

Ocena dorobku naukowego, działalności dydaktycznej i organizacyjnej oraz cyklu prac pt.: „Znaczenie kliniczne i rola cząsteczek miRNA w wybranych nowotworach złośliwych narządu rodnego”, który stanowi osiągnięcie naukowe dr.n. med. Miłosza Wilczyńskiego.

Przebieg pracy zawodowej

Dr n. med. Miłosz Wilczyński ukończył studia wyższe na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w 2012 roku. W 2013 roku, po odbyciu stażu podyplomowego, został zatrudniony w Klinice Ginekologii Operacyjnej, Endoskopowej i Ginekologii Onkologicznej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, gdzie pracuje do chwili obecnej, aktualnie na stanowisku starszego asystenta. Od 2018 roku pracuje w Klinice Ginekologii Operacyjnej i Endoskopowej Wydziału Wojskowo-Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi na stanowisku asystenta. Od 2020 roku dr med. Miłosz Wilczyński jest specjalistą w dziedzinie położnictwa i ginekologii. W 2016 roku, po obronie rozprawy doktorskiej pt.: „Ocena ekspresji wybranych miRNA w raku endometrium typu endometrioidalnego oraz ich znaczenie kliniczne i prognostyczne”, habilitant uzyskał w Instytucie Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi stopień naukowy doktora nauk medycznych.

Ocena osiągnięcia naukowego

Osiągnięciem naukowym, na podstawie którego został złożony wniosek o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego, jest cykl czterech prac zatytułowany „Znaczenie kliniczne i rola cząsteczek miRNA w wybranych nowotworach złośliwych narządu rodnego”. Według oceny bibliometrycznej wartość cyklu prac wynosi 12.759 punktów Impact Factor (IF) i 275 punktów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW). Wszystkie publikacje z cyklu mają charakter prac oryginalnych i zostały opublikowane w czasopismach recenzowanych, posiadających wskaźnik oddziaływania. Dr Wilczyński jest pierwszym autorem wszystkich publikacji. Praca o znaczeniu klinicznym miRNA -103/107 w pierwotnym surowiczym raku jajnika ukazała się w czasopiśmie zaliczanym do pierwszego kwartyła(Q1). Tematyka osiągnięcia naukowego dotyczy roli jaką odgrywają małe, jednoniciowe cząsteczki kwasu rybonukleinowego (miRNA) w patogenezie i przebiegu raka trzonu macicy i raka jajnika. Jak wynika z istniejących badań cząsteczki te uczestniczą w wielu istotnych dla inicjacji i progresji nowotworu procesach komórkowych, pełniąc w nich rolę promotorów lub

supresorów. MiRNA odpowiadają za zatrzymanie na poziomie RNA ekspresji genów, które wpływają na proliferację komórek, ich migrację, różnicowanie, apoptozę, przekształcenie epitelialno-mezenchymalne. Stabilność cząsteczek miRNA pozwala na ich oznaczenie także w utrwalonym materiale archiwalnym i umożliwia przeprowadzanie analiz retrospektywnych. Motywacją do przeprowadzenia przez doktora Wilczyńskiego ocenianych badań był fakt, że rak endometrioidalny endometrium i rak jajnika to obecnie najczęściej występujące w krajach rozwiniętych nowotwory narządu rodne. Ponadto znane do tej pory markery terapeutyczne i prognostyczne nie odpowiadają w wystarczający sposób wymaganiom indywidualizacji procesu terapeutycznego. Problematyka prac wpisuje się w aktualne trendy badawcze w onkologii. Profil ekspresji i funkcja miRNA różni się w poszczególnych rodzajach nowotworów, a duża liczba typów miRNA uczestniczących w procesach komórkowych powoduje, że dokładne poznanie znaczenia tych cząsteczek i ewentualnie wykorzystanie praktyczne ich właściwości wymaga intensywnych badań.

Spośród czterech prac z cyklu trzy odnoszą się do raka jajnika, jedna dotyczy raka błony śluzowej trzonu macicy. Pierwsza publikacja pt. „Expression of miR146a in patients with ovarian cancer and its clinical significance”, opublikowana w czasopiśmie *Oncology Letters*, dotyczy zależności pomiędzy cechami kliniczno-patomorfologicznymi raka jajnika a poziomem ekspresji miRNA -146a, cząsteczki o zmienionej ekspresji w wielu nowotworach złośliwych człowieka, w tkankach guza pierwotnego jajnika i przerzutach w sieci. Badania, których wyniki przedstawia ta publikacja, zostały przeprowadzone na dość dużej, jednorodnej grupie pacjentek. Wykonane oznaczenia i obliczenia wykazały różnice w poziomie ekspresji miR-146a w guzie pierwotnym i w ogniskach przerzutowych w sieci oraz jego związek z czasem przeżycia bez progresji choroby, platynoopornością, poziomem Ca125 i wartością wskaźnika ROMA. Uzyskane wyniki są zgodne z obserwacjami innych autorów ale zostały osiągnięte na innym materiale badawczym i z tego względu mogą być uznane za oryginalne.

