



UNIwersytet Medyczny

IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Katedra i Zakład Patomorfologii i Cytologii Onkologicznej

prof.dr hab. Michał Jeleń

RECENZJA

**dorobku naukowego, dydaktycznego, organizacyjnego oraz osiągnięcia naukowego
dr n. med. Mirosława Śnietury, adiunkta w Zakładzie Patomorfologii Nowotworów
Centrum Onkologii- Instytut im. Marii Skłodowskiej- Curie oddział w Gliwicach, w
postępowaniu o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego.**

I. Opinię opracowałem na podstawie:

1. Informacji dotyczącej powołania przez Centralną Komisję do Spraw Stopni i Tytułów nr. BCK IV-L-8366/19 z dnia 10 kwietnia 2019 r. na recenzenta w postępowaniu o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego dr n. med. Mirosławowi Śnieturze adiunktowi w Zakładzie Patomorfologii Nowotworów Centrum Onkologii- Instytut im. Marii Skłodowskiej- Curie oddział w Gliwicach.
2. Otrzymanej dokumentacji zawierającej:
 - a. Dyplom doktora nauk medycznych
 - b. Autoreferat w języku polskim i angielskim.
 - c. Wykaz opublikowanych prac naukowych lub twórczych prac zawodowych oraz informacja o osiągnięciach dydaktycznych, współpracy naukowej i popularyzacji nauki.
 - d. Analizę bibliometryczną sporządzoną przez Bibliotekę Naukową Centrum Onkologii- Instytut im. Marii Skłodowskiej- Curie w Warszawie.
 - e. Kopie publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe, o którym mowa w art. 16 ust. 2 ustawy o szkolnictwie wyższym.
 - f. Oświadczenia współautorów.
 - g. Kwestionariusz osobowy.
 - h. Zbiór dokumentacji na płycie CD.

II. Dane ogólne.

Dr n. med. Mirosław Śnietura uzyskał dyplom lekarza medycyny na Wydziale Lekarskim Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach w 1996 r, natomiast w 2001 r. dyplom inżyniera informatyka na Wydziale Elektroniki Politechniki Opolskiej.

Stopień naukowy doktora nauk medycznych uzyskał z wyróżnieniem 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” w 2011 roku. Promotorem w przewodzie doktorskim był prof. dr hab. Dariusz Lange, badacz o uznanym autorytecie naukowym.

Po ukończeniu studiów medycznych podjął pracę w II Katedrze i Klinice Ginekologii i Położnictwa Śląskiej Akademii Medycznej, a od roku 1999 w Zakładzie Patologii Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie Oddział w Gliwicach, gdzie pracuje do dnia dzisiejszego pełniąc funkcję zastępcy kierownika zakładu.

III. Ocena dorobku nie wchodzącego w skład osiągnięcia naukowego.

Zainteresowania badawcze dr M. Śnietury koncentrują się wokół 5 zagadnień:

1. Wpływ niedotlenienia na przebieg procesów patologicznych. Z zakresu tej tematyki jest autorem lub współautorem trzech publikacji publikowanych w czasopismach indeksowanych spośród których na wyróżnienie zasługuje praca pt.: *Protective effect of local temporary ischemia depends on applied dose of radiation*. opublikowana w *Cancer Letters IF- 3,049*.
2. Badania efektów cytotoksycznych wielu czynników chemicznych w komórkach nowotworowych, w tym terapii fotodynamicznej. Efektem badań w tym zakresie są trzy publikacje oraz 5 doniesień zjazdowych, w których Kandydat jest autorem bądź współautorem, wszystkie publikacje w czasopismach impaktowanych.
3. Badania roli genu *PTEN* w onkogenezie oraz ocenie ekspresji jego produktu białkowego jako czynnika prognostycznego i predykcyjnego w rakach płaskonabłonkowych czaszki twarzowej oraz szyi, badania te Autor przedstawił w swojej dysertacji doktorskiej oraz publikacji w czasopiśmie *PLoS One IF- 3,730*. Wyniki swoich badań przedstawiał na 2 konferencjach międzynarodowych w tym na **46 zjeździe ASCO w Chicago**. Autorskim wkładem w badania nad genem *PTEN* jest opracowanie algorytmu oraz aplikacji w środowisku ImageJ do ilościowej wspomaganiej komputerowo oceny ekspresji tego genu w preparatach immunohistochemicznych. Wyniki swoich badań dr Śnietura przedstawił w swojej pracy magisterskiej a opublikował w *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents IF-1,469*.
4. Badania nowych czynników prognostycznych i predykcyjnych w nowotworach jelita grubego. W badaniach tych Kandydat zainteresował się interakcją między guzem nowotworowym a mikrośrodowiskiem tj. związkiem między intensywnością nacieków złożonych z makrofagów towarzyszących nowotworom (TAM) oraz limfocytów T-regulatorowych (Treg) a przebiegiem klinicznym i stopniem zaawansowania choroby nowotworowej. Wyniki badań przedstawił w swojej dysertacji doktorskiej i na jednej konferencji międzynarodowej oraz w publikacji: *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis IF- 2,991*.

