UNIWERSYTECKIE CENTRUM ONKOLOGII
Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku

Prof. dr. hab. n. med. Paweł Knapp
Specjalista Ginekologii Onkologicznej
Specjalista Położnictwa i Ginekologii
Kierownik
Uniwersyteckiego Centrum Onkologii
Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Ocena dorobku naukowego, działalności dydaktycznej oraz organizacyjnej osiągnięć dr n. med. Tomasza Waśniewskiego z Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie, w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Przebieg edukacji i pracy zawodowej

Dr n. med. Tomasz Waśniewski ukończył w 1994 roku Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Gdańsku. Staż podyplomowy rozpoczął w 1994 roku w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym w Olsztynie. W latach 1995-2015 pracował jako młodszy asystent, następnie asystent, i starszy asystent, w Oddziale Klinicznym Ginekologiczno-Położniczym i Ginekologii Onkologicznej Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Olsztynie. W 1998 roku uzyskał I-szy stopnień, a w w 2001 roku II-gi stopień specjalizacji z ginekologii i położnictwa. W 2011 został specjalistą z zakresu ginekologii onkologicznej. W 2015 roku po wygraniu konkursu został Ordynatorem swojego macierzystego Oddziału. W 2007 roku dr n. med. Tomasz Waśniewski został zatrudniony na stanowisku Adiunkta nowopowstałego Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie.

Od początku swojej pracy zawodowej dr n. med. Tomasz Waśniewski interesował się problematyką nowotworów narządu rodnego. Efektem tych zainteresowań była obrona pracy doktorskiej na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Gdańsku 17 maja 2007 roku pt.: „Retrospektywna ocena wybranych czynników prognostycznych u chorych leczonych z powodu raka błony śluzowej trzonu macicy", promotorem której był prof. dr hab. n. med. Janusz Emerich.

Śledząc przebieg edukacji i kariery zawodowej kandydata można zauważyć 3 główne nurty zainteresowań naukowo-badawczych związanych z ginekologią onkologiczną, analgezją okołooperacyjną, oraz zagadnieniami związanymi z medycyną rozrodu.

ul. M. Skłodowskiej-Curie 24a
15-276 Białystok, Polska
Sekretariat: +48 85 831 8024
Tel.: +48 85 831 7755

mail: pawel.knapp@umb.edu.pl
mail: pgo@uskwb.pl

ESGO Certified Centre in Ovarian Cancer Surgery

wpł. 11.04.2023r wersja elektron. 04.04.2023r.

Wydaje się jednak, że najbardziej istotnym tematem w działalności naukowej Habilitanta było poszukiwanie nowych biomarkerów onkologicznych. Fakt ten potwierdza uzyskanie grantu naukowego w ramach STRATEGMED 2015 - wieloośrodkowym badaniu Narodowego Centrum Badań i Rozwoju: Stworzenie referencyjnego modelu Diagnostyki Personalizowanej Guzów Nowotworowych w oparciu o analizę heterogenności guza z wykorzystaniem biomarkerów genomowych, transkryptomu i metabolomu, oraz badań obrazowych PET/MRI, jako narzędzia do wdrażania monitorowania terapii zindywidualizowanej. MOBIT study (Molecular Biomarkers for Individualized Therapy), w którym doktor Waśniewski był pierwszym współwykonawcą i liderem zadania nr 1 pt. „Zorganizowanie unikalnego systemu zbierania i przechowywania materiału biologicznego".

Habilitant swoją bogatą wiedzę teoretyczną skutecznie zastosował w praktyce, będą pionierem w naszym kraju kilku procedur medycznych, wśród których na szczególną uwagę zasługuje krioprezerwacja tkanki jajnika z następczą retransplantacją w procedurach zachowania płodności pacjentek poddanych leczeniu onkologicznemu tzw. oncofertility. Za opracowanie tej procedury dr Waśniewski otrzymał wiele krajowych nagród, w tym Nagrodę Główną Grupy Roboczej na Rzecz Innowacji w Ochronie Zdrowia Polskiej Akademii Nauk „Innowacje dla Zdrowia" w 2014 roku.

Dr n. med. Tomasz Waśniewski stale poszerzał swoje doświadczenie uczestnicząc w licznych kursach i szkoleniach, a także stażach, zarówno w kraju, jak i zagranicą. Fakt ten skutkował nawiązaniem współpracy naukowo-klinicznej z ośrodkami uniwersyteckimi w Holandii, Francji, Włoszech.

