

Warszawa, 31 lipca 2019 roku

dr hab. n. med. Michał Grąt

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby

Warszawski Uniwersytet Medyczny

RECENZJA OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO, DOROBKU NAUKOWEGO ORAZ OSIĄGNIĘĆ DYDAKTYCZNYCH I ORGANIZACYJNYCH W POSTĘPOWANIU HABILITACYJNYM DR N. MED. MIROŚŁAWA ŚNIETURY

Dr n. med. Mirosław Śnietura ukończył studia na Wydziale Lekarskim Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach w 1996 roku, uzyskując dyplom lekarza. Po studiach został zatrudniony na stanowisku młodszego asystenta w II Katedrze i Klinice Ginekologii i Położnictwa Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach, gdzie pracował do roku 1999. Następnie rozpoczął pracę w Zakładzie Patologii Nowotworów Centrum Onkologii - Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w oddziale w Gliwicach, początkowo na stanowisku młodszego asystenta, a następnie asystenta naukowo-badawczego i adiunkta. W 2014 roku został zastępcą Kierownika Zakładu Patologii Nowotworów, którą to funkcję pełni do dzisiaj. Dr n. med. Mirosław Śnietura zdobył również wykształcenie informatyczne na Politechnice Opolskiej, w której uzyskał dyplomy inżyniera informatyka w specjalności systemy informatyczne, a następnie magistra inżyniera informatyka w specjalności sieci komputerowe i systemy baz danych. Stopień doktora nauk medycznych uzyskał w 2011 roku na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „Ocena wartości prognostycznej i predykcyjnej ekspresji genu PTEN oraz infekcji HPV u chorych na raka płaskonabłonkowego regionu głowy i szyi”. Promotorem pracy doktorskiej był prof. nadzw. dr hab. Dariusz Lange.

OCENA OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO W FORMIE CYKLU PUBLIKACJI PT. „ROLA WIRUSA BRODAWCZAKA LUDZKIEGO W NOWOTWORACH WYBRANYCH LOKALIZACJI POZAGENITALNYCH”

Osiągnięciem naukowym przedstawionym przez dr n. med. Mirosław Śnieturę jest cykl pięciu publikacji oryginalnych i jednego opisu przypadku zatytułowany „Rola wirusa brodawczaka ludzkiego w nowotworach wybranych lokalizacji pozagenitalnych”. Wszystkie prace wchodzące w skład cyklu zostały opublikowane w indeksowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym o punktacji Impact Factor w zakresie od 1,546 do 2,647 i punktacji Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego w zakresie od 20 do 40 punktów. Dr n. med. Mirosław Śnietura jest pierwszym autorem czterech z pięciu publikacji oryginalnych, pierwszym autorem opisu przypadku oraz trzecim autorem jednej pracy oryginalnej. Sumaryczny współczynnik Impact Factor i punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego wszystkich prac zawartych w cyklu wynoszą odpowiednio 13,898 i 160.

Przedstawiony cykl jest spójny tematycznie i dotyczy udziału zakażeń HPV w etiopatogenezie nowotworów poza układem rozrodczym. Obejmuje on następujące pozycje:

1. Snietura M, Waniczek D, Nowakowska-Zajdel E, Pigłowski W, Kopec A, Muc-Wierzgón M. Does human papilloma virus participate in colorectal carcinogenesis? *J Biol Regul Homeost Agents*. 2012;26:757-62.
2. Snietura M, Waniczek D, Pigłowski W, Kopec A, Nowakowska-Zajdel E, Lorenc Z, Muc-Wierzgón M. Potential role of human papilloma virus in the pathogenesis of gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2014;20:6632-7.
3. Snietura M, Rutkowski T, Pigłowski W, Hajduk A, Wygoda A, Skłodowski K, Lange D. Human papillomavirus DNA in pharyngeal scrapes as a marker of HPV-related squamous cell cancer of the oropharynx. *J Clin Virol*. 2015;71:34-9.
4. Snietura M, Lamch R, Kopec A, Waniczek D, Likus W, Lange D, Markowski J. Oral and oropharyngeal papillomas are not associated with high-risk human papillomavirus infection. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;274:3477-3483.
5. Snietura M, Chelmecka-Wiktorczyk L, Pakulo S, Kopec A, Pigłowski W, Drabik G, Kosowski B, Wyrobek L, Stanek-Widera A, Balwierz W. Vertically transmitted HPV-dependent squamous cell carcinoma of the external auditory canal : Case report of a child. *Strahlenther Onkol*. 2017;193:156-161.
6. Mazurek AM, Rutkowski T, Śnietura M, Pigłowski W, Suwiński R, Skłodowski K. Detection of circulating HPV16 DNA as a biomarker in the blood of patients with human papillomavirus-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2019;41:632-641.

