

KLINIKA GINEKOLOGII ONKOLOGICZNEJ
Narodowego Instytutu Onkologii
im. Marii Skłodowskiej-Curie -
Państwowego Instytutu Badawczego
ul. W. K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
NIP: 5250008057 REGON: 000288366

NARODOWY INSTYTUT ONKOLOGII
im. Marii Skłodowskiej-Curie -
PAŃSTWOWY INSTYTUT BADAWCZY
ul. W. K. Roentgena 5 02 - 781 Warszawa
NIP: 5250008057 REGON: 000288366

Warszawa 09.01.2023

Dr hab. med. Piotr Sobiczewski
Profesor Instytutu

Klinika Ginekologii Onkologicznej
Narodowy Instytut Onkologii-
Państwowy Instytut Badawczy
Warszawa

Ocena dorobku naukowego i rozprawy habilitacyjnej dr n med. Jana Bieńkiewicza

Przebieg pracy naukowo -zawodowej

Dr n med. Jan Bieńkiewicz ukończył z wyróżnieniem studia na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w 2010 r. Już w trakcie studiów wykazywał się aktywnością naukową działając w studenckim kole naukowym a od trzeciego roku realizował indywidualny tok studiów w Klinice Chirurgii Onkologicznej. W trakcie studiów odbywał staże w ośrodkach zagranicznych w ramach studenckich praktyk zawodowych oraz w ramach programu Erasmus a efektem jego zainteresowań naukowych była pierwsza publikacja w *Onkologii Polskiej* dotycząca chorych z mutacją BRCA1.

Po ukończeniu studiów rozpoczął pracę w Klinice Ginekologii Operacyjnej , Endoskopowej i Ginekologii Onkologicznej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi gdzie jest zatrudniony do chwili obecnej na stanowisku adiunkta.

Głównym nurtem zainteresowań habilitanta były zagadnienia genetyki w nowotworach ginekologicznych w szczególności związane z etiopatogenezą raka endometrium co skłoniło go do podjęcia badań, które realizował we współpracy z Zakładem Genetyki Nowotworów Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi (ICZMP).

Efektom tych badań była praca doktorska i nadanie w 2015 r. przez Radę Naukową ICZMP w Łodzi stopnia naukowego doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy „Rola polimorfizmów genu adiponektyny w raku błony śluzowej trzonu macicy”. Praca została wyróżniona a wyniki badań opublikowano w prestiżowym czasopiśmie *Pathologic Oncology Research* w 2016 roku.

Badanie polegało na korelacji pomiędzy polimorfizmem pojedynczego nukleotydu (SNP) +276G>T (rs1501299) *ADIPOQ* a ryzykiem raka endometrium i otyłością. W pracy wykazano że allel G badanego polimorfizmu może być potencjalnym czynnikiem ryzyka a allel T ewentualnym czynnikiem protekcyjnym występowania raka endometrium.

Po doktoracie dr n med. Jan Bienkiewicz kontynuował badania dotyczące genetyki w raku endometrium w ramach dwóch projektów badawczych :

„ Ocena korelacji pomiędzy polimorfizmem pojedynczego nukleotydu (-2548G/A) genu leptyny a ryzykiem raka endometrium u otyłych kobiet „ w ramach Grantu Młodego Naukowca w ICZMP oraz „ Analiza długich niekodujących RNA w raku endometrium”.

Wyniki przeprowadzonych badań zostały opublikowane w trzech pracach o łącznej punktacji MNISW -225 pkt oraz współczynnika oddziaływania (IF) 10,669 i wchodzą w skład osiągnięcia naukowego stanowiącego podstawę wszczęcia postępowania habilitacyjnego.

Obecnie doktor n med. Jan Bienkiewicz prowadzi kolejny projekt badawczy „ Analiza długich niekodujących RNA w raku jajnika „w ramach grantu wewnętrznego ICZMP.