Podsumowując ocenę tej części dorobku Kandydata należy podkreślić wyraźną konsekwencję oraz szerokość dokonań w zakresie pracy naukowej. Całość dokonań wskazuje, że dr Tomasz Waśniewski jest świetnym klinicystą z rzetelnym warsztatem naukowym uzyskanym po otrzymaniu stopnia doktora nauk medycznych.

Ocena dorobku naukowego

Oceniany dorobek Kandydata obejmuje publikacje **do roku 2019**. Dorobek naukowy zawierał 35 publikacji o współczynniku oddziaływania (IF) 25,072 pkt. i łącznej nieprzeliczonej (2013-16) punktacji MNiSW 385 pkt. Kandydat opublikował 28 prac oryginalnych, z których 13 posiadało łączny IF – 23,377. Indeks Hirsh'a wg. bazy Scopus wynosił 7, zaś wg. Web of Science - 6.

- *Ocena osiągnięcia naukowego wynikającego z art. 221 ust. 14 z 20.07.2018r.*

Tytuł osiągnięcia naukowego zgłoszonego do postępowania habilitacyjnego:

„Nowe biomarkery molekularne patologicznych zmian błony śluzowej trzonu macicy".

Osiągnięcie zgłaszane do postępowania habilitacyjnego składa się z 4. publikacji o łącznej liczbie (nieprzeliczonych wg nowej klasyfikacji) punktów $MNiSzW_{2016} = 80$, $MNiSzW_{2013\text{-}2016} = 95$, oraz skumulowanym współczynniku oddziaływania IF = 8,621pkt.

Z grupy 4. prezentowanych prac: 3 to oryginalne pełnotekstowe prace naukowe, 1 - praca poglądowa. Powyższe prace powstały po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych.

Wymieniony powyżej cykl prac stanowi syntetyczne zestawienie danych związanych z bardzo aktualnym obecnie tematem poszukiwania nowych markerów raka błony śluzowej trzonu macicy z wykorzystaniem zdobyczy biologii molekularnej.

Rak błony śluzowej trzonu macicy staje się coraz większym wyzwaniem dla współczesnej medycyny. Stały wzrost liczby przypadków odnotowywany na całym świecie, ale także i w Polsce, przy nieznacznie tylko poprawiających się wynikach leczenia, sprawia konieczność poszukiwania nowych czynników prognostycznych dla tego nowotworu. Pomimo faktu, iż większość raków endometrium wykrywanych jest we wczesnych stopniach zaawansowania, wciąż ponad 20% chorych umiera z powodu tego schorzenia. Wydaje się, że poprawę wyników leczenia raka błony śluzowej trzonu macicy możemy osiągnąć przede wszystkim dzięki wykorzystaniu najnowszych zdobyczy biologii molekularnej.

Najlepszym przykładem wytyczania nowych perspektyw w diagnostyce i leczeniu tego nowotworu jest zaproponowana w 2013 roku, opracowana na podstawie analizy genomu raka endometrium w projekcie „The Cancer Genome Atlas" (TCGA), nowa klasyfikacja molekularna tego schorzenia. Wyróżnia ona cztery typy molekularne raka endometrium, które uwzględniają: nowo wykrytą mutacje w zakresie genu POLE, niestabilność mikrosatelitarną, oraz mutacje w zakresie genu p53. Poszczególne typy

różnią się między sobą nie tylko pod względem genomiki, ale mają inną dynamikę przebiegu klinicznego, inne rokowanie, a prawdopodobnie także różne metody leczenia. To wydaje się być aktualnie najlepsza droga do tzw. terapii spersonalizowanych, czyli ustalenia optymalnego dla każdego pacjenta indywidualnego programu diagnostyczno-leczniczego.

Prace będące osiągnięciem habilitacyjnym dr. n. med. Tomasza Waśniewskiego, znakomicie więc odpowiadają na nowe wyzwania onkologii ginekologicznej, poszukiwania nowych biomarkerów molekularnych raka błony śluzowej trzonu macicy.

Pierwsze trzy prace oryginalne z osiągnięcia habilitacyjnego przedstawiają rolę kwasu lizofofatydowego (LPA) w I-szym endometrioidalnym typie (wg Bokhmana) tego nowotworu, oraz innych patologicznych zmianach w endometrium, zbadanych m.in. na torbielach endometrialnych jajników. Praca poglądowa szczegółowo omawia aktualną wiedzę dotyczącą roli szlaku Wnt/β-katenina w molekularnym mechanizmie procesów nowotworowych w błonie śluzowej trzonu macicy.

