chorego z marskością wątroby.

Pragnę także podkreślić, że przedstawiony dorobek naukowy świadczy o głębokiej wiedzy Kandydatki, umiejętności wyboru najważniejszych problemów poznawczych w problemach hepatologii zakaźnej i konsekwencji pozwalającej na realizację zamierzeń poznawczych. Dająca się łatwo odczytać rzetelność w przygotowaniu i prowadzeniu pracy badawczej i dydaktycznej, solidność oraz niezłe przygotowanie dokumentacji świadczą o odpowiednim przygotowaniu Kandydatki na samodzielny pracownika nauki.

Na podstawie przeprowadzonej analizy stwierdzam, że dorobek naukowy dr Moniki Pazgan – Simon spełnia wymogi zawarte w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce ( Dz. U. z 2021 r. poz.478 z późn. zm. ) o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz ujmuje wymogi stawiane habilitantom w art. 219 ust.1 pkt. 2 Ustawy. W związku z powyższym wnoszę o nadanie Kandydatowi dr Monice Pazgan – Simon stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk medycznych w dyscyplinie medycyna.



Prof. dr hab. n. med. Anna Boroń - Kaczmarska