Pierwsze dwie publikacje opisują badania dotyczące potencjalnej roli zakażeń wirusami brodawczaka ludzkiego o wysokim ryzyku kancerogenezy w rozwoju dwóch nowotworów przewodu pokarmowego – raka jelita grubego i raka żołądka. Deklarowany wkład Habilitanta w powstanie tych publikacji wynosi odpowiednio 75% i 70%. W pierwszym badaniu (*Biol Regul Homeost Agents*. 2012;26:757-62) poszukiwano obecności zakażeń HPV w łącznie 50 preparatach tkankowych utrwalonych w formalinie i zawieszonych w parafinie. W 10 przypadkach były to wycinki z polipów, w kolejnych 10 wycinki z guzów o typie gruczolakoraka pobrane podczas sigmoidoskopii, a w 30 preparaty chirurgiczne wyciętych guzów jelita grubego. W żadnym z badanych preparatów nie stwierdzono obecności zakażenia HPV, co przeczy wcześniejszym doniesieniom o częstej obecności DNA HPV w gruczolakorakach jelita grubego i potencjalnej roli zakażeń HPV w powstawaniu tych nowotworów. Drugie badanie (*World J Gastroenterol*. 2014;20:6632-7) przeprowadzono na 89 chorych leczonych chirurgicznie z rozpoznaniem histopatologicznym rakiem żołądka, niezależnie od stopnia zaawansowania choroby nowotworowej. W pięciu przypadkach pobrany materiał nie nadawał się do oceny z powodu zbyt małej ilości tkanki lub uszkodzenia DNA, w związku z czym wyniki oparto na ocenie 84 preparatów histopatologicznych. Podobnie jak w pierwszej publikacji, nie stwierdzono obecności zakażenia HPV w żadnym z guzów. Wyniki obu badań przeczą istotnej roli zakażeń wirusami brodawczaka ludzkiego w powstawaniu nowotworów raka jelita grubego i żołądka, co stanowi ważną z punktu widzenia naukowego obserwację. Badanie przeprowadzone zostało w sposób prawidłowy a ich wyniki

przedstawiono jasno. Obecności wirusów brodawczaka ludzkiego poszukiwano zarówno poprzez metodę PCR, jak i barwienie immunohistochemiczne w kierunku białka p16. W obu publikacjach zwraca uwagę wartościowa dyskusja, odnosząca w sposób szczegółowy uzyskane wyniki do wcześniejszych badań, co wskazuje na dobre przygotowanie merytoryczne Habilitanta. Pewnym ograniczeniem zastosowanych metod jest wykorzystanie testów PCR ukierunkowanych na wykrycie genu L1, który może być utracony w procesie integracji DNA, co może zmniejszać czułość w porównaniu do testów opartych na wykrywaniu genów E6/E7 wirusa. Biorąc jednak pod uwagę niewykrycie wirusów HPV w żadnym z badanych preparatów, nie wydaje się to w sposób istotny wpływać na uzyskane wyniki.