5. Trudno sobie wyobrazić by w dorobku Habilitanta, asystenta prof. dr hab. Dariusza Lange, nie było tematyki z zakresu morfologicznej diagnostyki nowotworów tarczycy. Brał On udział w opracowaniu standardów dotyczących biopsji cienkoigłowej guzów tarczycy oraz badaniach, których celem było wykazanie związku między profilami ekspresji genów w rakach tarczycy a obserwowanymi zmianami morfometrycznymi specyficznymi dla tych nowotworów. Habilitant jest autorem lub współautorem 7 prac z zakresu tej tematyki publikowanych w czasopismach impaktowanych.

Dr. n. med. Mirosław Śnietura jest autorem lub współautorem 30 prac oryginalnych nie wchodzących w zakres przedstawionego osiągnięcia naukowego, wyniki swoich badań prezentował na 30 konferencjach naukowych o zasięgu krajowym i międzynarodowym.

W pracach, w których nie jest autorem pierwszym lub wiodącym jest ważnym członkiem zespołu badawczego, co jest widoczne po zapoznaniu się z publikacjami. Sumaryczny dorobek Habilitanta nie wchodzący w skład osiągnięcia naukowego to IF- 44,458 i 490 pkt KBN/MNISW.

IV. Ocena dorobku wchodzącego w skład osiągnięcia naukowego.

Jako osiągnięcie naukowe dr n. med. Mirosław Śnietura przedstawił cykl sześciu prac pod wspólnym tytułem **„Rola wirusa brodawczaka ludzkiego w nowotworach wybranych lokalizacji pozagenitalnych”**.

W pięciu pracach publikowanych w czasopismach anglojęzycznych o dobrym współczynniku wpływu Kandydat jest autorem pierwszym a w jednej trzecim jego rola w tej pracy jest wiodąca. Wyniki badań prezentował też na międzynarodowych konferencjach naukowych.

Dr Śnietura w przedstawionych badaniach postawił sobie dwa cele badawcze:

1. Związek pomiędzy infekcją wirusem brodawczaka ludzkiego o wysokim potencjale onkogennym (HR HPV) a stanami przednowotworowymi i rakami rozwijającymi się w lokalizacjach pozagenitalnych anatomicznie związanych z tymi, w których rola infekcji HR HPV została jednoznacznie udowodniona.
2. Opracowanie alternatywnych metod wykrywania DNA wirusa HPV w preparatach cytologicznych oraz nowotworowych komórkach krążących. Wykorzystanie tych metod jest szczególnie cenne u chorych dla których nie dysponujemy materiałem tkankowym oraz monitorowania wznów u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową.

W badaniach dotyczących poszukiwania infekcji HR HPV w nowotworach o lokalizacji pozagenitalnej (jelito grube, żołądek) Habilitant potwierdził wyniki badań innych autorów i wykazał brak związku między infekcją wirusem brodawczaka a rozwojem raka w tych lokalizacjach.

Absolutną nowością są badania nad możliwością wykrywania DNA wirusa w wymazach z nosogardła i nowotworowych komórkach krążących. Wyniki tych badań mają duży potencjał aplikacyjny.

Na koniec absolutna perełka w tym dziele, to wprawdzie praca kazuistyczna, ale pierwsza w piśmiennictwie światowym, przedstawiająca opis raka płaskonabłonkowego zewnętrznego przewodu

śluchowego z udokumentowaną infekcją HPV. Praca ta potwierdza możliwość infekcji tym wirusem w życiu płodowym.

Dr n. med. Mirosław Śnietura przeprowadzał swoje badania ogólnie przyjętymi metodami badawczymi stosowanymi w najlepszych laboratoriach naukowych. Jest On według mojej opinii świetnie przygotowanym do prowadzenia samodzielnych badań naukowych oraz kierowania zespołami badawczymi.