Swoją bogatą aktywność naukowo -badawczą oraz dydaktyczną dr Jan Bienkiewicz realizuje również w oparciu o Uniwersytet Medyczny w Łodzi gdzie od roku 2018 jest związany z Kliniką Ginekologii Operacyjnej i Endoskopowej będąc obecnie zatrudnionym na stanowisku adiunkta.

Drugim obszarem zainteresowań habilitanta są zagadnienia związane z uroginekologią a w szczególności diagnostyka ultrasonograficzna w zaburzeniach statyki miednicy i nietrzymania moczu.

Dr Jan Bienkiewicz zajmuje się diagnostyką oraz leczeniem tych zaburzeń w Klinice Ginekologii Operacyjnej, Endoskopowej i Ginekologii Onkologicznej ICZMP . Swoje umiejętności doskonalił odbywając staże w renomowanych ośrodkach zagranicznych między innymi w Evangelisches Krankenhaus Hagen-Haspe w Niemczech oraz w Sydney Medical School w Australii gdzie nawiązał współpracę ze światowej sławy autorytetem w tej dziedzinie prof. Hansem Peterem Dietzem.

Habilitant brał udział w realizowanym tam projekcie badawczym, którego efektem była w 2019 roku publikacja w renomowanym piśmie z listy filadelfijskiej *Ultrasound Obstetrix and Gynecology* o współczynniku oddziaływania (IF) 5,571.

Dr Jan Bieńkiewicz jest członkiem towarzystw naukowych: Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników, Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej, Europejskiego Zrzeszenia Towarzystw Uroginekologicznych oraz Międzynarodowego Towarzystwa Ultrasonografii w Położnictwie i Ginekologii.

Działalność dydaktyczna

Dr Jan Bieńkiewicz prowadzi zajęcia ze studentami kierunku lekarskiego w ramach pracy w ICZMP, jest ponadto zaangażowany w kształcenie rezydentów specjalizujących się w zakresie ginekologii i położnictwa a obecnie pełni nawet funkcję współkoordynatora cyklu szkoleń.

Od 2018 roku realizuje swoje obowiązki dydaktyczne w Uniwersytecie Medycznym w Łodzi prowadząc zajęcia seminaryjne oraz wykłady dla studentów IV oraz VI roku Wydziału Wojskowo Lekarskiego.

Przebieg pracy zawodowej

W 2018 roku dr Jan Bieńkiewicz uzyskał po odbyciu wymaganych staży i zdaniu egzaminu tytuł specjalisty w zakresie ginekologii i położnictwa, obecnie kontynuuje swój rozwój zawodowy odbywając szkolenie specjalizacyjne w dziedzinie ginekologii onkologicznej.

Ocena rozprawy habilitacyjnej

Na rozprawę habilitacyjną pt. „Rola wybranych czynników genetycznych w ryzyku raka endometrium „składa się cykl publikacji – czterech prac oryginalnych o łącznej punktacji MNISW 245 punktów oraz współczynniku oddziaływania (IF) 12,065.

Publikacje są wynikiem kilkuletnich badań, które habilitant prowadził we współpracy między innymi z Zakładem Genetyki ICZMP oraz Zakładem Patomorfologii Nowotworów. Badania dotyczyły głównego nurtu zainteresowań habilitanta czyli zaburzeń genetycznych w raku endometriūm oraz ich ewentualnego związku z kliniką tego nowotworu. Zainteresowanie tymi zagadnieniami dr Jan Bieńkiewicz wykazywał już od czasu studiów, następnie rozwijał je w trakcie pracy zawodowej, co znalazło odzwierciedlenie w pracy doktorskiej pt. „ Rola polimorfizmów genu adiponektyny w raku błony śluzowej trzonu macicy”.

Cykl prac stanowiących rozprawę habilitacyjną dotyczy bardzo aktualnego zagadnienia jakim jest profil molekularny raka endometrium. Widomo obecnie , że tradycyjny podział na raka endometrium typu I i II jest już głównie historyczny a kluczowe znaczenie rokownicze mają przede wszystkim cechy genetyczne nowotworu.