W trzecim badaniu (*J Clin Virol.* 2015;71:34-9) poddano ocenie przydatność wymazów szczoteczkowych z gardła w wykrywaniu nowotworów tej okolicy. W tym celu pobrano wymazy szczoteczkowe z gardła u 90 chorych i poddano je ocenie w kierunku obecności zakażenia HPV z grupy wysokiego ryzyka, a uzyskane wyniki porównano z wynikami analiz przeprowadzonych na preparatach histopatologicznych. Dwóch chorych wyłączono z badania z uwagi na brak możliwości wiarygodnej oceny preparatu histopatologicznego. Ocena wymazów szczoteczkowych potwierdziła obecność HPV z grupy wysokiego ryzyka u wszystkich chorych, u których obecność ta została potwierdzona w preparatach histopatologicznych, skutkując 100% czułością i negatywną wartością predykcyjną metody. Ponadto, na podstawie wymazu szczoteczkowego u 2 chorych stwierdzono obecność HPV w guzach z obecnym DNA wirusa, jednak negatywną reakcją immunohistochemiczną w kierunku białka p16, zaliczonych jako HPV-negatywne. Swoistość i pozytywną wartość predykcyjną obliczono na 96.9% oraz 92.2%. Chorych na nowotwory HPV-zależne cechowało zdecydowanie lepsze rokowanie, co potwierdza wyniki wcześniejszych badań. Przeprowadzone badanie potwierdza wysoką czułość i negatywną wartość predykcyjną wymazu szczoteczkowego w kierunku wykrywania nowotworów jamy ustnej i gardła związanych z zakażeniem HPV. Swoistość i pozytywna wartość predykcyjna jest w mojej opinii zawyżona poprzez przeprowadzenie badania jedynie na chorych z rozpoznaniem nowotworem i nieuwzględnienie grupy zdrowych chorych, przez co obie wartości należy rozpatrywać jedynie w odniesieniu do populacji chorych z rozpoznaniem nowotworem. Nie umniejsza to w mojej ocenie wartości badania, którą oceniam wysoko zarówno pod względem klinicznym, jak i poznawczym. Deklarowany wkład Habilitanta w powstanie tej publikacji wynosi 75%.

Kolejna praca dotyczyła potencjalnego współwystępowania zakażeń HPV niskiego i wysokiego ryzyka w brodawczakach i rakach jamy ustnej i gardła. Ocenie w kierunku obecności zakażeń HPV poddano 75 preparatów histopatologicznych brodawczaków i 57 raków płaskonabłonkowych. Zakażenie wirusami HPV z grupy niskiego ryzyka wykryto w 56% brodawczaków, z czego najczęściej stwierdzano zakażenia HPV11 i ko-infekcje HPV6/HPV11. W żadnym z brodawczaków nie stwierdzono obecności wirusów HPV z grupy wysokiego ryzyka, a wykonane barwienia immunohistochemiczne w kierunku białka p16 były negatywne. W 59% raków płaskonabłonkowych stwierdzono zakażenia HPV z grupy wysokiego ryzyka, przy czym zakażenie HPV niskiego ryzyka stwierdzono zaledwie u 1 chorego bez współistniejącego zakażenia HPV wysokiego ryzyka. Uzyskane wyniki nie potwierdziły hipotezy o współwystępowaniu zakażeń HPV niskiego i wysokiego ryzyka w łagodnych zmianach jamy ustnej i gardła, co stanowi istotną obserwację kliniczną i poszerza wiedzę z zakresu zakażeń wirusami HPV tej okolicy. Deklarowany wkład Habilitanta w powstanie tej publikacji wynosi 75%.

Zawarty w cyklu opis przypadku dotyczy 2-letniej dziewczynki, u której rozpoznano zaawansowanego raka płaskonabłonkowego przewodu słuchowego zewnętrznego. Dziecko urodziło się drogą cięcia cesarskiego w 27 tygodniu ciąży z uwagi na rozpoznanie w 21 tygodniu ciąży raka szyjki macicy u matki, która zmarła w przebiegu choroby nowotworowej 7 miesięcy po porodzie. Przeprowadzone badania wykazały, że rak przewodu słuchowego zewnętrznego był związany z zakażeniem wirusem HPV 31, którego obecność potwierdzono również w tkankach raka szyjki macicy u matki. Sformułowano 3 alternatywne hipotezy zakażenia dziecka: (1) wewnątrzmaciczne drogą krwiopochodną, (2) wewnątrzmaciczne przez mikrouszkodzenia błon płodowych oraz (3) po urodzeniu przez bliski kontakt z matką. Przedstawiony opis przypadku jest pierwszym w piśmiennictwie dotyczącym rozpoznania płaskonabłonkowego raka przewodu słuchowego zewnętrznego u dziecka. Pomimo znacznego zaawansowania nowotworu w chwili rozpoznania udało się doprowadzić do całkowitej remisji guza poprzez operację cytoredukcyjną oraz chemio- i radioterapie. W momencie publikacji okres bez nawrotu choroby nowotworowej wynosił 325 tygodni. Potwierdza to korzystne rokowanie chorych na raka płaskonabłonkowego głowy i szyi związanego z zakażeniem HPV. Publikacja jest napisana przejrzysto, proces diagnostyczno-leczniczy przedstawiony szczegółowo, a kończy ją interesująca dyskusja. W mojej opinii stanowi ona wartościowy wkład w światowe piśmiennictwo z zakresu nowotworów związanych z zakażeniami HPV. Deklarowany wkład Habilitanta w powstanie tej publikacji wynosi 70%.

