Łódź, dn. 28.03.2023

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Malinowski

Kierownik Katedry Położnictwa, Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Kierownik Kliniki Ginekologii Operacyjnej, Endoskopowej i Ginekologii Onkologicznej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

Recenzja

dzieła, dorobku naukowego, organizacyjnego i dydaktycznego w postępowaniu habilitacyjnym

Pana dr. n. med. Tomasza Waśniewskiego

Analizy dorobku naukowego, aktywności zawodowej i dydaktycznej dr. n. med. Tomasza Waśniewskiego dokonałem na podstawie dokumentów przesłanych mi przez Gdański Uniwersytet Medyczny, które zostały złożone w Centralnej Komisji ds. Stopni i Tytułów Naukowych w 2019 roku.

Oświadczam, że z Habilitantem nie wiążą mnie żadne wspólne aktywności naukowe.

Dr n. med. Tomasz Waśniewski ukończył Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Gdańsku w 1994 roku. Od początku swojej aktywności zawodowej związany był z Wojewódzkim Szpitalem Specjalistycznym w Olsztynie, przechodząc przez wszystkie stanowiska asystenckie. W 2015 roku, po wygraniu konkursu objął stanowisko Ordynatora Oddziału Klinicznego Ginekologiczno-Położniczego i Ginekologii Onkologicznej tegoż szpitala. W trakcie swej pracy w 1998 roku uzyskał I-szy stopnień, a w 2001 roku II-gi stopień specjalizacji w zakresie położnictwa i ginekologii. W 2011 roku został specjalistą w dziedzinie ginekologii onkologicznej.

Stopień doktora nauk medycznych w zakresie medycyny Habilitant uzyskał po obronie rozprawy doktorskiej *„Retrospektywna ocena wybranych czynników prognostycznych u chorych leczonych z powodu raka błony śluzowej trzonu macicy"*, przeprowadzonej przez Radę

wpł. 04.04.2023 r., wersja elektroniczna dn. 28.03.2023 r.

Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Gdańsku w 2007 roku, której promotorem był prof. dr hab. med. Janusz Emerich.

Na podkreślenie zasługuje duża aktywność dydaktyczna Habilitanta, który od samego początku włączył się aktywnie w tworzenie nowego Wydziału Lekarskiego na Uniwersytecie Warmińsko-Mazurskim w Olsztynie. W latach 2007 – 2012 był adiunktem w Katedrze Podstawowych Nauk Medycznych UWM, od 2012 adiunktem w Katedrze Ginekologii i Położnictwa Wydziału Nauk Medycznych UWM, zaś od 2013 pełnił funkcję zastępcy Kierownika Kliniki w Katedrze Położnictwa, Perinatologii i Ginekologii Collegium Medicum UWM w Olsztynie. Był także twórcą i wieloletnim opiekunem Ginekologiczno - Położniczego Naukowego Koła Studenckiego przy Katedrze Ginekologii i Położnictwa UWM w Olsztynie.

Interesujące są także pozamedyczne osiągnięcia dr. n. med. Tomasza Waśniewskiego. W latach 2000 – 2004 ukończył studia doktoranckie na Wydziale Nauk Ekonomicznych Uniwersytetu Warmińsko – Mazurskiego w Olsztynie. Kandydat jest także absolwentem Państwowej Szkoły Muzycznej w Olsztynie Pierwszego (1982) i Drugiego Stopnia (1987) w klasie kontrabasu.

Habilitant odbył liczne staże w wiodących krajowych i europejskich ośrodkach ginekologii onkologicznej i endoskopowej – m.in. dwukrotnie dwumiesięczne kursy z zakresu histeroskopii i laparoskopii w Spaarne Hospital w Haarlemie w Holandii w 1999 i w 2002 roku, oraz szkolenie laparoskopowe w University Hospital of Clermont - Ferrand w 2003 roku.

Dr n. med. Tomasz Waśniewski aktywnie uczestniczy także w działalności środowiskowych towarzystw naukowych. W latach 2009 – 2015, przez dwie kadencje, pełnił funkcję Przewodniczącego Warmińsko - Mazurskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. Od 2015 roku do chwili obecnej sprawuje funkcję Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie ginekologii onkologicznej dla województwa warmińsko – mazurskiego. Od 2015 roku jest także stałym członkiem Państwowej Komisji Egzaminacyjnej w dziedzinie ginekologii onkologicznej.

