

Kraków, 24.01.2023

Prof. dr hab. n. med. Paweł Blecharz
Narodowy Instytut Onkologii
Państwowy Instytut Badawczy, im. M.Skłodowskiej-Curie
Oddział w Krakowie
Klinika Ginekologii Onkologicznej
31-115 Kraków
Ul .Garncarska 11

**Na podstawie uchwały 98/2022 Rady Naukowej Instytutu „Centrum Zdrowia Matki Polki” w Łodzi
w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych
i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne
doktorowi nauk medycznych Janowi Bieńkiewiczowi
przedstawiam poniższą recenzję**

1. Informacje o kandydacie

Kandydat uzyskał stopień doktora nauk medycznych w Instytucie Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi na podstawie rozprawy pt. 'Rola polimorfizmów genu adiponektyny w raku błony śluzowej trzonu macicy' w roku 2015. Promotorem przewodu doktorskiego był prof. dr hab. n. med. Andrzej Malinowski, a praca została wyróżniona przez komisję doktorską. Obecnie trwające postępowanie habilitacyjne, którego dotyczy recenzja, jest pierwszym w karierze naukowej Kandydata,

Doktor Jan Bieńkiewicz swoją pracę zawodową rozpoczął po stażu podyplomowym, w 2011 roku w Klinice Ginekologii Operacyjnej, Endoskopowej i Ginekologii Onkologicznej, Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki. Jego kariera zawodowa przebiegała od stanowiska lekarza-rezydenta aż do adiunkta. We wspomnianej Klinice Kandydat pracuje do dziś. Ponadto w 2018 roku został zatrudniony w Klinice Ginekologii Operacyjnej i Endoskopowej, Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, gdzie zajmuje dziś stanowisko adiunkta.

2. Obowiązujące przepisy prawa i kryteria oceny wniosku kandydata

Niniejszą recenzję przygotowano zgodnie z przepisami określonymi w ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce., rozdział 3, art. 218 do 226.

3. Informacje o ocenianych osiągnięciach naukowych

Osiągnięciem naukowym Kandydata, stanowiącym podstawę do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego jest cykl publikacji pt.: 'Rola wybranych czynników genetycznych w ryzyku raka endometrium' Na powyższy cykl składają się 4 publikacje w 4 międzynarodowych czasopismach naukowych, o łącznej wartości bibliometrycznej wg MNiSW: 245 pkt, a wg IF: 12.065.

Cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych, spełniający kryteria opisane w art. 219 ust. 1. pkt 2b wymienionej wcześniej ustawy stanowią następujące publikacje:

1. 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. *MNiSW: 25 pkt, IF: 1.809* (praca oryginalna)
2. 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. *MNiSW: 20 pkt, IF: 1.396* (praca oryginalna)
3. 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. *MNiSW: 100 pkt, IF: 4.430* (praca oryginalna)
4. 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. *MNiSW: 100 pkt, IF: 4.430* (praca oryginalna)

Kandydat w swojej pracy składającej się na osiągnięcie naukowe skupił się na roli, jaką grają w epidemiologii, występowaniu czynników ryzyka, obrazie klinicznym i histopatologicznym raka endometrium (RE) niewielkie zmiany w sekwencjach kodujących genów istotnych z punktu widzenia RE. Zmiany te zwane polimorfizmami pojedynczego nukleotydu – SN są bardzo powszechne w genomie człowieka, a ich występowanie jest regularnie katalogowane w ogólnodostępnej bazie *National Center for Biotechnology Information (NCBI)* i *National Human Genome Research Institute (NHGRI)*. Jednak ich dokładne znaczenie pozostaje niejasne. Te właśnie zagadnienia były tematem 3 z 4 publikacji Kandydata, z kolei czwarta z nich poświęcona była znaczeniu niekodującego RNA w RE

i jego związkowi z cechami mikroskopowymi oraz klinicznymi raka. Kandydat jasno przedstawił wnioski płynące z cyklu prac, które przedstawiają się następująco:

