

Wpłynęła 21.05.2019
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
WYDZIAŁ LEKARSKI
Przedkatedra Nauk Ochrony
prof. dr hab. Marzenna Poultorska-Okciw

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu DZIEKANAT WYDZIAŁU LEKARSKIEGO	
wpl. dnia	21-05-2019
L.dz. DL/ Znak sprawy DL.	1562/19

Poznań, dnia 16.05.2019r.

Recenzja
osiągnięcia naukowego i dorobku naukowego
w postępowaniu w sprawie nadania stopnia naukowego
doktora habilitowanego dr Marty Kicia
w dziedzinie nauk medycznych w dyscyplinie biologia medyczna

Dr Marta Kicia ukończyła w 2005 roku studia na Wydziale Biotechnologii Uniwersytetu Wrocławskiego, uzyskując tytuł zawodowy magistra biotechnologii ze specjalnością biologia molekularna. W latach 2005-2011 odbywała studia doktoranckie na Wydziale Biotechnologii Uniwersytetu Wrocławskiego. Dr Marta Kicia uzyskała w dniu 17.10.2011 roku na Uniwersytecie Wrocławskim stopień doktora nauk biologicznych w zakresie biotechnologii na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „Strategia odwrotnej genetyki w badaniach funkcji mitochondrialnych proteaz typu AAA u *Arabidopsis thaliana*” (promotor: prof. dr hab. Hanna Jańska). Kandydatka od 2009 roku związana jest z Katedrą i Zakładem Biologii i Parazytologii Lekarskiej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, początkowo jako asystent a od 2014 roku – adiunkt. Jednocześnie od 2013 roku jest kierownikiem Pracowni Biologii Molekularnej w Katedrze i Zakładzie Biologii i Parazytologii Lekarskiej.

Efektom pracy badawczej dr Marty Kicia jest współautorstwo 18 publikacji oryginalnych (z wyłączeniem publikacji osiągnięcia naukowego), posiadających IF, a ponadto 5 opisów przypadków i 2 prace poglądowe. Sumaryczny IF dorobku naukowego wraz z publikacjami osiągnięcia naukowego i publikacjami poglądowymi wynosi $IF=70,853$, liczba punktów MNiSW=624 (h-indeks=7).

Aktywność naukowa dr Marty Kicia wyraża się udziałem w krótkoterminowych szkoleniach zagranicznych, współpracą naukową z Instytutem Parazytologii Akademii Nauk Czeskiej Republiki, a także z laboratoriami parazytologicznymi w Lizbonie – Portugalia oraz Santiago – Chile. Ponadto dr Marta Kicia była kierownikiem projektu badawczego Sonata NCN numer DEC-2012/05/D/NZ6/00615; jest promotorem pomocniczym 2 prac doktorskich.

Tematyka naukowa dr Marty Kicia koncentruje się na badaniach parazytologicznych, a w szczególności – występowaniu oportunistycznych inwazji pasożytniczych w niedoborach odpornościowych u ludzi. Odkrycie ludzkiego wirusa upośledzenia odporności – HIV i obserwacje chorych na AIDS, umożliwiły poznanie dominującego znaczenia klinicznego patogenów oportunistycznych. W tym kontekście należy podkreślić, że oportunistyczne zarażenia pasożytnicze, choć są wszechobecne, nadal należą do mniej znanych, a ich diagnostyka nie jest rutynowo stosowana. W związku z tym prezentacja parazytoz oportunistycznych jest szczególnie istotna, stąd również konieczność gruntownej oceny prezentowanych badań.

Zgodnie z obowiązującą ustawą o stopniach naukowych i tytule naukowym, dr Marta Kicia przedstawiła osiągnięcie naukowe pt. „Charakterystyka pozajelitowych zarażeń mikrosporydiami u pacjentów z immunosupresją indukowaną farmakologicznie i pacjentów z przewlekłym stanem zapalnym”, obejmujące zestaw czterech publikacji o łącznym $IF=21,604$ oraz liczbie

punktów MNiSW=145,00 W skład w/w zestawu wchodzi następujące publikacje:

1. Kicia M, Wesolowska M, Jakuszko K, Kopacz Ż, Sak B, Květonowa D, Krajewska M, Kwáč M. Concurrent infection of the urinary tract with *Encephalitozoon cuniculi* and *Enterocytozoon bieneusi* in a renal transplant recipient. J Clin Microbiol. 2014; 52(5): 1780-2. doi: 10.1128/JCM.03328-13.
(IF=3,993; MNiSW=35,00)
2. Kicia M, Wesolowska M, Kopacz Ż, Jakuszko K, Sak B, Krajewska M, Kwáč M. Prevalence and molecular characteristics of urinary and intestinal microsporidia infections in renal transplant recipients. Clin Microbiol Infect. 2016; 22(5): 462.e5-9.
(IF=5,292; MNiSW=40,00)
3. Kicia M, Szydłowicz M, Cebulski K, Jakuszko K, Piesiak P, Kowal A, Sak B, Krajewska M, Hendrich AB, Kwáč M, Kopacz Ż. Symptomatic respiratory *Encephalitozoon cuniculi* infection in renal transplant recipients. Int J Infect Dis. 2018; doi: 10.1016/j.ijid.2018.10.016.
(IF=3,202; MNiSW=25,00)
4. Kicia M, Wesolowska M, Kopacz Ż, Kwáč M, Sak B, Sokulska M, Cebulska K, Hendrich AB, Pozowski A. Disseminated infection of *Encephalitozoon cuniculi* associated with osteolysis of hip periprosthetic tissue. Clin Infect Dis. 2018; 67(8): 1228-34.
(IF= 9,117; MNiSW=45,00)