Habilitant jest aktywnym członkiem towarzystw naukowych - Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników, Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej, a także European Society of Gynaecological Oncology (ESGO). Był jednym z inicjatorów powołania Polskiej Grupy Onkologii Ginekologicznej (PGOG), zajmującej się badaniami klinicznymi na

terenie naszego kraju. Jest także współzałożycielem i członkiem utworzonej w 2015 roku przez Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej Grupy Roboczej ds. Zachowania Płodności u Chorych Onkologicznych (Oncofertility).

Dr n. med. Tomasz Waśniewski był promotorem 24 prac licencjackich na Wydziale Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Warmińsko - Mazurskiego w Olsztynie (do 2019 roku). Uczestniczy także w szkoleniu młodych adeptów ginekologii i położnictwa, będąc kierownikiem specjalizacji 4 lekarzy, a także 2 lekarzy z ginekologii onkologicznej.

W zakresie pozyskiwania grantów i środków na działalność naukową na wyróżnienie zasługuje udział w projekcie STRATEGMED 2015, w którym Habilitant był pierwszym współwykonawcą i liderem zadania nr 1 pt. „Zorganizowanie unikalnego systemu zbierania i przechowywania materiału biologicznego", w 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).

Ocena osiągnięcia naukowego

Oceniane osiągnięcie naukowe składa się z cyklu 3 prac oryginalnych oraz 1 pracy przeglądowej, o wspólnym tytule **„Nowe biomarkery molekularne patologicznych zmian błony śluzowej trzonu macicy"**. Sumaryczny współczynnik oddziaływania Impact Factor (IF) dla całego osiągnięcia wynosi 8,621, zaś liczba punktów MNiSW (według nieprzeliczonej na obecnie obowiązującą klasyfikację) – 80. W dwóch pracach Habilitant jest pierwszym autorem, w jednej drugim (z zaznaczonym w pracy równoważnym pierwszym współautorstwem), i w jednej trzecim. Prace ukazały się w latach 2015 – 2019, po uzyskaniu przez Habilitanta stopnia doktora nauk medycznych.

Rak błony śluzowej trzonu macicy jest narastającym problemem ginekologii onkologicznej. Aktualnie to najczęstszy nowotwór żeńskich narządów rodnych. W 2020 roku

w Polsce odnotowano 9869 nowych przypadków, i aż 2195 zgonów z powodu tej choroby. Liczba zachorowań corocznie wzrasta, a głównym powodem tego wydają się być wydłużenie życia i zwiększenie odsetka otyłości w Europie. Pomimo faktu, iż znane są liczne czynniki ryzyka wystąpienia tego nowotworu, mimo względnie dużej skuteczności leczenia i zazwyczaj niskiego stopnia zaawansowania choroby w momencie jej rozpoznania, nadal liczba zgonów w Polsce przewyższa średnią europejską (11 vs 7.7 / 100 tys.).

Szczegółowa analiza czynników prognostycznych raka endometrium doprowadziła w roku 2009 do zmiany klasyfikacji stopni zaawansowania tego nowotworu przez FIGO, uwzględniając obecność tzw. czynników kliniczno-patomorfologicznych. Rozwój biologii molekularnej, a zwłaszcza genomiki, doprowadził do podważenia dotychczasowego podziału raków endometrium zaproponowanego przez Bockmana już w 1983 roku na dwa główne typy: typ I – endometrioidalny (hormonozależny, związany z otyłością, dotyczący młodszych pacjentek, lepiej rokujący), i typ II – nieendometrioidalny (niezależny od hormonów, bez związku z otyłością, o gorszym rokowaniu). W 2006 roku dzięki wspólnej inicjatywie dwóch amerykańskich instytucji: National Cancer Institute oraz National Human Genome Research Institute, powołano projekt The Cancer Genome Atlas (TCGA). Jego głównym celem było opracowanie profilu genetycznego nowotworów człowieka. Na podstawie analizy genomu raka błony śluzowej trzonu macicy w 2013 roku wyróżniono 4 typy molekularne raka endometrium uwzględniające mutacje w zakresie genu POLE, niestabilność mikrosatelitarną, oraz mutacje w zakresie genu p53, różniące się nie tylko pod względem genetycznym, ale także odznaczające się innym rokowaniem.