Habilitant podjął zatem temat niezwykle aktualny i niełatwy zarazem jakim jest badanie polimorfizmów pojedynczego nukleotydu u chorych z rakiem endometrium , których rola nadal jest mało poznana .

Najczęściej występujące polimorfizmy dotyczą genów *HNF1B*, *KLF*, *EIF2AK*, *CYP19A1*, *SOX4* i *MYC* , natomiast zmiany genetyczne w raku endometrium mogą obejmować całe spektrum zaburzeń, które mogą mieć wpływ na cechy kliniczne tego nowotworu a ustalenie ich znaczenia dla rozwoju choroby oraz rokowania wymaga dalszych badań („*Bafligil C. and al. J Med. Genetics, 2020, Association between genetic polymorphisms and endometrial cancer risk: a systematic review*”).

Jak wiadomo podwyższony poziom leptyny jest związany z otyłością oraz koreluje z ryzykiem raka endometrium. Jak najbardziej uzasadniony zatem był wybór celu badawczego – analiza polimorfizmu pojedynczego nukleotydu genu leptyny, która jest przedmiotem pierwszej i trzeciej z prezentowanych publikacji .

W pierwszej z nich „ Association of Single Nucleotid Polymorphism -2548 G/A (rs 12112075) of leptin gene with endometrial cancer and uterine leiomyomas” poddano analizie DNA z blozków parafinowych 120 kobiet operowanych z powodu raka endometrium i 90 operowanych z powodu mięśniaków macicy, grupę kontrolną stanowiło 90 zdrowych kobiet, u których wykonano badanie genetyczne materiału z krwi obwodowej. Wszystkie trzy grupy były analizowane w odniesieniu do BMI pacjentek .W pracy wykazano że genotyp AG badanego polimorfizmu u kobiet z rakiem endometrium niezależnie od BMI występuje statystycznie rzadziej niż u kobiet z mięśniakami i u pacjentek zdrowych. Dodatkowo wykazano , że allel A u otyłych pacjentek z rakiem endometrium występuje częściej niż u pacjentek szczupłych z grupy kontrolnej natomiast allel G rzadziej .

Wnioski z tej pracy, które autor przedstawia są jednak w mojej opinii zbyt daleko idące. Na podstawie wyników można jedynie stwierdzić , że genotyp AG SNP-2548 G/A (rs12112075) najprawdopodobniej występuje z niższą częstością u chorych na raka endometrium, natomiast sformułowanie „ może stanowić czynnik ochronny w stosunku do raka endometrium „, wydaje się zbyt daleko idące . Stwierdzenie , że „ allel A SNP -2548 GA może być czynnikiem ryzyka raka endometrium u kobiet otyłych zaś u kobiet szczupłych wywiera efekt ochronny” wymaga również komentarza. Na podstawie badania wyłącznie mutacji somatycznych w guzie nowotworowym trudno mówić o ryzyku genetycznym , dodatkowo jak zresztą sam autor komentuje istotnym ograniczeniem są relatywnie małe grupy jak na wyciąganie

definitywnych wniosków dotyczących istotnych zaburzeń genetycznych.

Na uwagę zasługuje koncepcja tego badania: skoro poziom leptyny koreluje z otyłością i podwyższa ryzyko raka endometrium, zatem badanie tych zależności na poziomie genetycznym dostarcza szczególnie cennych informacji na temat etiopatogenezy tego nowotworu.

Kontynuacją tych badań jest trzecia publikacja w prezentowanym cyklu „ Association of SNP *LEP-R* c.668A>G (p.Gln223Arg, rs1137101) of leptin receptor gene with endometrial cancer” opublikowana w *BMC Cancer* w 2021r , o współczynniku oddziaływania (IF) 4,430.

