



INSTYTUT IMMUNOLOGII I TERAPII DOŚWIADCZALNEJ
IM. LUDWIKA HIRSZFELDA
POLSKIEJ AKADEMII NAUK
Centrum Doskonałości : IMMUNE

Rudolfa Weigla 12, 53-114 Wrocław, POLSKA
Telefon: (+48-71) 337 11 72, (+48-71) 370 99 30 Fax: (+48-71) 337 21 71
www.iitd.pan.wroc.pl

Dr hab. Izabela Nowak, prof. PAN
Kierownik Laboratorium Immunogenetyki
i Immunologii Tkankowej
Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirsztfelda
Polskiej Akademii Nauk
ul. R. Weigla 12
53-114 Wrocław

Wrocław, 11.08.2021 r.

**Ocena osiągnięcia naukowego, dorobku naukowego, organizacyjnego,
dydaktycznego i popularyzatorskiego oraz współpracy naukowej dr n. med.
Miłosza Wilczyńskiego ubiegającego się o nadanie stopnia doktora
habilitowanego**

Niniejsza ocena została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- (a) kopii dyplomu doktora nauk medycznych w dyscyplinie medycyna;
- (b) autoreferatu przedstawiającego opis kariery zawodowej, osiągnięcia naukowego wraz z wykazem opublikowanych prac stanowiących osiągnięcie naukowe i ich analizą bibliometryczną oraz opisem pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych stanowiących znaczny wkład w rozwój dyscypliny
- (c) informacji o osiągnięciach dydaktycznych, współpracy naukowej i popularyzacji nauki.
- (d) kopii cyklu publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe.

1. Informacje ogólne dotyczące Kandydata

Dr nauk medycznych Miłosz Wilczyński uzyskał tytuł **lekarza** na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w 2012 r., natomiast stopień **doktora nauk medycznych** w 2016 r. w Instytucie Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi. Tytuł rozprawy doktorskiej brzmiał: „Ocena ekspresji wybranych miRNA w raku endometrium typu

endometrioidalnego oraz ich znaczenie kliniczne i prognostyczne". Obrona pracy doktorskiej zakończyła się wyróżnieniem. Promotorem tej pracy był prof. dr hab. n. med. Andrzej Malinowski, natomiast recenzentami: prof. dr hab. n. med. Anita Olejek i prof. dr hab. n. med. Jacek Suzin. W 2020 r. dr Miłosz Wilczyński uzyskał tytuł **specjalisty położnictwa i ginekologii**. W latach 2012-2013 Habilitant odbywał staż podyplomowy w Wojewódzkim Specjalistycznym Szpitalu im. Mikołaja Pirogowa w Łodzi. Od 2013 r. do chwili obecnej zajmuje stanowisko starszego asystenta w Klinice Ginekologii Operacyjnej, Endoskopowej i Ginekologii Onkologicznej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi. Od 2018 r. pracuje również w Klinice Ginekologii Operacyjnej i Endoskopowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi na Wydziale Wojskowo-Lekarskim na stanowisku asystenta.

2. Ocena osiągnięcia naukowego

Na osiągnięcie naukowe składają się wyniki 4 oryginalnych prac objętych wspólnym tytułem: „**Znaczenie kliniczne i rola cząsteczek miRNA w wybranych nowotworach złośliwych narządu rodnego**”. Prace stanowiące osiągnięcie naukowe zostały opublikowane w latach 2017-2020. Wiodąca rola Habilitanta w tych pracach jest ewidentna, ponieważ w każdej z nich jest on pierwszym autorem, jak również korespondencyjnym. Jego indywidualny wkład w autorstwo prac z 2017 i 2018 r. zawiera koncepcję badań i metodyki, analizę uzyskanych danych klinicznych, interpretację wyników i analizę statystyczną, pisanie manuskryptów i ich przygotowanie do druku. W pracach z 2020 r. dr Miłosz Wilczyński był również zaangażowany w wykonywanie badań laboratoryjnych. Łączna wartość bibliometryczna cyklu publikacji zgłoszonych jako osiągnięcie naukowe wynosi **275** pkt. (KBN/MNiSW), a **IF=12,759** i wydaje się wystarczająca. Występują delikatne rozbieżności w punktacji i wartości IF, jakie zostały podane w autoreferacie i analizie bibliometrycznej publikacji z *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica* z 2020 r., ale jest to błąd, który nie ma wpływu na moją ocenę całego cyklu publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe.