Osiągnięcie naukowe dr. n. med. Tomasza Waśniewskiego doskonale wpisuje się więc w trend poszukiwania nowych biomarkerów molekularnych raka błony śluzowej trzonu macicy. Cykl prac habilitacyjnych dotyczący roli kwasu lizofosfatydowego w I-szym endometrioidalnym typie tego nowotworu, oraz innych patologicznych zmianach w endometrium, np. w torbielach endometrialnych jajników, oraz udziału szlaku WNT/β-katenina w molekularnym mechanizmie procesów nowotworowych w błonie śluzowej trzonu macicy, są bardzo ciekawą, innowacyjną i odkrywczą koncepcją autora.

Kwas lizofosfatydowy (LPA) jest prostym, naturalnie występującym fosfolipidem, którego działanie biologiczne odbywa się za pośrednictwem transbłonowych receptorów

sprzężonych z białkami G (LPAR1/EDG2, LPAR2/EDG4, LPAR3/EDG7, LPAR4/P2Y9 oraz LPAR5/GPR92). Uczestniczy w wielu procesach fizjologicznych w organizmie, m. in. proliferacji i różnicowaniu komórek, przekazywaniu sygnałów między komórkami, ale także w procesach patologicznych np. w nowotworzeniu. Na podstawie literatury Habilitant wytypował ten związek jako potencjalny marker molekularny, charakteryzujący się możliwością autoparakrynnego działania w etiopatogenezie raka błony śluzowej trzonu macicy.

Autor w swoich pracach włączonych do osiągnięcia habilitacyjnego opisał ekspresję czterech różnych typów receptorów dla LPA (LPAR), oraz enzymów biorących udział w syntezie kwasu (autotaksyna – AX i fosfolipaza A2 – PLA2) zarówno w prawidłowej błonie śluzowej macicy, w typie I raka endometrium, oraz endometriozie. W przypadku receptorów dla LPA (LPAR1, LPAR2, LPAR4), oraz dwóch głównych enzymów biorących udział w syntezie kwasu (AX, PLA2), wykazano 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. Wykazano także, iż ekspresja receptorów LPAR i fosfolipazy A2 były bezpośrednio zależne od stopnia zróżnicowania histologicznego nowotworu. Ciekawym spostrzeżeniem była także korelacja pomiędzy ekspresją LPAR1, LPAR2 i PLA2 a wiekiem pacjentek onkologicznych, a także ekspresja mRNA dla LPAR1 i białka dla LPAR2, oraz mRNA dla LPAR3 z indeksem masy ciała. Wykazano także zależność ekspresji badanych czynników ścieżki sygnałowej LPA z występowaniem cukrzycy i nadciśnienia. Wyniki te zostały poparte badaniami nad udziałem LPA w patogenezie endometriozy, u pacjentek z torbielami endometrialnymi jajników.

Jednym z głównych czynników ryzyka w etiopatogenezie raka błony śluzowej trzonu macicy jest przedłużona ekspozycja na estrogeny niezrównoważona działaniem progesteronu. Habilitant w swoim osiągnięciu poddał analizie zależność syntezy i działania LPA od status hormonalnego badanych tkanek. W przeprowadzonych badaniach określono związek pomiędzy ekspresją dwóch głównych receptorów dla LPA (LPAR1 i LPAR2), jako potencjalnych markerów progresji nowotworu, a odpowiedzialnego za proliferację SRD5A2, jak również antyproliferacyjnego CYP19A1. Zbadano również 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 ciekawej analizie wykazano, pozytywne

