

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

I Katedra Ginekologii i Położnictwa, Klinika Patologii Ciąży

Łódź ul. Wileńska 37.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. Agata Karowicz-Bilińska

Ocena dorobku naukowego i aktywności naukowej

dr n. med. Jana Bieńkiewicza w postępowaniu habilitacyjnym.

Przebieg pracy zawodowej.

Dr n. med. Jan Bieńkiewicz w 2010 roku uzyskał dyplom ukończenia studiów na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w trybie indywidualnego toku studiów. Po ukończeniu studiów rozpoczął pracę w Instytucie Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi w Klinice Ginekologii Operacyjnej, Endoskopowej i Ginekologii Onkologicznej kierowanej przez prof. dr hab. Andrzeja Malinowskiego, a następnie Klinice Ginekologii Operacyjnej, Endoskopowej, gdzie pracuje nadal na stanowisku adiunkta.

Na podstawie dysertacji "Rola polimorfizmów genu adiponektyny w raku błony śluzowej trzonu macicy" uzyskał z wyróżnieniem stopień doktora nauk medycznych. Promotorem pracy był prof. dr hab. Andrzej Malinowski.

Rozwój zawodowy jako lekarza ukoronowało uzyskanie przez Habilitanta w roku 2018 specjalizacji z zakresu ginekologii i położnictwa.

Po uzyskaniu specjalizacji w latach 2019-2022 odbył szkolenie specjalizacyjne w dziedzinie ginekologii onkologicznej. W latach 2016 i 2017, dwukrotnie, odbył staże zawodowe z uroginekologii w Evangelisches Krankenhaus Hagen-Haspe. W 2016 roku odbył kolejny staż z uroginekologii, w Napean Hospital, Sydney Medical School Medical University of Sydney, a w 2019 roku szkolenie z histeroskopii operacyjnej w Uniwersyteckim Centrum Medycznym w Mariborze.

Działalność organizacyjna.

Dr n. med. Jan Bieńkiewicz jest członkiem Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników, Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej, Europejskiego Zrzeszenia Towarzystw Uroginekologicznych i Międzynarodowego Towarzystwa Ultrasonografii w Położnictwie i Ginekologii.

Jest członkiem komitetu redakcyjnego czasopisma *Technology in Cancer Research & Treatment* oraz *Oncology and Therapy*.

Jest recenzentem prac oryginalnych w czasopismach: *Medical Science Monitor*, *Journal of Pharmaceutical Research International*, *Oncology and Therapy*, *Cancer Management and Research*, *BMC Women's Health*, *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, *Medicina*, *Technology in Cancer Research & Treatment*, *Targeted Oncology*, *Journal of Obstetrics and Gynaecology*.

Po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych Habilitant kierował projektami wewnętrznymi ICZMP : Ocena korelacji pomiędzy polimorfizmem pojedynczego nukleotydu (-2548G/A) genu leptyny a ryzykiem raka endometrium u otyłych kobiet' oraz 'Analiza długich niekodujących RNA (lncRNA, long non-coding RNA) w raku endometrium'.

Działalność dydaktyczna.

Habilitant od roku 2018 prowadził zajęcia kliniczne w ICZMP ze studentami kierunku lekarskiego Oddziału Studiów w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Jest zaangażowany w kształcenie lekarzy rezydentów, a obecnie jest również kierownikiem specjalizacji z położnictwa i ginekologii. Od 2021 jest współkoordynatorem cyklu szkoleń wewnętrznych dla lekarzy specjalizujących się w położnictwie i ginekologii w ICZMP. W Klinice Ginekologii Operacyjnej, Endoskopowej i Ginekologii Onkologicznej organizuje i prowadzi kursy doskonalące dla lekarzy pod patronatem Fundacji na rzecz Rozwoju Łódzkiej Ginekologii.

Od 2018 roku prowadzi zajęcia seminaryjne, kliniczne oraz wykłady dla studentów IV oraz VI roku Kolegium Wojskowo-Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Prowadzi również egzaminy praktyczne z położnictwa i ginekologii. Organizuje i uczestniczy w egzaminach OSCE (Obiektywny Strukturyzowany Egzamin Kliniczny) w Klinice. Pełni również funkcję koordynatora egzaminu KET w zakresie ginekologii.