Kwas lizofosfatydowy (LPA) jest związkiem lipidowym, który odgrywa ważną rolę w organizmie człowieka, umożliwiając jego prawidłowy rozwój i funkcjonowanie. Zewnątrzkomórkowy LPA powstaje głównie z lizofosfolipidów w wyniku działania autotaksyny (AX). LPA aktywuje swoiste receptory sprzężone z białkiem G obecne na powierzchni komórek (LPAR1/EDG2, LPAR2/EDG4, LPAR3/EDG7, LPAR4/P2Y9 oraz LPAR5/GPR92), czego skutkiem jest aktywacja wewnątrzkomórkowych ścieżek sygnałowych i w efekcie wzrost produkcji białek, takich jak VEGF, MMP, uPA, Il-6, Il-8, cyklina D1 i COX2. Wynikiem działania LPA jest wzrost proliferacji, migracji i przeżywalności komórek. W nowotworach złośliwych LPA przyspiesza wzrost guza, neoangiogenezę, odgrywa też rolę w przerzutowaniu. Wytypowanie kwasu lizofosfatydowego jako potencjalnego biomarkera w raku endometrium jest bardzo celnym i innowacyjnym autorskim pomysłem Habilitanta, gdyż nieprawidłową syntezę receptorów, lub enzymu produkującego LPA, stwierdzono w różnych nowotworach złośliwych. Jego stężenia w osoczu pacjentek np. z z rakiem jajnika są znacznie wyższe niż w grupie kontrolnej. Związek ten jest także bardzo interesujący z powodu trwających intensywnych badań związków hamujących efekty działania LPA, które mogą być użyteczne w walce z nowotworami.

Prace oryginalne wchodzące w skład osiągnięcia naukowego dr. n. med. Tomasza Waśniewskiego obejmowały analizę ekspresji czterech typów receptorów dla LPA oraz

enzymów biorących udział w syntezie kwasu (autotaksyna – AX i fosfolipaza A2 – PLA2), w prawidłowej błonie śluzowej macicy, w typie I raka endometrium, oraz endometriozie. W analizie wykazano, iż w przypadku receptorów LPAR1, LPAR2, LPAR4 dla LPA, oraz dwóch głównych enzymów (AX i PLA2) biorących udział w syntezie kwasu, obserwowano ich wyższą ekspresję, zarówno na poziomie mRNA, jak i białka w chorobowo zmienionym endometrium, w porównaniu do tkanki zdrowej. W rakach endometrium wykazano najwyższą ekspresję dla LPAR1 i LPAR2. Udowodniono także, iż ekspresja LPAR1, LPAR2, LPAR4 i PLA2 były bezpośrednio zależne od stopnia zróżnicowania histologicznego nowotworu (*„grading"* FIGO). W pracach wykazano także pozytywną korelację pomiędzy ekspresją receptorów LPA, a wiekiem pacjentek, z ich indeksem masy ciała, czy też występowaniem schorzeń zwiększających ryzyko występowania raka endometrium - cukrzycy czy nadciśnienia tętniczego.

Ze względu na udowodnioną hormonozależność raka błony śluzowej trzonu macicy typu I, w pracach poddano także analizie zależność syntezy i działania LPA od status hormonalnego badanych tkanek. W analizowanym osiągnięciu naukowym Habilitanta określono związek pomiędzy ekspresją dwóch głównych receptorów dla LPA (LPAR2 and LPAR1), jako potencjalnych markerów progresji nowotworu, a odpowiedzialnego za proliferację SRD5A2, jak również antyproliferacyjnego CYP19A1. Zbadano koncentrację LPA, ekspresję jego receptorów i enzymów biorących udział w syntezie kwasu (autotaksyna – AX i fosfolipaza A2 – PLA2), a także korelację z receptorami dla estrogenów i progesteronu w endometriozie występującej u pacjentek z torbielami endometrialnymi jajników. W wynikach prac wykazano, pozytywne korelacje pomiędzy ekspresją LPAR1 i LPAR2 oraz odpowiedzialnej za proliferację SRD5A2 w tkance chorobowo zmienionej, co według Autora sugeruje, iż wewnątrznowotworowa synteza i metabolizm estrogenów mogą być kluczowe w progresji raka endometrium typu I, sugerując jednocześnie udział LPA w etiopatogenzie tego schorzenia. Badania Kandydata potwierdziły także związek ekspresji receptorów LPAR, CYP19A1 i SRD5A2, z głębokością naciekania mięśniówki macicy przez nowotwór, oraz stopniem zróżnicowania histologicznego *(„grading")*.