korelacje pomiędzy ekspresją LPAR1 i LPAR2 oraz odpowiedzialnej za proliferację SRD5A2 w tkance chorobowo zmienionej, co sugeruje że wewnątrznowotworowa synteza i metabolizm estrogenów są kluczowe w progresji raka endometrium typu I, sugerując jednocześnie udział LPA w etiopatogenzie tego schorzenia. Rola LPA może mieć charakter pomocniczy w etiologii progresji nowotworu endometrium poprzez wpływ na aktywność DHT. W pracy wykazano także związek ekspresji receptorów LPAR, CYP19A1 i SRD5A2 z głębokością inwazji mięśniówki macicy przez nowotwór, oraz stopniem zróżnicowania histologicznego schorzenia. Badania nad udziałem LPA w endometriozie występującej u pacjentek z torbielami endometrialnymi jajników wykazały, że najwyższa ekspresja, dodatkowo skorelowana z ekspresją receptorów steroidowych, jest obserwowana w przypadku receptorów LPAR2 i LPAR4. Według Autora może to potwierdzać wcześniejsze przypuszczenia, że zarówno LPA, jak i jego receptory, mogą brać udział w powstaniu tego schorzenia.

Praca przeglądowa osiągnięcia Habilitanta omawia bardzo ciekawe zagadnienie, którym jest określenie udziału białek WNT i β-kateniny w procesie angiogenezy i nowotworzenia endometrium. Ścieżka sygnałowa zależna od WNT jest połączeniem kilku odrębnych szlaków, których zróżnicowana aktywacja zależy od specyficzności liganda WNT oraz izoformy receptorów Frizzeled (Fzd), a także warunków panujących w komórce. Poszczególne elementy tego szlaku budzą duże zainteresowanie nie tylko naukowców, ale także firm farmaceutycznych, ze względu na potencjalne wykorzystanie ich jako dobrych celów do poszukiwania skutecznych leków. Z dużą sprawnością naukową w pracy zaprezentowane zostały najnowsze wiadomości dotyczące badań nad rolą szlaku WNT/β-katenina w chorobach nowotworowych oraz perspektyw wykorzystania tej ścieżki w terapii inhibitorami. Zasygnalizowane zostały także kierunki ewentualnych dalszych badań Autorów dotyczących roli tego szlaku w raku błony śluzowej trzonu macicy.

W podsumowaniu należy uznać, iż cele i hipotezy wszystkich prac są prawidłowo sformułowane, zastosowano prawidłowe metody badawcze. Literatura została dobrana zgodnie z treścią prac, obejmuje aktualne w danym temacie publikacje.

Nie mam żadnych zastrzeżeń merytorycznych do przedstawionego mi do oceny osiągnięcia naukowego.

Ocena pozostałego dorobku naukowego

Według oceny bibliometrycznej przedstawionej przez Bibliotekę Główną Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie z 2019 roku, dorobek dr n. med. Tomasza Waśniewskiego, bez osiągnięcia naukowego, wynosił 16.451 Impact Factor i 236 punktów MNiSW (według ówczesnej klasyfikacji). Liczba cytowani z bazy Web of Science (bez autocytowań) – 96, według bazy Scopus - 127. Index Hirscha z bazy Web of Science – 7, zaś według bazy Scopus - 7 .

Głównymi obszarami zainteresowań naukowych dr. n. med. Tomasza Waśniewskiego poza osiągnięciem habilitacyjnym była zagadnienia związane z onkologią ginekologiczną, analgezją pooperacyjną i medycyną rozrodu.

Wniosek końcowy

Osiągnięcia naukowe dr. n. med. Tomasza Waśniewskiego oceniam wysoko, wnoszą one istotny wkład w rozwój nauki w dyscyplinie medycyna. Osiągnięcie naukowe, dorobek i doświadczenie dydaktyczne, upoważniają mnie do stwierdzenia, że Kandydat w pełni zasługuje na awans naukowy. Habilitant spełnia kryteria art. 16 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2017.1789) w zw. z art. 179 ust. 2 i 3 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Zwracam się zatem do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego z wnioskiem popierającym nadanie dr. n. med. Tomaszowi Waśniewskiemu stopnia doktora habilitowanego.

6049317
prof. dr hab. n. med.
ANDRZEJ MALINOWSKI
specjalista ginekologii i położnictwa,
ginekologii onkologicznej
endokrynologii ginekologicznej i rozrodczości