W 2017 roku był wykładowcą na konferencji 'Nowe trendy w anestezjologii, ginekologii i położnictwie – spojrzenie multidyscyplinarne' oraz na międzynarodowej konferencji BIT's 15th Annual Congress of International Drug Discovery Science and Technology 2017 w Osace.

Dorobek naukowy.

Na dorobek naukowy Habilitanta składa się 14 publikacji oryginalnych w czasopismach posiadających Impact Factor o łącznej punktacji 44,19 oraz 850 punktów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego. Publikacje w czasopismach nie posiadających Impact Factora w liczbie 3 uzyskały 45 punktów. Habilitant napisał również dwa opisy przypadków, 2 prace pogładowe oraz 2 rozdziały w podręcznikach.

Ogólna punktacja to IF 44.417 i 917 punktów MNiSW.

Liczba cytowań (wg Web of Science Core Collection) wynosi 68 ; Indeks Hirscha – 5

Bez autocytowań - 68 ; Indeks Hirscha – 5

Liczba cytowani wg. Bazy Scopus wynosi - 77 ; Indeks Hirscha – 6. Bez autocytowań - 69 ; Indeks Hirscha – 6.

Habilitant jest pierwszym autorem: - 5 prac oryginalnych posiadających IF uzyskując łącznie IF wynoszący 15.606 oraz punktację MNiSW - 315 pkt. - pracy kazuistycznej bez IF –MNiSW – 2 pkt. - pracy pogładowej z IF IF = 0.227 oraz punktację MNiSW wynoszącą 15 pkt. Łącznie jako pierwszy autor siedmiu publikacji Habilitant uzyskał IF = 15.833 oraz MNiSW - 332 pkt.

Główne osiągnięcie naukowe.

Przedstawione mi do oceny osiągnięcie naukowe dr n. med. Jana Bieńkiewicza zatytułowane 'Rola wybranych czynników genetycznych w ryzyku raka endometrium' składa się z czterech publikacji. Sumaryczny IF dla prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego wynosi 12.065, a według punktacji MNiSW -245 punktów. Habilitant jest pierwszym autorem trzech prac oryginalnych tego cyklu o łącznym IF -10,669 a według punktacji MNiSW -225 punktów.

Cykl tworzą poniższe publikacje : Bieńkiewicz J., Romanowicz H., Malinowski A., Smolarz B. Association of Single Nucleotide Polymorphism -2548 G/A (rs12112075) of leptin gene with endometrial cancer and uterine leiomyomas. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017;

218:113-118, Romanowicz H., Bieńkiewicz J., Szaflik T., Malinowski J., Smolarz B. Association between Gly322Asp polymorphism of hMSH2 (1032G>A, rs4987188) and endometrial cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2017; 10(2): 2199-2204, Bieńkiewicz J., Romanowicz H., Wilczyński M., Jabłoński G., Stepowicz A., Obłąkowska A., Malinowski A., Smolarz B. Association of Single Nucleotide Polymorphism LEP-R c.668A>G (p.Gln223Arg, rs1137101) of leptin receptor gene with endometrial cancer. *BMC Cancer*. 2021; 21(1): 925.

Bieńkiewicz J., Romanowicz H., Szymańska B., Domańska-Senderowska D., Wilczyński M., Stepowicz A., Malinowski A., Smolarz B. Analysis of lncRNA sequences: FAM3D-AS1, LINC01230, LINC01315 and LINC01468 in endometrial cancer. *BMC Cancer*. 2022; 22(1): 343.

Wszystkie te prace powstały po uzyskaniu przez Habilitanta stopnia doktora nauk medycznych. Cykl ten dotyczy zakresu ginekologii onkologicznej poruszając zagadnienia roli czynników genetycznych w rakach endometrium. Autor podjął próbę skorelowania zmian genetycznych, cech klinicznych kobiet chorujących na ten nowotwór i ryzyka zachorowania. Wyniki badań przeprowadzonych przez Habilitanta mogą wpłynąć na lepsze zrozumienie biologii i genetyki tego nowotworu.