Sumaryczny współczynnik oddziaływania prac stanowiących osiągnięcie naukowe, o którym mowa w art. 16 ust. 2 ustawy:

IF = 13,898 KBN/MNiSW = 160

V. Udział w projektach badawczych.

Dr M Śnietura był kierownikiem lub współwykonawcą wielu projektach badawczych realizowanych w ramach Planu Naukowego Centrum onkologii- Instytut im. Marii Skłodowskiej- Curie:

1. Projekt „Nowe narzędzia diagnostyki molekularnej i obrazowania w indywidualizowanej terapii raka piersi, tarczycy i gruczołu krokowego” (ang. Molecular diagnostics and Imaging in individualized therapy for breast, Thyroid and prostate cancer, MILESTONE), finansowany ze środków Narodowego Centrum Badań i Rozwoju w ramach programu Profilaktyka i leczenie chorób cywilizacyjnych" STRATEGMED, okres realizacji 2014 – 2019.
2. Projekt „Fotoimmunoterapia - nowa strategia leczenia glejaka wielopostaciowego” finansowany ze środków Narodowego Centrum Nauki w ramach konkursu OPUS 13, ID projektu: 2017/25/B/NZ5/00039, okres realizacji 2018 – 2020.
3. Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane przy użyciu placebo badanie kliniczne fazy III atezolizumabu (przeciwciała anty PD-L1) jako terapii adjuwantowej po radykalnym lokalnym leczeniu u pacjentów z lokalnie zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi o wysokim ryzyku. Numer protokołu WO40242, okres realizacji 2018 - 2025.
4. Prowadzone metodą otwartej próby, wieloośrodkowe, globalne, realizowane metodą „koszykową” (basket study) badanie fazy 2 entrectynibu w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowaną lub uogólnioną postacią guzów litych z obecnością rearanżacji genów NTRK1/2/3, ROS1 lub ALK. Numer protokołu GO40782, okres realizacji 2015 – 2020.
5. Ocena częstości i typu infekcji wirusem HPV z grupy wysokiego ryzyka nabłonka błony śluzowej gardła środkowego oraz jej wartości prognostycznej i predykcyjnej w grupie chorych z rakiem trzech piętér gardła i krtani z wykorzystaniem ilościowego genotypującego testu PCR. okres realizacji: 2009-2012
6. Opracowanie algorytmów oraz standardów kalibracyjnych dla potrzeb komputerowej oceny ekspresji genu PTEN w guzach nowotworowych. okres realizacji: 2011
7. Charakterystyka lokalnej odpowiedzi immunologicznej w raku płaskonabłonkowym gardła środkowego z uwzględnieniem statusu HPV guza nowotworowego. okres realizacji: 2018-nadal

8. Zastosowanie metody ilościowego PCR do pomiaru ekspresji receptora estrogenowego i progesteronowego oraz HER2 w raku piersi. okres realizacji: 2007
9. Ocena profilu ekspresji genów w badaniu metodą mikromacierzy i ilościowej reakcji PCR dla wyodrębnienie podtypów molekularnych raka piersi i oceny ich wartości jako czynnika rokowniczego. okres realizacji: 2008 – 2009
10. Ocena ekspresji białka p16 u kobiet z rozpoznaniem cytologicznym ASC-US oraz LSIL ze współwystępującą infekcją HPV. okres realizacji: 2010
11. Ocena wartości prognostycznej wolumetrycznej klasyfikacji płaskonabłonkowego raka gardła i krtani i infekcji wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) u chorych poddanych radio- i radiochemioterapii. okres realizacji: 2014-2018
12. Korelacja badań histopatologicznych, immunohistochemicznych, molekularnych metodą FISH z badaniami obrazowymi (MRI,CT,PET/CT,HR-NMR) oraz odpowiedzią kliniczną na zastosowane leczenie w mięśniakach tkanek miękkich i kości (liposarcoma, Ewing's sarcoma, synovial sarcoma). okres realizacji: 2014-2015
13. Prospektywne porównanie przyspieszonej radioterapii CAIR i jednoczesnej radiochemioterapii chorych na płaskonabłonkowego raka regionu głowy i szyi pod względem skuteczności i toksyczności leczenia oraz prognostycznej przydatności wybranych biomarkerów hipoksji i odczynu zapalnego. okres realizacji: 2014-2015
14. Zbudowanie w oparciu o monitoring biomarkerów molekularnych obrazowych, laboratoryjnych i klinicznych wieloparametrowego modelu predykcji odpowiedzi guza nowotworowego i zdrowych tkanek na leczenie chorych na raka głowy i szyi. okres realizacji: 2016-2018
15. Ocena ekspresji markerów nowotworowych komórek macierzystych: CD44 i ALDH1 w zmianach dysplastycznych błony śluzowej jamy ustnej i gardła środkowego oraz ich korelacja z ryzykiem transformacji złośliwej w zależności od statusu HPV. okres realizacji: 2017-nadal
16. Ocena „immunoscore” w rakach piersi jako czynnik o znaczeniu prognostycznym z zastosowaniem mikromacierzy tkankowych. okres realizacji: 2017-nadal
17. Weryfikacja przydatności metody bezznacznikowej izolacji nowotworowych komórek krążących z wykorzystaniem układów mikroprzepływowych do detekcji i ilościowej oceny HPV-pozytywnych komórek raka płaskonabłonkowego. okres realizacji: 2018-2020