Praca P-1 stanowi opis przypadku; omawia dorosłego pacjenta, HIV-seronegatywnego, biorcę przeszczepu nerki, otrzymującego leki

immunosupresyjne (w tym, początkowo – MMF, a następnie – MPS), który po ośmiu latach od przeszczepu był hospitalizowany w Klinice Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej UM we Wrocławiu z powodu ostrych objawów chorobowych: gorączki, biegunki, nudności oraz zmniejszonego wydalania moczu. Na podstawie badań osadu moczu – mikroskopowych (techniką fluorescencyjną bezpośrednią – Uvitex 2B i zmodyfikowaną trójchromową metodą barwienia – MTS), a także – molekularnych (PCR z sekwencjonowaniem uzyskanych produktów), ustalono rozpoznanie mikrosporydiozy identyfikując jednocześnie DNA gatunków mikrosporydiów: *Encephalitozoon cuniculi* i *Enterocytozoon bieneusi*. Mikrosporydioza stanowi poważną oportunistyczną inwazję pasożytniczą, może stanowić zagrożenie życia, coraz częściej stwierdzaną u pacjentów z AIDS, a także w innych niedoborach odpornościowych, w tym u biorców przeszczepów i osób leczonych immunosupresyjnie. Jednak wywoływane przez powyższe patogeny stany chorobowe u człowieka nie są dostatecznie poznane, a diagnostyka laboratoryjna mikrosporydiozy u osób z zaburzoną odpornością nie jest stosowana rutynowo. Dlatego, prezentacja takich pacjentów wnosi istotną wartość poznawczą i ważną dla praktyki medycznej. Szkoda zatem, że rozpoznanie mikrosporydiozy w omawianym przypadku nie zostało dobrze zanalizowane w kontekście przeprowadzonych badań laboratoryjnych. Zastosowane testy mikroskopowe (Uvitex 2B i MTS), mimo ich wysokiej czułości i swoistości, także mogą uwidaczniać nie tylko struktury mikrosporydiów. W próbkach kału opisywanego pacjenta, przecież wykrywano inny oportunistyczny patogen – *Candida albicans*, przy czym klinicznie dominowały objawy gastroenterologiczne. Jednocześnie, nie wykluczono obecności drożdżaków w moczu, co stanowi element krytyczny dla wysuniętego rozpoznania. Diagnostyka powinna być zatem uwiarygodniona nie tylko zastosowanym w pracy nie będącym komercyjnie standaryzowanym, testem

PCR, ale przede wszystkim swoistym badaniem serologicznym i/lub hodowlą w linii komórkowej.

W pracy P-2 przeprowadzono badania występowania mikrosporydiów w próbkach moczu i kału, pochodzących od 86 dorosłych osób po przeszczepie nerki w przedziale czasu 10 dni do 15 lat. W wykrywaniu patogenów stosowano bezpośrednią technikę mikroskopową oraz molekularną (PCR i genotypowanie). Mikrosporydialny DNA stwierdzono u 25,5 % badanych pacjentów, przy czym tylko u 59% z nich uwidoczniło obecność mikrosporydiów metodą mikroskopową. Szkoda zatem, że rozpoznanie nie zostało potwierdzone również innym testem. Częściej wykrywano mikrosporydia w moczu (86%), aniżeli w kale (45,5%), natomiast w obu materiałach diagnostycznych – u 32% pacjentów. Dominującym zidentyfikowanym patogenem był *Encephalitozoon cuniculi* (59%), następnym - *Enterocytozoon bieneusi* (23%), przy czym obydwa wymienione gatunki stwierdzono tylko w moczu (16%). Praca wskazuje na wysokie ryzyko mikrosporydiozy w związku z przeszczepem nerki, chociaż bardzo szeroki przedział czasowy (10 dni do 15 lat) po przeszczepie może nasuwać wątpliwości interpretacyjne. Ponadto jednoczesne przeprowadzenie badań porównawczych u osób zdrowych umożliwiłoby uzyskanie danych ogólniejszych odnośnie stanu zagrożenia mikrosporydiozą.