Publikacja nr 1

- genotyp AG SNP -2548 G/A (rs12112075) *LEP* może stanowić czynnik ochronny przed wystąpieniem RE, niezależnie od otyłości, której dotyczy
- allel A SNP -2548 G/A (rs12112075) *LEP* może być czynnikiem wystąpienia ryzyka RE u otyłych kobiet, zaś u szczupłych pacjentek może wywierać efekt ochronny w stosunku do tej choroby
- SNP -2548 G/A (rs12112075) *LEP* nie jest związany z mięśniakami macicy

Publikacja nr 2

- allel Asp oraz polimorficzny wariant Asp/Asp SNP Gly322Asp (1032G>A, rs4987188) *hMSH2* są czynnikami ryzyka wystąpienia RE
- wariant heterozygotyczny Gly/Asp SNP Gly322Asp (1032G>A, rs4987188) *hMSH2* jest skorelowany z występowaniem wysoko dojrzałego (G1) RE
- SNP Gly322Asp (1032G>A, rs4987188) w *hMSH2* może być powiązany z klasycznymi cechami chorych na RE, takimi jak otyłość, cukrzyca i nieprawidłowe krwawienia maciczne

Publikacja nr 3

- wariant polimorficzny AG SNP rs1137101 A>G (p.Gln223Arg), *LEP-R* może być czynnikiem chroniącym przed występowaniem RE

Publikacja nr 4

- sekwencja lncRNA *LINC01468* może wykazywać działanie ochronne w stosunku do raka endometrium chroniące przed wystąpieniem RE
- sekwencje lncRNA *FAM3D-AS1*, *LINC01230* i *LINC01315* nie mają znaczenia w ryzyku występowania RE
- sekwencje lncRNA *FAM3D-AS1*, *LINC01230*, *LINC01315* i *LINC01468* nie są skorelowane z klinicznymi i histopatologicznymi cechami chorych na RE

Wyniki badań Kandydata stanowią spójną całość i mogą zostać uznane za osiągnięcie naukowe. Jego wartość została doceniona przez recenzentów poprzez publikacje w renomowanych i wysoko punktowanych czasopismach. Stanowi ono z pewnością ważny wkład w badania molekularne tego

coraz częstszego, zwłaszcza w krajach rozwiniętych, nowotworu, szczególnie w obliczu szybko rosnącej zachorowalności, a także umieralności na ten dotychczas marginalizowany nowotwór. Co prawda ich znaczenie praktyczne i kliniczne aktualnie wydaje się niewielkie jednak w dobie gwałtownego rozwoju biologii molekularnej, rosnącej dostępności technik diagnostyki molekularnej oraz szans na praktyczne wykorzystanie edycji genów w przyszłości te odkrycia mogą posłużyć jako cenne narzędzie do indywidualizacji leczenia chorych na RE a nawet modelowania przebiegu choroby. Z tego powodu osiągnięcie naukowe Kandydata stanowi istotny wkład w rozwój onkogenetyki, dziedziny medycyny bardzo szybko rozwijającej się i zajmującej coraz istotniejsze miejsce w diagnostyce i leczeniu chorób nowotworowych. Należy docenić spójność tematyczną prac Kandydata, skupionych na konkretnym problemie, jakim jest znaczenie zaburzeń genetycznych w genomie komórki nowotworowej RE.

Kandydat jest pierwszym autorem 3 i drugim jednej z cyklu publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe. Jego wkład w osiągnięcie naukowe oceniam jako wiodący.

4. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej.