Cykl publikacji, które składają się na osiągnięcie naukowe dotyczy roli miRNA w raku jajnika oraz raku endometrium, najczęściej występujących nowotworów narządu rodnego kobiet w krajach rozwiniętych. Tematyka publikacji jest spójna i homogenna. Nie mam zastrzeżeń co do doboru publikacji wchodzących w skład osiągnięcia habilitacyjnego. Podjętą tematykę badawczą uważam za bardzo interesującą i cenną, zarówno pod względem poznawczym, jak i praktycznym z uwagi na potencjalne zastosowanie wyników badań w klinice człowieka. Poszukiwanie nowych markerów nowotworowych, w tym markerów przerzutowania, markerów zaawansowania choroby pozwala traktować chorych w sposób indywidualny, jak również poszerza możliwości diagnostyczne i terapeutyczne współczesnej medycyny. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgody właściwych komisji bioetycznych. Metody badawcze są wiarygodne, a zastosowane metody analizy statystycznej odpowiednie.

W pierwszej publikacji (Wilczyński M. i wsp. Expression of miR-146a in patients with ovarian cancer and its clinical significance. *Oncol Lett.* 2017 Sep;14(3):3207-3214) dokonano oceny ekspresji miRNA-146a w tkankach raka jajnika typu surowiczego (guz

pierwotny) oraz w ogniskach przerzutowych. Materiałem do badań była tkanka uzyskana z archiwalnych bloczków parafinowych. Ocenę ekspresji miRNA-146a dokonano z użyciem metody RT-PCR w tkankach 48 pacjentek oraz w 48 próbkach zdrowej tkanki. Do badania wybrano jedynie zaawansowane stadia choroby nowotworowej w III/IV stopniu wg FIGO. Ekspresję miRNA-146a analizowano w kontekście różnych czynników klinicznych jak czas przeżycia, wystąpienie wznowy choroby nowotworowej, stopień zaawansowania, chemiowrażliwość/chemiooporność. Ekspresja miRNA-146a w tkankach raka jajnika (guz pierwotny) była podwyższona zarówno w stosunku do zdrowej tkanki jajnika, jak i przerzutów.

W drugiej publikacji (Wilczyński M. i wsp. Clinical significance of miRNA-21, -103, -129, -150 in serous ovarian cancer. Arch Gynecol Obstet 2018 : 297; (3): 741-748) oceniono ekspresję kolejnych czterech miRNA (-21, -103, -129, -150), których znaczenie w raku jajnika nie było dotychczas poznane. Najciekawsze wnioski wysnuto z analizy ekspresji miRNA-150, którego ekspresja była istotnie wyższa w tkance raka pierwotnego w porównaniu do tkanki przerzutów w obrębie sieci większej/mniejszej. Ponadto, niskie poziomy miRNA-150 w tkance przerzutowej były związane istotnie z krótszym czasem przeżycia wolnego od progresji choroby. Nie stwierdzono związku z ekspresją pozostałych badanych miRNA a rakiem jajnika.

Celem trzeciej publikacji (Wilczynski M. i wsp. MiRNAs in Endometrioid Endometrial Cancer Metastatic Loci Derived From Positive Lymph Nodes. Acta Obstet Gynecol Scand. 2020 Aug;99(8):1085-1091) były poszukiwania cząsteczek miRNA charakterystycznych dla przerzutów węzłowych w materiale pooperacyjnym pacjentek z rakiem endometrium typu endometrioidalnego. Do momentu ukazania się tej pracy nie istniały prace, które opisywałyby rolę miRNA-204 i miRNA-424 w przerzutach w węzłach chłonnych w raku endometrium. Na podstawie wyników tej pracy wyciągnięto wniosek, że ogniska przerzutów do węzłów chłonnych w przypadku raka endometrium charakteryzują się utratą ekspresji miRNA: hsa-miR-424 oraz hsa-miR-204.