Badanie zostało przeprowadzone na tych samych grupach 120 i 90 pacjentek i polegało na ocenie występowania polimorfizmu pojedynczego nukleotydu (SNP) genu receptora leptyny rs1137101 A>G.

W badaniu wykazano, że heterozygotyczny wariant polimorficzny AG występuje rzadziej w guzie u kobiet z rakiem endometrium niż w grupie kontrolnej z mięśniakami . Pewnym ograniczeniem, jak zresztą sam autor zauważa w dyskusji jest relatywnie mała grupa badana oraz fakt , że grupę kontrolną stanowiły pacjentki z mięśniakami, u których dotychczas związek z genem leptyny nie został dostatecznie zbadany. Praca ta w znacznym stopniu przyczynia się do wyjaśnienia roli polimorfizmu pojedynczego nukleotydu genu receptora leptyny rs1137101 A>G, którego rola w karcynogenezie była dotychczas negowana.

Badanie dotyczące aspektu genetycznego w raku endometrium i układu naprawy niesparowanych zasad jest przedmiotem drugiej w cyklu publikacji „Association between Gly322Asp polymorphism of *hMSH2* (1032G>A,rs4987188) and endometrial cancer.”

Badanie polegało na ocenie polimorfizmu Gly322Asp (1032G>A), w genie *hMSH2* , który jest związany z zamianą glicyny na kwas asparaginowy w kodonie 322. Grupę badaną stanowiło 450 pacjentek operowanych z powodu raka endometrium , u których wykonano oznaczenie z materiału genetycznego z blozków parafinowych , grupę kontrolną stanowiło 440 zdrowych kobiet, u których materiał do badania stanowiła krew obwodowa.

Wyniki tego badania są niezwykle interesujące i wskazują na zależności dotychczas mało poznane.

Badanie wykazało, że allel Asp oraz homozygotyczny wariant polimorficzny Asp/Asp są

związane z rakiem endometrium. Dodatkowo wykazano również, że wariant heterozygotyczny Gly/Asp SNP Gly322Asp (1032G>A, rs4987188) *hMSH* koreluje z postacią wysoko zróżnicowanego raka endometrium oraz może być powiązany z klasycznymi czynnikami ryzyka raka endometrium : otyłością i cukrzycą.

Tematem czwartej z cyklu publikacji „ Analysis of lncRNA sequences : *FAM3D*, *LINC01230*, *LINC01315* and *LINC01468*” opublikowanej w BMC Cancer w 2022 o współczynniku oddziaływania (IF) 4,430 jest analiza występowania wybranych sekwencji nici długiego niekodującego RNA w przypadkach raka endometrium. Grupę badaną stanowił materiał pochodzący z bloczków parafinowych od 120 chorych operowanych z powodu raka trzonu macicy, grupę kontrolną stanowił materiał od 80 chorych operowanych z powodu mięśniaków macicy. Badanie nie wykazało korelacji pomiędzy lncRNA *FAM3D*, *LINC01230*, *LINC01315* *LINC01468* a klinicznym i histopatologicznymi cechami pacjentek z rakiem endometrium . Wykazano natomiast rzadsze występowanie sekwencji *LINC01468* w grupie chorych z rakiem endometrium. Praca ta niewątpliwie przyczyniła się do pogłębienia wiedzy na temat roli lncRNA w raku endometrium aczkolwiek trzeba mieć na uwadze pewne ograniczenia, które nie pozwalają na wysuwanie szerszych wniosków ze względu na relatywnie niewielkie grupy badane.

Podsumowując, cykl 4 publikacji składa się z prac oryginalnych , powiązanych tematycznie i przedstawia wyniki badań prowadzonych przez habilitanta, które dotyczą zagadnień związanych z zaburzeniami genetycznymi w raku endometrium. Badania zostały zaprojektowane przez habilitanta, są wynikiem jego kilkuletniej pracy w tym zakresie oraz stanowią istotny wkład w aktualny stan wiedzy na ten temat.