VI. Udział w międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych.

Dr. n. med. Mirosław Śnietura brał czynny udział w 24 krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych w tym tak prestiżowych jak:

1. 21th European Congress of Pathology, ARVO Annual Meeting, Fort Lauderdale, Florida, 4th European Conference on Head and Neck Oncology, Athens, Greece,
2. 46th ASCO Annual Meeting – Head and Neck Cancer Oral Abstract Session Chicago, USA, Multidisciplinary head and neck cancer symposium, Scottsdale, USA,
3. 24th World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists Medical University of Vienna, Austria,
4. 30th International Papillomavirus Conference & Clinical and Public Health Workshops, Lizbona, Portugalia, 6th International Conference on Innovative Approaches in Head and Neck Oncology (ICHNO), Barcelona, Spain.

Nadto brał udział w komitetach organizacyjnych kilkunastu krajowych konferencji naukowych.

VII. Dorobek ekspercki, popularyzatorski i dydaktyczny.

Habilitant jest zaangażowany we wdrażanie diagnostycznych metod molekularnych i kontroli jakości w patomorfologii, z zakresu tej tematyki wygłosił kilka wykładów szkoleniowych, jest pomysłodawcą i organizatorem corocznej konferencji szkoleniowej „Warsztaty Patologii Molekularnej”. Jest wykładowcą w ramach populacyjnego programu profilaktyki i wczesnego wykrywania raka szyjki macicy, podczas kursów organizowanych przez CMKP.

Dr M. Śnietura jest aktywnym nauczycielem akademickim i bierze udział jako merytoryczny opiekun w realizacji prac magisterskich oraz w ramach studiów doktoranckich pełniąc funkcje promotora pomocniczego.

IX. Inne osiągnięcia.

Udział w realizacji budowy i wyposażenia nowego zaplecza laboratoryjnego dla Zakładu Patologii Nowotworów Centrum Onkologii-Instytutu oddział w Gliwicach w ramach projektu „Poprawa jakości i efektywności diagnostyki onkologicznej poprzez budowę ośrodka diagnostyczno-terapeutycznego przy Centrum Onkologii w Gliwicach” finansowanego z funduszy Unii Europejskiej - Program Operacyjny Infrastruktura i Środowisko 2014-2020

X. Wniosek.

Reasumując ocenę dorobku naukowego zarówno wchodzącego jak i nie wchodzącego w zakres osiągnięcia naukowego, działalności dydaktyczno- wychowawczej oraz organizacyjnej, dr n. med. Mirosław Śnietura jawi się jako kompetentny naukowiec o znacznym potencjale badawczym, wartościowy nauczyciel akademicki i popularyzator osiągnięć współczesnej

medycyny. Habilitant prowadzi badania uznanymi technikami badawczymi i dotyczą one aktualnych problemów naukowych.

Summary dorobek naukowy dra Śnietury to IF- 58, 356 (w tym 13,898 za cykl prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego) i 650 pkt KBN/MNiSW liczba cytowań 304, indeks Hirscha 9 według bazy Web of Science.

Dorobek naukowy, osiągnięcie naukowe, dorobek dydaktyczny i organizacyjny Kandydata spełnia wszelkie ustawowe wymagania stawiane kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego, dlatego składam wniosek do Rady Naukowej Centrum Onkologii - Instytutu im. Marii Skłodowskiej- Curie w Warszawie o dopuszczenie dr n. med. Mirosława Śnietury do dalszych etapów w postępowaniu o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego.

Uniwersytet Medyczny w Wrocławiu
KATEDRA oraz ZAKŁAD ONKOLOGII
I CYTOLOGII I HISTOLOGICZNEJ
kierownik

prof. dr hab. Michał Jeleń