Celem czwartej publikacji (Wilczynski M. i wsp. MiRNA-103/107 in Primary High-Grade Serous Ovarian Cancer and Its Clinical Significance. Cancers (Basel). 2020 Sep 19;12(9):2680) była ocena ekspresji miRNA-103/-107 w tkankach raka jajnika typu high-grade i wykazanie potencjalnych zależności ekspresji powyższych miRNA z czynnikami kliniczno-patologicznymi. Ponadto, praca ta miała wykazać potencjalną kliniczną użyteczność miRNA-103/107 jako czynnika predykcyjnego u pacjentek z rakiem jajnika. Wykryto podwyższoną ekspresję tylko miRNA-107 w tkankach raka w porównaniu z kontrolą. Nie wykazano zależności z danymi klinicznymi. W związku z tym dokonano analizy przeżycia na podstawie danych TCGA (The Cancer Genome Atlas). Analiza ta wykazała, iż niska ekspresja miRNA-107 jest związana z lepszym rokowaniem i dłuższym czasem całkowitego przeżycia. Kolejnym etapem badań było ocena ekspresji DICER, miRNA-103/107 i markerów przemiany EMT (poziomu N- i E-kadheryny) w 4 liniach komórkowych raka jajnika. Badanie immunohistochemiczne skrawków parafinowych wykazało obniżone poziomy ekspresji enzymu DICER. Analiza wyników oznaczeń w liniach komórkowych raka jajnika wskazała, że komórki charakteryzujące się najwyższymi poziomami miRNA-103/107 jednocześnie

prezentują najniższe poziomy białka DICER. Powyższe wyniki świadczą, że oś miRNA-103/107-DICER może mieć kluczowe znaczenie w przypadku raka jajnika.

Za najbardziej pozytywny aspekt osiągnięcia habilitacyjnego należy uznać duży potencjał praktycznych zastosowań klinicznych dla uzyskanych wyników.

Podsumowując stwierdzam, iż przedłożone mi do recenzji osiągnięcie naukowe dr Miłosza Wilczyńskiego zatytułowane: „Znaczenie kliniczne i rola cząsteczek miRNA w wybranych nowotworach złośliwych narządu rodnego” prezentuje wysoki poziom naukowy i spełnia warunki stawiane kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego.

3. Ocena dorobku naukowego na podstawie informacji o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

Aktywność naukowa Habilitanta rozpoczęła się już na studiach w ramach Indywidualnego Toku Studiów realizowanego w Klinice Ginekologii Operacyjnej i Endoskopowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Podczas tego okresu był on autorem 3 prac kazuistycznych. W późniejszym okresie realizował szkolenie specjalizacyjne w Instytucie Centrum Zdrowia Matki Polki, gdzie uzyskał granty wewnętrzne (finansowane z subwencji MNiSW). Ponadto współpracował z Instytutem Biologii Medycznej Polskiej Akademii Nauk. Efektem tej współpracy były 2 publikacje. Obecnie Habilitant kontynuuje współpracę w ramach grantu OPUS, którego realizację rozpoczęto w roku 2020 (Nr rej.: 2019/33/B/NZ7/02872).

Jego aktywność naukowa nie była ograniczona jedynie do polskich instytucji. Habilitant nawiązał współpracę z Kliniką Położnictwa i Ginekologii Uniwersytetu Karola w Pradze, gdzie najpierw odbył kursy eksperckie z ultrasonografii w ginekologii onkologicznej, a następnie staż w Centrum Ginekologii Onkologicznej prowadzonej przez prof. Davida Cibulę.

Cały dorobek publikacyjny dr Wilczyńskiego obejmuje 25 prac, w tym 11 prac oryginalnych w czasopismach posiadających „impact factor” (IF). Habilitant publikował również w 5 czasopismach bez IF. Opisy przypadków opublikował w 5 pracach. Był współautorem również 3 prac poglądowych i 3 rozdziałów w podręcznikach, a także 1 pracy ujętej w suplemencie czasopisma. Sumaryczny IF tych prac wyniósł 30,382 i 765 pkt. KBN/MNiSW. Wśród nich są prace opublikowane w bardzo dobrych czasopismach naukowych, takich jak: PLoS One, Scientific Reports, Cancers. Zasięg międzynarodowy publikacji oceniany w oparciu o współczynnik cytowalności Hirsch’a wynosi 5. Liczba 11 oryginalnych prac w czasopismach z IF nie wydaje się wysoka, ale należy podkreślić, że w 8 z nich Habilitant był pierwszym autorem. Łącznie na 25 prac, dr Wilczyński w 14 jest pierwszym autorem z IF=21,251 (504 pkt. KBN/MNiSW). Do dnia 12 lutego 2021 roku, według bazy Web of Science Core Collection, prace te były cytowane 65 razy (64 z wyłączeniem autocytowań) i ten poziom wydaje się wystarczający, zważywszy, że większość prac została opublikowana po doktoracie. Przed doktoratem dr Wilczyński uzyskał IF=5,455 (153 pkt. KBN/MNiSW) i opublikował tylko 2 pełnotekstowe prace oryginalne w czasopismach z IF. Z tego wynika, że rozwój naukowy

Habilitanta nastąpił głównie po uzyskaniu stopnia dr n. med. uzyskując IF = 24,927 (604 pkt. KBN/MNiSW).