Badania nad udziałem LPA w endometriozie występującej u pacjentek z torbielami endometrialnymi jajników potwierdziły, że zarówno LPA jak i jego receptory biorą udział w powstaniu tego schorzenia. Badacze stwierdzili, iż torbiele endometrialne jajnika są miejscem syntezy LPA. Dodatkowo, porównując endometriozę z prawidłowym

endometrium, wykazali nadekspresję 3 z 6 badanych LPAR i obu enzymów (AX i PLA2) odpowiedzialnych za syntezę LPA w torbielach endometrialnych. Znaleziono także korelacje między LPAR, ATX i PLA2, a ekspresją receptorów E2 i P4 w endometriozie. Ze względu na wysoką ekspresję białek LPAR2 i LPAR4 w endometrialnych torbielach jajnika oraz dodatnie korelacje obu tych receptorów odpowiednio z PR-B i ERβ, receptory te wydają się Autorom najbardziej obiecującymi predyktorami torbieli endometrialnych, a także głównymi receptorami odpowiedzialnymi za działanie LPA w endometriozie jajnika.

Praca poglądowa osiągnięcia habilitacyjnego bardzo precyzyjnie i z wyraźną dużą biegłością Autora, omawia udział białek szlaku WNT i β-kateniny w procesie angiogenezy i nowotworzenia endometrium. Istnieje coraz więcej dowodów na fakt, iż ścieżka zależna od Wnt ma istotne znaczenie w etiologii nowotworów. Odkrycie białka supresyjnego APC, które jest zaangażowane w proces degradacji β-kateniny, mutacje w białku APC, które w wielu typach nowotworów prowadzą do stabilizacji β-kateniny, mutacje β-kateniny związane z procesem nowotworzenia w wielu typach nowotworów prowadząc do jej stabilizacji, pozwalają kwalifikować to białko jako protoonkogen. Kandydat przeprowadzając analizę dostępnych publikacji dotyczących szlaku Wnt/β-katenina, wskazuje także na możliwości dalszych badań w tym kierunku, zwłaszcza w zakresie wykorzystania leczniczego inhibitorów ścieżki, co jest bardzo interesującą koncepcją dla przyszłych projektów naukowych Habilitanta.

Powyższe fakty świadczą o bardzo dobrym opanowaniu warsztatu naukowego doktora Tomasza Waśniewskiego, oraz świetnym przygotowaniu merytorycznym w omawianych w cyklu publikacji tematach.

Reasumując, osiągnięcie naukowe przedstawione przez dr n. med. Tomasza Waśniewskiego jako podstawa do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego jest jednotematycznym cyklem czterech publikacji, które oceniam pozytywnie. Wszystkie przedstawione artykuły ukazały się w ostatnich latach. Wszystkie prace prezentują oryginalny temat, zamieszczone są w liczących się czasopismach naukowych znajdujących się na Liście Filadelfijskiej, posiadają wskaźnik wpływu, są cytowane. Dobór tematu uważam za niezwykle aktualny i ważny. Prace wykonane są z zastosowaniem nowoczesnego warsztatu naukowego.

- *Ocena pozostałych osiągnięć naukowych*

W pracy naukowej Kandydat jest także współautorem prac dotyczących medycyny rozrodu, ginekologii onkologicznej, analgezji okołooperacyjnej.

W prezentowanym zestawieniu dorobku naukowego, Kandydat przedstawił ciekawe artykuły dotyczące limfadenektomii w ginekologii onkologicznej, interesujące doniesienia dotyczące pooperacyjnej analgezji kontrolowanej przez pacjentki (PCA), modyfikacji znieczulenia przy cięciach cesarskich, roli hormonu antymullerowskiego (AMH) w diagnostyce niepłodności, czy też diagnostyki preimplantacyjnej. Prace dotyczące tych zagadnień zostały opublikowane przez Kandydata w czasopismach zawierających współczynniku oddziaływania i stanowią ciekawe uzupełnienie Jego pracy naukowej po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych.