Pierwsza w cyklu publikacja ” Association of Single Nucleotide Polymorphism -2548 G/A (rs12112075) of leptin gene with endometrial cancer and uterine leiomyomas” miała na celu zbadanie związku między leptyną, a rakiem endometrium na poziomie genetycznym. Do analizy wybrano polimorfizm pojedynczego nukleotydu -2548 G/A (rs12112075) genu leptyny, który jest jednym z dokładniej zbadanych SNPs w otyłości, bezpośrednio związanej z rakiem endometrium.

Oznaczenia genetyczne wykonane zostały w Zakładzie Genetyki Nowotworów Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, a badanie wykonane zostało na drodze reakcji PCR-RFLP.

Badanie potwierdziło, że genotyp AG tego polimorfizmu wśród kobiet chorujących na raka endometrium występuje rzadziej niż u kobiet z mięśniakami i u pacjentek zdrowych. Pozwala to na przypuszczenie, że ten wariant polimorficzny może zmniejszać ryzyko występowania raka endometrium. Brak korelacji genotypu AG z BMI sugeruje, że w tym wypadku brak jest korelacji z otyłością. Uzyskane zależności sugerują, że allel A może być czynnikiem ryzyka raka endometrium u otyłych kobiet, u szczupłych zaś może wywierać efekt ochronny w stosunku do tej choroby nowotworowej.

Kolejna publikacja to ” Association between Gly322Asp polymorphism of hMSH2 (1032G>A, rs4987188) and endometrial cancer”. W pracy zbadano częstość występowania genotypów i

alleli polimorfizmu SNP Gly322Asp (1032G>A, rs4987188) w hMSH2 u kobiet z rakami endometrium. Polimorfizm ten był badany na drodze reakcji PCR-RFLP.

W badaniu udowodniono, że allel Asp oraz homozygotyczny wariant polimorficzny Asp/Asp istotnie zwiększają ryzyko raka endometrium. Stwierdzono też, że heterozygota Gly/Asp jest istotnie skorelowana z rakiem wysoko zróżnicowanym G1. Dowiedziono również, że SNP Gly322Asp (1032G>A, rs4987188) w hMSH2 może być powiązany z klasycznymi cechami raka trzonu macicy jak: otyłość, cukrzyca czy nieprawidłowe krwawienia maciczne u pacjentek z rakiem trzonu macicy. Polimorfizmy pojedynczego nukleotydu w hMSH2 mają udowodnioną rolę w raku jelita grubego, raku płuca i raku pęcherzyka żółciowego. Znaczenie Gly322Asp (1032G>A, rs4987188) nie zostało dotychczas zbadane w raku endometrium, co postanowił ocenić Habilitant.

W badaniu udowodniono, że allel Asp oraz homozygotyczny wariant polimorficzny Asp/Asp silnie zwiększają ryzyko raka endometrium. Ponadto wykazano, że heterozygota Gly/Asp jest istotnie skorelowana z rakiem wysoko zróżnicowanym G1.

Trzecia publikacja wchodząca w skład głównego osiągnięcia 'Association of Single Nucleotide Polymorphism LEP-R c.668A>G (p.Gln223Arg, rs1137101) of leptin receptor gene with endometrial cancer' stanowi kontynuację i rozwinięcie badania opisanego w 'Association of Single Nucleotide Polymorphism -2548 G/A (rs12112075) of leptin gene with endometrial cancer and uterine leiomyomas'. Praca dotyczy poszukiwania zależności pomiędzy rakiem błony śluzowej trzonu macicy, a markerami DNA na poziomie receptora leptyny- SNP genu receptora leptyny. Rola badanego przez Habilitanta polimorfizmu w transformacji nowotworowej była dotychczas negowana. W publikacji określono częstość występowania genotypów i alleli SNP i skorelowano je z ryzykiem wystąpienia raka endometrium przy uwzględnieniu klinicznych cech otyłości.