Ostatnia z publikacji (*Head Neck*. 2019;41:632-641) zawartych w cyklu opisuje wyniki badania dotyczącego wykrywania wolnego krążącego DNA wirusów HPV z grupy wysokiego ryzyka u chorych na raka płaskonabłonkowego gardła środkowego. Przeprowadzono je na grupie 63 chorych, u których poddano analizie próbki osocza w celu ilościowej oceny krążącego wolnego DNA wirusów z grupy HPV wysokiego ryzyka. Ilościową ocenę materiału genetycznego wirusa przeprowadzono również w preparatach histopatologicznych. U 24 chorych stwierdzono obecność wolnego krążącego DNA HPV w osoczu, w tym u 21 z 29 chorych z guzami (72%), w których wykryto obecność wirusa. Co ważne, w żadnym przypadku nie wykryto wolnego materiału genetycznego wirusa w osoczu u chorych z guzami niezwiązanymi z zakażeniem HPV. Do czynników związanych z obecnością wolnego krążącego DNA HPV w osoczu należały obecność przerzutów do węzłów chłonnych oraz niepalenie tytoniu. Spośród mężczyzn, wolne krążące DNA HPV stwierdzano częściej w przypadku większego zajęcia węzłów chłonnych, w spośród kobiet – w przypadku bardziej zaawansowanych guzów pierwotnych. Niezależnie od płci zaobserwowano istotną zależność pomiędzy ilością wolnego krążącego DNA HPV a ilością materiału genetycznego wirusa w samym guzie. Poza aspektem poznawczym, uzyskane wyniki pozwoliły na sformułowanie ważnych klinicznie wniosków i hipotez. W związku z bardzo ścisłą zależnością pomiędzy obecnością wolnego krążącego materiału genetycznego wirusa a obecnością przerzutów do węzłów chłonnych, oznaczenie to może być przydatne do rozpoznawania rozsiewu nowotworu. Ponadto, badanie wolnego krążącego DNA HPV może znaleźć zastosowanie w ocenie odpowiedzi na leczenie oraz monitorowaniu chorych po leczeniu, co jednak wymaga przeprowadzenia dalszych badań. Deklarowany wkład Habilitanta w powstanie tej publikacji wynosi 15%.

Za najważniejsze osiągnięcia Habilitanta, opisane w przedstawionym cyklu, uważam:

- wykazanie braku znaczenia zakażeń HPV z grupy wysokiego ryzyka w powstawaniu nowotworów jelita grubego i żołądka

- wykazanie przydatności wymazów szczoteczkowych z gardła w diagnostyce raków płaskonabłonkowych tej okolicy, jako czulej metody z wysoką negatywną wartością predykcyjną
- wykluczenie współwystępowania zakażeń wirusami HPV z grup niskiego i wysokiego ryzyka w brodawczakach jamy ustnej i gardła
- przedstawienie pierwszego w piśmiennictwie opisu dziecka z płaskonabłonkowym rakiem przewodu słuchowego zewnętrznego w przebiegu zakażenia HPV wysokiego ryzyka w drodze transmisji od matki
- ustalenie przydatności oceny wolnego krążącego DNA HPV w diagnostyce raków gardła środkowego związanych z zakażeniem HPV

Podsumowując, przedstawione mi do oceny osiągnięcie naukowe w formie cyklu publikacji oceniam wysoko. Badania zostały przeprowadzone w sposób prawidłowy oraz doprowadziły do sformułowania szeregu ważnych wniosków zarówno z perspektywy naukowej, jak i klinicznej. Uważam, że przedstawione osiągnięcie w pełni upoważnia dr n. med. Mirosława Śnieturę do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego.