W pracy P-3 zanalizowano porównawczo występowanie mikrosporydiów w płwocinie od 72 dorosłych po przeszczepie nerki (w przedziale czasowym 5 dni do 19 lat) oraz w próbkach popłuczyn oskrzelowych pochodzących od 105 dorosłych pacjentów z różnymi chorobami układu oddechowego hospitalizowanych w Klinice Pulmonologii i Nowotworów Płuc UM we Wrocławiu. Mikrosporydialny DNA wykryto w płwocinie 8,3% (6/72) biorców przeszczepu nerki, z kolei w próbkach popłuczyn oskrzelowych u 1,9% (2/105) osób z chorobami układu oddechowego. We wszystkich przypadkach biorców przeszczepu nerki zidentyfikowano *Encephalitozoon cuniculi*, podczas gdy u dwóch pacjentów z chorobami układu oddechowego wykryto – u jednego z nich

również *Encephalitozoon cuniculi*, a u drugiego - *Enterocytozoon bieneusi*. W pracy wskazuje się na istotny statystycznie związek *Encephalitozoon cuniculi* i zaburzeniami układu oddechowego występującymi u 5 biorców przeszczepu nerki. Przedstawiona praca nasuwa poważne wątpliwości metodyczne i merytoryczne. Przeprowadzenie analizy porównawczej uzyskanych wyników w dwóch różnych materiałach biologicznych i dwóch generalnie różnych grupach pacjentów budzi zdumienie recenzenta. Kontrowersyjne pod względem naukowym jest odrębne publikowanie badań płwociny w kierunku obecności mikrosporydiów u biorców przeszczepu nerki, chociaż we wcześniejszej publikacji analizowano w moczu i kale (P-2). Patologię układu oddechowego w grupie biorców przeszczepu nerki stwierdzono jedynie u 5 pacjentów, a ponadto u 1 z nich wykryto koinfekcję *Pneumocystis jirovecii*, dlatego uzyskane wyniki w kontekście związku z zakażeniem *Encephalitozoon cuniculi* trudno interpretować pod względem statystycznym. Z kolei, stwierdzenie mikrosporydiów jedynie u 2 osób z chorobami układu oddechowego może jedynie wskazywać, że badani pacjenci nie stanowią grupy podwyższonego ryzyka dla mikrosporydiozy, co nie wnosi nowych danych.

Praca P-4 prezentuje badania porównawcze występowania mikrosporydiozy w dwóch grupach dorosłych pacjentów leczonych w Poradni Zamiejscowej Chirurgii Urazowo-Ortopedycznej Wojewódzkiego Szpitala we Wrocławiu. Grupę 1 stanowiło 23 chorych po całkowitej artroplastyce rewizyjnej stawu biodrowego z powodu obluzowywania się endoprotezy w następstwie okołoprotezowych zmian osteolitycznych (grupa RHA), natomiast grupa 2 obejmowała 30 osób po całkowitej artroplastyce pierwotnej stawu biodrowego (grupa THA, stanowiąca grupę kontrolną). W grupie 1 u 39% (9/23) pacjentów w pobranych fragmentach tkanki okołoprotezowej zidentyfikowano metodą PCR *Encephalitozoon cuniculi*, natomiast patogen stwierdzono tylko u 1/30 (3,3%) pacjenta. Jednocześnie u 55,5% (5/9) chorych grupy 1 potwierdzono obecność tego patogenu w moczu. W pracy sugeruje się, że

wykrywane w tkance okołoprotezowej mikrosporydia mogą indukować odpowiedź zapalną i w następstwie osteolizę oraz mikrosporydiozę rozsianą. Jednak, patogen ten wykryto tylko u 39% osób z grupy RHA, co więcej w badanych przypadkach nie stwierdzono wykładników laboratoryjnych odpowiedzi zapalnej. Ponadto, nie u wszystkich pacjentów grupy 1 wykrywano mikrosporydia w moczu, tylko u 55,5% z nich zidentyfikowano *Encephalitozoon cuniculi*. Dlatego przedstawiona w pracy sugestia wydaje się mało prawdopodobna w kontekście uzyskanych wyników.

W wyniku szczegółowo przeprowadzonej analizy stwierdzam, że dr Marta Kicia rozwija żywą działalność zawodową, posiada interesujący, a także oryginalny dorobek naukowy. Jednak przedstawiony zestaw 4 klinicznych prac, został wykonany przez 8-11 autorów, którzy przeprowadzili kompleksową diagnostykę, opisy kliniczne, zapewnili opiekę medyczną i leczenie. Badania w kierunku obecności mikrosporydiów w próbkach biologicznych wykonała dr Marta Kicia we współpracy z Instytutem Parazytologii Akademii Nauk Czeskiej Republiki. Biorąc pod uwagę powyższe, a przede wszystkim ułomności diagnostyczne i interpretacyjne, trudno uznać zestaw tych 4 klinicznych prac za osiągnięcie naukowe dr Marty Kicia.



Prof. dr hab. Andrzej Szkaradkiewicz

**em. Kierownik Katedry i Zakładu
Mikrobiologii Lekarskiej UM
w Poznaniu**