Dorobek naukowy Kandydata oceniam pozytywnie, zarówno pod względem ilościowym, jak i merytorycznym. Dr Tomasz Waśniewski w swej pracy naukowej podjął istotne tematy z zakresu medycyny. Praca habilitacyjna wnosi nowe, ciekawe informacje do wiedzy o patofizjologii raków błony śluzowej trzonu macicy. Badania te mogą być znakomitym punktem wyjścia do dalszych projektów naukowych. Rozprawa habilitacyjna to oryginalny i ważny wkład do wiedzy w położnictwie i ginekologii.

Ocena działalności dydaktycznej, organizacyjnej i popularyzującej naukę

Wiele działań dr n med. Tomasza Waśniewskiego ma charakter dydaktyczny. Od początku (2007 rok) włączył się bardzo aktywnie w tworzenie struktur nowopowstałego Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie. Jako Adiunkt Katedry Ginekologii i Położnictwa do 2019 roku był promotorem 24 prac licencjackich. Był promotorem pomocniczym przewodu doktorskiego. Pod jego kierownictwem specjalizację z zakresu ginekologii i położnictwa uzyskało czterech lekarzy, zaś dwóch z ginekologii onkologicznej. Od 2013 roku pełni funkcję zastępcy Kierownika Kliniki Ginekologii i Położnictwa UWM, zaś od 2015 roku jest Ordynatorem Oddziału Klinicznego Ginekologiczno-Położniczego i Ginekologii Onkologicznej Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Olsztynie. Przez dwie kadencje (2009 – 2015), pełnił funkcję Przewodniczącego Warmińsko - Mazurskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. Od 2015 roku jest Konsultantem Wojewódzkim w dziedzinie ginekologii onkologicznej dla województwa warmińsko – mazurskiego. Od 2015 roku jest członkiem Państwowej Komisji Egzaminacyjnej w

dziedzinie ginekologii onkologicznej. Te działania wpisują się w pozytywną charakterystykę Kandydata, nie tylko naukowca z dobrze zorganizowanym bogatym warsztatem naukowym, ale także dydaktyka.

Jako zaproszony prelegent uczestniczył w licznych krajowych sympozjach naukowych. Na uwagę zasługują wygłoszone referaty na Kongresach Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego.

Kandydat był jednym z głównych organizatorów w pracach komitetów konferencji naukowych z zakresu ginekologii – Olsztyn 2001 „Endoskopia w ginekologii onkologicznej", Stare Jabłonki 2004 „Rak piersi. Rak jajnika." Zwraca uwagę Jego zaangażowanie w pracę Warmińsko-Mazurskiego Oddziału PTG oraz organizacja kilkudziesięciu zebrań tego towarzystwa.

Jest członkiem czterech towarzystw naukowych – PTGiP, PTGO, PGOG, ESGO.

W swoim środowisku, Dr Tomasz Waśniewski uważana jest za dobrego i doświadczonego nauczyciela i lekarza specjalistę. Cechuje go solidność, odpowiedzialność i bardzo wysoki poziom merytoryczny. Stwierdzam z satysfakcją, że miałem kilkakrotnie okazję usłyszeć słowa uznania o pracy zawodowej Kandydata, a także o umiejętności współpracy z innymi jednostkami naukowymi. W podsumowaniu chciałbym zauważyć, że ocena artykułowana przez środowisko zawodowe, w którym Dr Tomasz Waśniewski pracuje wyraża uznanie o Jego pracy zawodowej, profesjonalizmie i trosce o rozwój macierzystej Kliniki.

Wniosek końcowy

Po zapoznaniu się z dostarczoną mi dokumentacją uważam, że przedstawione osiągnięcie naukowe i całokształt dorobku naukowego, organizacyjnego i dydaktycznego dr. n. med. Tomasza Waśniewskiego w pełni spełniają wymogi ustawowe określone dla osób ubiegających się o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne zgodnie z przepisami prawa (Dz.U. z 2017r. poz. 1789 art. 27 ust. 4. Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach u tytule w zakresie sztuki w związku art. 179 ust. 2 Ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r. poz. 1669).

Wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie dr. n. med. Tomasza Waśniewskiego do dalszych etapów procedury związanej z nadaniem tego stopnia.

Prof. dr hab. n. med. Paweł Knapp

Białystok, 2021.09.22