OCENA ISTOTNEJ AKTYWNOŚCI NAUKOWEJ I INNYCH OSIĄGNIĘĆ HABILITANTA

Poza pracami wchodzącymi w skład cyklu stanowiącego wskazane osiągnięcie naukowe, dr n. med. Mirosław Śnietura jest autorem lub współautorem 27 prac oryginalnych, 2 opisów przypadków oraz 1 pracy poglądowej. Sumaryczny wskaźnik Impact Factor oraz punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego dla prac niewchodzących w skład osiągnięcia naukowego wynoszą odpowiednio 44,458 oraz 490. Do głównych zagadnień, poruszanych w tych publikacjach należą: niedotlenienie tkanek, terapia fotodynamiczna nowotworów, patogenetyczne oraz prognostyczne znaczenie genu PTEN, ustalanie rokowania u chorych na raka jelita grubego oraz diagnostyka nowotworów tarczycy. Opublikowane przez Habilitanta prace zostały z zainteresowaniem przyjęte przez środowisko naukowe, o czym świadczy liczba cytowań na poziomie 304 oraz indeks Hirscha wynoszący 9 (zgodnie z bazą Web of Science). Ponadto, dr n. med. Mirosław Śnietura jest autorem jednego rozdziału w krajowym podręczniku, 13 streszczeń ze zjazdów międzynarodowych, 4 streszczeń ze zjazdów krajowych oraz 2 artykułów opublikowanych w suplementach do czasopism indeksowanych. Uzyskał nagrodę za najlepsze streszczenie zgłoszone na 2016 ASTRO Annual Meeting.

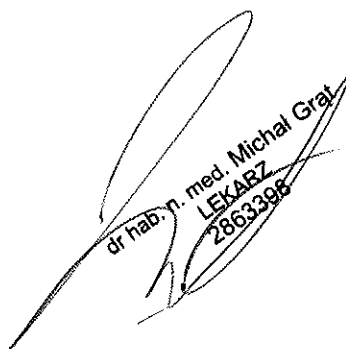
Habilitant aktywnie uczestniczył w licznych krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych, odbył 2-tygodniowy staż w The Institute of Cancer Research w Londynie i miesięczny staż na Uniwersytecie Śląskim. Dr n. med. Mirosław Śnietura był wykonawcą 4 grantów naukowych, w tym jednego finansowanego ze środków konkursowych Narodowego Centrum Nauki i jednego finansowanego ze środków konkursowych Narodowego Centrum Badań i Rozwoju. Od 2000 roku jest członkiem Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, od 2004 roku członkiem Polskiego Towarzystwa Patologów, a od 2009 roku członkiem American Association for Cancer Research.

W ramach pracy dydaktycznej dr n. med. Mirosław Śnietura wygłaszał wykłady na krajowych konferencjach naukowych, warsztatach, kursach Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego oraz w ramach populacyjnego programu profilaktyki i wczesnego wykrywania raka szyjki macicy. W latach 2014 – 2015 prowadził wykłady dla studentów kierunku pielęgniarstwo Wydziału Nauk o Zdrowiu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego. Koordynuje kształcenie lekarzy rezydentów w ramach specjalizacji z patomorfologii w Zakładzie Patologii Nowotworów Centrum Onkologii - Instytutu oddziału w Gliwicach. Habilitant pełni funkcję promotora pomocniczego w 3 przewodach doktorskich będących w toku.

Habilitant był członkiem Komitetu Organizacyjnego i Naukowego corocznych Warsztatów Biologii Molekularnej w latach 2005-2015. Był również przewodniczącym Komitetu Naukowego konferencji naukowo-szkoleniowej, członkiem komisji ds. Standaryzacji Badań Molekularnych przy Konsultancie Krajowym ds. Genetyki Klinicznej, oraz recenzentem projektów w ramach konkursów na własne granty Centrum Onkologii. Dr n. med. Mirosław Śnietura brał również udział w unowocześnieniu zaplecza diagnostycznego Zakładu Patologii Nowotworów w ramach projektu finansowanego ze środków Unii Europejskiej w Programie Operacyjnym Infrastruktura i Środowisko 2014 – 2020.

PODSUMOWANIE

Stwierdzam, że osiągnięcie naukowe oraz dorobek naukowy, organizacyjny i dydaktyczny dr n. med. Mirosława Śnietury spełniają kryteria ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego zawarte w Ustawie z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. 2017 poz. 1789) oraz Rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 1 września 2011 roku. Wnoszę do Komisji Habilitacyjnej oraz Wysokiej Rady Naukowej Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie o dopuszczenie dr n. med. Mirosława Śnietury do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.


dr hab. n. med. Michał Graj
LEKARZ
2863398