Wyniki tych badań stanowią niewątpliwie istotny wkład do wyjaśnienia pewnych wybranych fragmentów skomplikowanych zależności genetycznych u chorych z rakiem endometrium.

Wszystkie prace zostały opublikowane w prestiżowych czasopismach, dr Jan Bieńkiewicz jest pierwszym autorem w 3 z nich, sumaryczny punktacja tych publikacji wynosi 245 pkt MNISW, współczynnik oddziaływania (IF) wynosi 12,065.

Ocena danych naukometrycznych i dorobku publikacyjnego

Podsumowując ocenę dorobku naukowego oparłem się na analizie bibliometrycznej sporządzonej przez Dział Informacji Naukowej ICZMP.

Habilitant jest autorem trzech publikacji przed uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych, w tym jednej pracy oryginalnej, jednej poglądowej i jednego opisu przypadku o łącznym współczynniku IF 1,467 i 32 pkt MNISW.

Po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych znacząco powiększył swój dorobek ; jest autorem i współautorem kolejnych 13 prac oryginalnych , w tym w pięciu jako pierwszy autor, w większości w renomowanych czasopismach o znaczącym współczynniku oddziaływania o łącznej punktacji IF 42, 950 i 885 pkt MNISW. Ponadto jest autorem lub współautorem kolejnej pracy poglądowej oraz dwóch rozdziałów w podręcznikach.

Całkowity dorobek habilitanta to 14 prac oryginalnych w czasopismach z IF, 3 prace w czasopismach bez IF , opis przypadku, dwie prace poglądowe oraz autorstwo 2 rozdziałów w podręcznikach.

Sumaryczny IF wynosi 44,417 i 917 punktów wg. punktacji MNISW.

Liczba cytowani według bazy Web of Science wynosi 68 , Indeks Hirscha wynosi 6.

Ponadto dr Jan Bieńkiewicz brał czynny udział oraz wygłosił referaty w ramach kilku zjazdów polskich i międzynarodowych i jest członkiem czterech Towarzystw Naukowych.

W trakcie swojej pracy zawodowej odbywał staże naukowe w renomowanych ośrodkach zagranicznych , jest członkiem komitetu redakcyjnego w dwóch renomowanych czasopismach : Technology in Cancer Research and Treatment oraz Oncology and Therapy.


W podsumowaniu należy podkreślić, że przedstawiona mi do oceny cykl publikacji jako rozprawa habilitacyjna oparty jest na wieloletnich badaniach, które doktor Jan Bieńkiewicz prowadził od początku swojej pracy zawodowej. Habilitant jest głównym autorem koncepcji tych badań i zostały one przez niego zaprojektowane. Należy podkreślić, że badania prowadzone przez kandydata oraz uzyskane wyniki mają nowatorski charakter o czym może też świadczyć fakt, że zostały opublikowane w pismach o międzynarodowym zasięgu z Listy Filadelfijskiej. Badania te dotyczą niezwykle ciekawego i istotnego zagadnienia jakim są

zaburzenia genetyczne w raku endometrium. Badania te niewątpliwie przyczyniają się do pogłębienia wiedzy na ten temat ponieważ dotyczą aspektów genetycznych , które nie zostały dotychczas wystarczająco zbadane.

Reasumując, całokształt dorobku naukowego, jak również dotychczasową działalność dydaktyczną dr med. Jana Bieńkiewicza oceniam wysoko.

Uważam, że osiągnięcia naukowe, a także dotychczasowy dorobek naukowy spełniają w pełni kryteria określone w art. 219 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o Szkolnictwie wyższym i nauce Dz.U. 2021 poz. 478 ze zm.

Wnoszę zatem o dopuszczenie dr med. Jana Bieńkiewicza do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.


Dr hab. n. med. Piotr Sobiczewski
specjalista ginekolog-onkolog
02-796 Warszawa
ul. Wąwozowa 8 m 185
42 84 86 60