Kandydat swoją aktywność naukową rozpoczął już w trakcie studiów medycznych, kiedy to opublikował, jako pierwszy autor, swoją pierwszą pracę naukową. W trakcie studiów dwukrotnie odbywała zagraniczne praktyki zawodowe w Brazylii i Nepalu. Był także stypendysta programu wymiany studenckiej Sokrates-Erasmus, na Uniwersytecie w Norymberdze. W 2015 roku obronił z wyróżnieniem rozprawę doktorską pt. 'Rola polimorfizmów genu adiponektyny w raku błony śluzowej trzonu macicy', której fragmenty opublikował w renomowanym, krajowym czasopiśmie. Po doktoracie pełniłem funkcję kierownika dwóch wewnętrznych projektów badawczych. Wyniki badań przeprowadzonych w ramach obu powyższych projektów zostały opublikowane w trzech publikacjach o łącznej punktacji: MNiSW: 225 pkt, IF: 10.669 (Publikacje I, III, IV wymienione w osiągnięciu naukowym). Obecnie Kandydat kieruje kolejnym projektem badawczym, związanym z analizą niekodujących sekwencji RNA w raku jajnika.

W swojej karierze naukowej Kandydat był autorem lub współautorem 3 publikacji przed doktoratem (łączna punktacja MNiSW/IF wynosi odpowiednio 32 i 1.24) i 17 po doktoracie (łączna punktacja MNiSW/IF wynosi odpowiednio 885 i 42.95). Jest pierwszym autorem 7 prac o łącznym IF = 15.833. Liczba cytowań prac Kandydata wg Web of Science/Scopus wynosi odpowiednio 68 i 77. Index Hirscha wg Web of Science/Scopus wynosi odpowiednio 5 i 6. Kandydat publikował swoje

prace w tak renomowanych i wysoko punktowanych czasopismach jak *Cancers*, *BMC Cancer* czy *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*.

Kandydat od 4 lat pełni funkcje adiunkta w 2 jednostkach badawczych: Uniwersytecie Medycznym w Łodzi oraz Instytucie Centrum Zdrowia Matki Polski w Łodzi. Jest członkiem 2 komitetów redakcyjnych czasopism międzynarodowych oraz recenzentem w licznych czasopismach. Jest współautorem 2 rozdziałów w krajowych podręcznikach z zakresu ginekologii onkologicznej.

W mojej opinii Kandydat spełnia kryterium wykazania się istotną działalnością naukową.

5. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę.

Działalność dydaktyczna Kandydata rozpoczęła się wraz z zatrudnieniem w Instytucie Centrum Zdrowia Matki w Łodzi w 2011 roku. Prowadził w ICZMP zajęcia kliniczne ze studentami kierunku lekarskiego oddziału studiów Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w języku angielskim. Od 2021 roku pełni funkcję współkoordynatora cyklu szkoleń wewnętrznych dla lekarzy specjalizujących się w położnictwie i ginekologii. W Klinice Ginekologii Operacyjnej, Endoskopowej i Ginekologii Onkologicznej bierze udział w organizacji i prowadzeniu odbywających się pod patronatem Fundacji na rzecz Rozwoju Łódzkiej Ginekologii praktycznych kursów doskonalących dla lekarzy. Ponadto, od 2018 roku prowadzi zajęcia seminaryjne, kliniczne oraz wykłady dla studentów IV oraz VI roku Wydziału Wojskowo-Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Z przedstawionej dokumentacji wynika również, że była prelegentem na 3 krajowych i zagranicznych konferencjach naukowych, które miały miejsce w 2017 roku.

6. Podsumowanie

W mojej opinii Kandydat spełnia kryteria wymagane do otrzymania tytułu naukowego doktora habilitowanego nauk medycznych. Jego dorobek naukowy jest znaczący a wartość osiągnięcia naukowego bardzo istotna. Kandydat wykazał się na przestrzeni ostatnich 11 lat istotną działalnością dydaktyczną i popularyzującą naukę. Podsumowując, doktor nauk medycznych Jan Bieńkiewicz spełnia wszystkie kryteria określone w ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, odnośnie uzyskania tytułu doktora habilitowanego nauk medycznych. Wnoszę do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu „Centrum Zdrowia Matki Polski” w Łodzi skierowanie wniosku Kandydata do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