W następnej pracy zatytułowanej „Clinical significance of miRNA-21,103, 129,150 in serous ovarian cancer”, która ukazała się w *Archives of Gynecology and Obstetrics*, analizowano ekspresję czterech miRNA, dotychczas rzadziej badanych w nowotworach i w związku z tym o mniej poznanym znaczeniu dla przebiegu guza, zwłaszcza w raku jajnika. Jest to kontynuacja wcześniejszego badania o roli miR-146, z wykorzystaniem tego samego materiału genetycznego i tej samej grupy badanej. Spośród oznaczonych typów miRNA, jedynie poziomy ekspresji miR-150 różni się w guzie pierwotnym i przerzutach, a niska ekspresja tej cząsteczki jest powiązana z istotnie krótszym czasem przeżycia wolnego od progresji choroby u pacjentek z rakiem surowiczym jajnika high-grade. Potwierdzono tym

samym obserwacje innych autorów. Pozostałe trzy cząsteczki nie wykazywały korelacji z uwzględnionymi w analizie cechami kliniczno-patomorfologicznymi guzów jajnika.

Celem następnej publikacji z cyklu, pt. "MiRNAs in endometrioid endometrial cancer metastatic loci derived from positive lymph nodes", było poszukiwanie typów miRNA występujących specyficznie w komórkach nowotworowych zlokalizowanych w przerzutach do węzłów chłonnych. Habilitant, pomimo od dawna znanego faktu, że komórki przerzutowe różnią się od komórek guza pierwotnego, jako pierwszy badał różnice pomiędzy nimi w ekspresji miRNA. Ocenie podlegał panel 754 typów miRNA, których ekspresję oznaczano w licznych badaniach naukowych, dotyczących nowotworzenia. Przeprowadzona analiza pokazała, że spośród oznaczanych cząsteczek, charakterystyczny dla komórek przerzutowych do węzłów chłonnych jest brak ekspresji tylko dwóch z nich tj. hsa-miR-424 i hsa-miR-204. Biorąc pod uwagę supresyjne działanie tych cząsteczek, autor wysnuł wniosek, że utrata ekspresji hsa-miR-424 i hsa-miR-204 wiąże się z nabywaniem przez komórkę raka endometrioidalnego endometrium zdolności przerzutowania do układu limfatycznego. Obecnie te wyniki mają znaczenie poznawcze ale w przyszłości mogą znaleźć zastosowanie kliniczne. Ostatnia z cyklu prac przedstawionych jako osiągnięcie naukowe, zatytułowana „MiRNA103/107 in primary high grade serous ovarian cancer and its clinical significance”, została opublikowana w znanym i wysoko punktowanym czasopiśmie naukowym poświęconym onkologii. Badanie było finansowane przez Narodowe Centrum Nauki, zostało przeprowadzone wieloosrodkowo, a habilitant był jego pomysłodawcą i kierownikiem grantu. Rodzina miRNA-103/107 reguluje aktywność enzymu DICER, który bierze udział w dojrzewaniu nici miRNA. Podobnie jak to było poprzednio, badanie przeprowadzone przez dr. med. Miłosza Wilczyńskiego jest jednym z pierwszych, które dotyczą tego zagadnienia w raku jajnika o złym rokowaniu. Dla osiągnięcia założonego celu pracę wykonano w kilku etapach, wykorzystując własny materiał archiwalny, dane z The Cancer Genome Atlas (TCGA) oraz 4 linie komórkowe raka jajnika. Oznaczeniu podlegały nie tylko miRNA-103/107, ale także enzym DICER N – i E- kadheryna. Na podstawie szczegółowych analiz ustalono, że poziom ekspresji miRNA-103/107 w materiale archiwalnym nie wiąże się z takimi czynnikami prognostycznymi w surowiczym raku jajnika high grade jak chemiooporność i stopień zaawansowania wg FIGO. Brak jest także zależności z czasem przeżycia. W przypadku wybranych linii komórkowych wyniki sugerują związek ekspresji miRNA- 103/107 i DICER i tym samym ich znaczenie w patogenezie surowiczego, niskozróznicowanego raka jajnika.

Cykl prac habilitanta stanowi spójne, oryginalne dzieło skupione na analizie ekspresji miRNA w komórkach raka surowiczego jajnika, raka endometrioidalnego błony śluzowej

macicy oraz w obrębie miejsc najczęstszego przerzutowania tych guzów. Ma ono dużą wartość przede wszystkim poznawczą, a także może przyczynić się do rozwoju nowoczesnych terapii tych najczęściej występujących obecnie nowotworów narządu rodowego. Doktor Wilczyński wykazał, że ekspresja ocenianych w swoich pracach miRNA ma związek z przeżyciem chorych, chemioopornością i przerzutowaniem do węzłów chłonnych. Ustalił ponadto, że w patogenezie raka niskozróżnicowanego surowiczego jajnika istotną rolę może odgrywać oś miRNA-103/107-DICER, a wśród potencjalnych markerów tego typu raka mogą się znaleźć miRNA-146a i miRNA-150. W przypadku raka endometrioidalnego endometrium, komórki nowotworowe, które dotarły i utworzyły przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych, utraciły ekspresję hsa-miR-424 i hsa-miR-204.