W badaniu wykazano istotne różnice w częstości występowania genotypów pomiędzy grupą badaną a kontrolną. Wykazano, że heterozygotyczny wariant polimorficzny AG u kobiet z rakiem endometrium występuje rzadziej niż w grupie kontrolnej, co wskazuje na jego protekcyjny efekt w stosunku do wystąpienia raka endometrium.

Ostatnia z cyklu publikacji: 'Analysis of lncRNA sequences: FAM3D-AS1, LINC01230, LINC01315 and LINC01468 in endometrial cancer' miała na celu poszerzenie i uzupełnienie aktualnego stanu wiedzy na temat znaczenia długiego niekodującego RNA w raku endometrium.

Do badania Habilitant wybrał do oceny sekwencje: FAM3D-AS1, LINC01230, LINC01315 i LINC01468. Ekspresja lncRNA została określona za pomocą względnej kwantyfikacji (RQ).

Ekspresję sekwencji lncRNA skorelowano z ryzykiem występowania raka endometrium oraz poszukiwano korelacji z cechami klinicznymi i histopatologicznymi tego nowotworu. Uzyskane wyniki nie potwierdziły różnic w ekspresji FAM3D-AS1, LINC01230 i LINC01315 między badanymi grupami. Sekwencja LINC01468 u kobiet z rakiem endometrium występowała rzadziej niż w grupie kontrolnej, co może wskazywać na jej rolę protekcyjną. Nie wykazano korelacji między badanymi sekwencjami a klinicznymi i histopatologicznymi cechami pacjentek chorujących na raka endometrium. Wykazano zależność między FAM3D-AS1 i LINC0148 a BMI w grupie kontrolnej.

Podsumowując serię publikacji stanowiących główne osiągnięcie naukowe stwierdzić należy, że zagadnienia te są ze sobą ściśle powiązane tematycznie i podejmują jeden z najważniejszych i narastających problemów dotyczących kobiet w coraz niższej grupie wiekowej.

Częstsze występowanie raka endometrium i jego korelacja z otyłością są zjawiskami, z jakimi stykać się będą onkolodzy coraz częściej. Stąd poszukiwanie innych wykładników wpływających na ryzyko zachorowania na ten nowotwór jest bardzo cennym działaniem.

Powiązanie obecności różnych polimorfizmów pojedynczych nukleotydów, również w genie leptyny, jak i sekwencji lncRNA, zastosowanie nowoczesnych narzędzi badawczych oraz powiązanie uzyskanych zmian z klinicznymi cechami pacjentek chorujących na raka endometrium, jest nie tylko ciekawe, ale również unikalne ze względu na niewielką liczbę lub brak publikacji na ten temat oraz przydatność w określaniu zmian genetycznych obniżających ryzyko zachorowania na ten nowotwór.

Biorąc pod uwagę wymagania stawiane przed habilitantami potwierdzam spełnienie przez Habilitanta warunków ubiegania się o stopień doktora habilitowanego pod względem liczby opublikowanych powiązanych tematycznie prac oryginalnych zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 „Kryteria ewaluacji jakości działalności naukowej „ust. 2 pkt 2 lit. B oraz art. 219 ustawy- „Warunki nadania stopnia doktora habilitowanego.” Dorobek oceniam jako wysoki pod względem ogólnej punktacji Impact Factor, punktacji wg MNiSW uzyskanej po doktoracie, indeksu cytowań, oraz indeksu Hirscha. Przedstawiony cykl prac stanowi znaczący wkład w rozwój dyscypliny nauk medycznych.

Oceniając nie tylko przedstawiony dorobek naukowy, ale również zaangażowanie Habilitanta w pracę dydaktyczną uważam, że w pełni spełnia on wymogi stawiane przy ubieganiu się o

stopień doktora habilitowanego, dlatego popieram wniosek dr n. med. Jana Bieńkiewicza o uzyskanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych w dyscyplinie medycyna.

Prof. dr hab. med.
Agata Karowicz-Bilińska

Łódź 5 grudnia 2022.