Habilitant prezentował swoje wyniki na polskich i zagranicznych konferencjach naukowych, co należy ocenić bardzo pozytywnie. Na uwagę zasługują prezentacje wyników dotyczących roli miRNA w raku endometrium podczas Kongresu Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego oraz podczas VII Łódzkiej Konferencji Onkologicznej przed uzyskaniem stopnia dr n. med. Natomiast po uzyskaniu stopnia dr. n. med. Miłosz Wilczyński prezentował wyniki prac podczas Europejskiego Zjazdu Radioterapii i Onkologii ESTRO 35 w Turynie. Brał również udział jako wykładowca w Konferencji Nowe Trendy w Anestezjologii, Położnictwie i Ginekologii w 2017 roku oraz podczas VII Łódzkich Dni Uroginekologicznych. Odbił ponadto szkolenia z zakresu laparoskopowych technik szycia w Belgii, Leuven, organizowanych przez European Academy of Gynaecological Surgery oraz Klinice Położnictwa i Ginekologii Uniwersytetu Karola w Pradze, a także w Centre Hospitalier Universitaire de la Réunion w zakresie technik laparoskopii operacyjnej w ginekologii. Jest to dowodem na to, że Habilitant dba o podnoszenie swoich umiejętności i kwalifikacji zawodowych.

Dr Wilczyński jest ponadto członkiem 6 towarzystw naukowych, w tym 5 międzynarodowych. Pozytywnie również oceniam działalność recenzencką Dr Wilczyńskiego, który podjął się wykonania recenzji 8 artykułów naukowych z czasopism z listy filadelfijskiej.

4. Ocena informacji o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.

Działalność dydaktyczną Habilitant realizował w ramach pracy na stanowisku asystenta w Klinice Ginekologii Operacyjnej i Endoskopowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Prowadził zajęcia kliniczne i wykłady dla studentów IV i VI roku Wydziału Wojskowo-Lekarskiego. Był również egzaminatorem z przedmiotu ginekologia i położnictwo, ja również w ramach egzaminu OSCE (Obiektywny Strukturyzowany Egzamin Kliniczny) sprawdzającym umiejętności kliniczne studentów. Przez okres 1 roku prowadził również wykłady dla pielęgniarek i położnych w ramach szkolenia specjalizacyjnego – specjalizacja pielęgniarstwo operacyjne (Centrum Kształcenia ERUDIO w Łodzi). W chwili obecnej jest on promotorem 2 prac magisterskich studentek położnictwa realizowanych na Wydziale Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Działalność organizacyjna dr Miłosza Wilczyńskiego dotyczy kierowania zespołami badawczymi w ramach 2 grantów wewnętrznych Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi oraz grantu MINIATURA-2 Narodowego Centrum Nauki (NCN). Pozyskane środki na realizację badań są jednak skromne. Brak jest kierownictwa projektem o szerszym zasięgu, np. OPUS z NCN czy grantu z Narodowego Centrum Badań i Rozwoju. Z uwagi na to, że główna działalność dr Wilczyńskiego dotyczy jednak zawodu lekarza, zdaje sobie sprawę, że na prowadzenie działalności naukowej pozostaje niewiele czasu. Jednakże należy podkreślić, że Habilitant był/jest zaangażowany jako wykonawca w kilku projektach statutowych

prowadzonych w Klinice Ginekologii Operacyjnej, Endoskopowej Ginekologii Onkologicznej. Pozytywnie również należy ocenić jego zaangażowanie w pozyskanie funduszy od firmy Roche na realizację nowego projektu dotyczącego roli miRNA-196a w raku jajnika.

5. Wniosek końcowy

Zaprezentowany dorobek osiągnięcia naukowego stanowiącego podstawę habilitacji, dorobek publikacyjny oraz pozostałą aktywność dr Miłosza Wilczyńskiego oceniam wysoko. Na podstawie przedstawionej dokumentacji stwierdzam, iż Pan dr Miłosz Wilczyński spełnia kryteria rozważane w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego określone w ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U.2018 poz.1668). Na tej podstawie wnoszę do komisji habilitacyjnej Instytutu „Centrum Zdrowia Matki Polki” w Łodzi o dalsze procedowanie postępowania habilitacyjnego dr n. med. Miłosza Wilczyńskiego.

Z wyrazami szacunku,

Izabela Nowak

Dr hab. Izabela Nowak