Omówienie dorobku naukowego i innych aktywności naukowych

Całościowy dorobek naukowy dr. n.med. Miłosza Wilczyńskiego wynosi 30.382 punktów IF i 765 punktów KBN/MNiSW, liczba cytowań wg Web of Science Core Collection – 65, a index Hirscha -5. Habilitant jest pierwszym autorem w ośmiu oryginalnych pracach z IF, jednej pracy oryginalnej opublikowanej w czasopiśmie bez IF, trzech prac kazuistycznych i jednej pracy poglądowej z IF oraz jednej pracy kazuistycznej bez IF. Po doktoracie znacznie powiększył swój dorobek i uzyskał 24,927 punktów IF oraz 604 punktów KBN/MNiSW. W tym okresie swoje działalności naukowej opublikował 8 prac w czasopismach z IF, wśród nich cztery stanowią podstawę zaprezentowanego osiągnięcia naukowego. Jedna praca dr. Wilczyńskiego została przyjęta do druku w czasopiśmie z IF zatytułowanym „Women&Health”. Poza tym w całym dorobku naukowym habilitanta znajduje się współautorstwo w dwóch pracach poglądowych, dwóch pracach kazuistycznych, dwóch rozdziałach w podręcznikach, w tym jednym międzynarodowym. Dr Miłosz Wilczyński wystąpił na sześciu konferencjach naukowych, w tym jednej zagranicznej i na jednej z nich był wykładowcą na zaproszenie. Zainteresowania naukowe habilitanta, poza tematyką poruszoną w cyklu prac habilitacyjnych i pracy doktorskiej, dotyczą istotnych z klinicznego punktu widzenia zagadnień z dziedziny ginekologii i ginekologicznej onkologicznej, między innymi endometriozy, uroginekologii, patologii błony śluzowej macicy, detekcji i typowania wirusów cytomegalii i brodawczaka ludzkiego w guzach złośliwych jajnika i w jajowodach.

Dr Miłosz Wilczyński prowadził badania naukowe w Instytucie Centrum Zdrowia Matki Polki i Uniwersytecie Medycznym w Łodzi. Współpracował także z Instytutem Biologii Medycznej Polskiej Akademii Nauk i Kliniką Położnictwa i Ginekologii Uniwersytetu Karola w Pradze. Współpraca ta zaowocowała opublikowaniem prac naukowych i osiągnięciem znacznego dorobku naukowego. Dr Wilczyński był kierownikiem i jednocześnie wykonawcą w trzech projektach finansowanych w drodze konkursów krajowych oraz wykonawcą w jednym z takich projektów. Odbył miesięczny staż kliniczny w Centre Hospitalier Univesitaire da la Reunion we Francji oraz staż naukowo-kliniczny w Centrum Ginekologii Onkologicznej Uniwersytetu Karola w Pradze. Habilitant jest recenzentem w czasopismach naukowych o znacznym wskaźniku oddziaływania, między innymi BMC Cancer, Scientific Reports, Life, OncoTargets and Therapy.

Ocena dorobku dydaktycznego i propagowania nauki

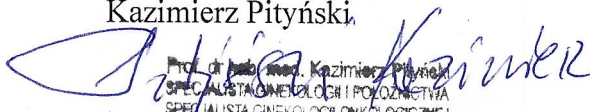
Habilitant prowadzi zajęcia kliniczne dla studentów IV i VI roku Wydziału Wojskowo-Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Przeprowadza egzaminy praktyczne z położnictwa i ginekologii oraz egzaminy OSCE. Prowadził wykłady w ramach szkolenia specjalistycznego dla pielęgniarek i położnych. Aktualnie kieruje pracą magisterską dwóch studentek Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Jest współautorem pracy poglądowej, propagującej wiedzę o zaburzeniach uroginekologicznych u kobiet leczonych z powodu nowotworów narządów płciowych. Doktor Wilczyński jest członkiem sześciu towarzystw naukowych i organizacji zawodowych: European Society of Gynaecological Oncology, European Network of Young Gynaecological Oncologists (ENYGO), European Society of Gynecological Endoscopy, International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, European Society for Radiotherapy and Oncology, Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że habilitant posiada ukierunkowane zainteresowania badawcze oraz istotne osiągnięcia naukowe. Wykazał się umiejętnością projektowania, pozyskiwania funduszy i kierowania zespołami badawczymi. Posiada międzynarodowe kontakty naukowe. Dr n.med. Miłosz Wilczyński w pełni spełnia kryteria niezbędne do uzyskania stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych. Wobec powyższego wnioskuję o dopuszczenie dr. n.med. Miłosza Wilczyńskiego do dalszym etapów przewodu habilitacyjnego.

Kraków, dn. 18.08.2021r.

Kazimierz Pityński


Prof. dr hab. med. Kazimierz Pityński
SPECJALISTA GINEKOLOGII I POŁOŻNICTWA
SPECJALISTA GINEKOLOGII ONKOLOGICZNEJ
Tel. 601 541 012
4308150 980604230