

OCENA

dorobku naukowego i jednotematycznego cyklu publikacji

„Białka uczestniczące w procesie angiogenezy w gruczolakoraku endometrium kobiet”

w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego

w dziedzinie nauk medycznych w dyscyplinie medycyna

doktorowi nauk medycznych Marcinowi Opławskiemu.

Podstawą niniejszej recenzji były dokumenty przesłane przez Centrum Onkologii – Instytut, obecnie Państwowy Instytut Badawczy Narodowy Instytut Onkologii im Marii Skłodowskiej-Curie:

1. Autoreferat
2. Wykaz opublikowanych prac naukowych lub twórczych prac zawodowych wraz z informacją o osiągnięciach dydaktycznych, współpracy naukowej i popularyzacji nauki
3. Ocenę bibliometryczną opracowaną przez Bibliotekę Główną Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
4. Teksty publikacji stanowiących jednotematyczny cykl prac będących podstawą postępowania habilitacyjnego
5. Oświadczenia współautorów prac stanowiących podstawę postępowania habilitacyjnego, dotyczące ich udziału we wskazanych publikacjach

Przedłożone dokumenty dają wystarczający podstawę do rzetelnej oceny osiągnięć i aktywności naukowej Kandydata, w tym tematycznego cyklu publikacji.

I. OCENA DOROBKU NAUKOWEGO

Doktor nauk medycznych Marcin Opławski ukończył Wydział Lekarski Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach w roku 1997. W roku 2009 uzyskał tytuł doktora nauk medycznych na podstawie pracy zatytułowanej *„Znaczenie terapeutyczno-prognostyczne występowania przerzutów w węzłach chłonnych miednicy małej w operacyjnym raku endometrium”*. Promotorem był profesor Antoni Basta. Równolegle kontynuował kształcenie podyplomowe uzyskując specjalizację w zakresie położnictwa i ginekologii I (2001) i II (2006) stopnia oraz w

zakresie ginekologii onkologicznej (2014). W latach 1998-2002 był doktorantem oraz młodszym asystentem, a latach 2002-2010 asystentem Katedry i Kliniki Ginekologii i Onkologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, w latach 2010-2013 asystentem w Oddziale Klinicznym Ginekologii Onkologicznej Centrum Onkologii w Bydgoszczy w Katedrze Onkologii, Radioterapii i Ginekologii Onkologicznej Collegium Medicum w Bydgoszczy, a od 2013 do chwili obecnej ordynatorem oddziału Ginekologii i Położnictwa z Ginekologią Onkologiczną Szpitala Specjalistycznego im L. Rydygiera w Krakowie.

Dr Marcin Opławski jest autorem i współautorem 10 publikacji w czasopismach posiadających IF, w tym 8 prac oryginalnych (jest pierwszym autorem 4, wszystkie wchodzą w skład monotematycznego cyklu publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe), oraz 1 pracy poglądowej (kolejny autor) i 1 opisu przypadku (ostatni autor).

Jest również współautorem 20 publikacji w czasopismach nie ujętych w JCR, w tym 5 jako pierwszy autor.

Kandydat nie wykazał rozdziałów w monografiach lub podręcznikach.

Łączny Impact Factor uzyskany przez Habilitanta wynosi 15,245, w tym po doktoracie 11,837. Suma punktów MNiSW/KBN 328.

Liczba cytowań wg Web of Science (bez autocytowań) 77, indeks Hirsch'a wynosi 4.

Kandydat nie wykazał żadnych aktywności w zakresie międzynarodowej współpracy naukowej w ramach aktywności i programów badawczych. Nie realizował również (jako kierownik lub współwykonawca) projektów badawczych finansowanych ze środków krajowych wspieranych przez Narodowe Centrum Nauki, Narodowe Centrum Badań i Rozwoju lub Ministerstwo Nauki. Brał udział w jednym badaniu krajowym wieloośrodkowym dotyczącym oceny ryzyka defektów dna macicy u kobiet (nie podano źródła finansowania; *Ginekol. Pol.* 2010; 81:821-27, IF=0,367, współautor) oraz jako wykonawca w dwóch projektach finansowanych ze środków statutowych CM UJ (2014-15, 2016-17; brak publikacji).

Dr n med. Marcin Opławski wygłosił dotychczas 7 referatów na konferencjach naukowych i spotkaniach tematycznych w Polsce. Był współautorem 25 prezentacji na konferencjach

naukowych, w tym 5 jako pierwszy autor. Nie wymieniam 5 prezentacji, które zostały sprawozdane dwukrotnie.

Kandydat był recenzentem jednego artykułu dla pisma międzynarodowego.

Kandydat nie otrzymał nagród międzynarodowych, ani krajowych za działalność naukową.

Zainteresowania badawcze Kandydata, które nie zostały ujęte w cyklu prac przedstawionych jako osiągnięcie naukowe koncentrowały się na zagadnieniach dotyczących:

1/ optymalizacji technik leczenia operacyjnego raka endometrium

- z uwzględnieniem oceny efektywności i ryzyka powikłań

a/ rozprawa doktorska dr Marcina Opławskiego (2009)

b/ publikacje w pismach nieindeksowanych (*Prz. Lek.* 2001; 58: 836-8; współautor) (*Curr. Gynecol. Oncol.* 2013; 11: 151-8; współautor) (*Curr. Gynecol. Oncol.* 2015; 13: 99-105; współautor)

- w zakresie technik detekcji i oceny węzła wartowniczego

c/ publikacje w pismach nieindeksowanych (*Ginek. Pol.* 2003; 74: 830-5; współautor) (*Nucl Med. Rev.* 2003; 6: 127-30; współautor) (*Rep. Pract. Oncol. Radiother.* 2005; 10: 48-51; współautor) (*Ginek. Pol.* 2003; 74: 666-7; współautor)

2/ regulacji procesów apoptozy/prolifracji w raku endometrium oraz immunoreaktywności makrofagów i fibroblastów guza nowotworowego w raku szyjki ze szczególnym uwzględnieniem ich potencjalnej wartości prognostycznej

d/ publikacje w pismach indeksowanych (*Gynecol Oncol*, 2005; 99: 622-630.; IF=2,251; współautor) (*Am. J. Reprod. Immunol* 2012; 68:85-93; IF=1,157; współautor)

3/ następstw skojarzonego leczenia raka endometrium i raka jajnika, w porównaniu do wyników histerektomii wykonywanej ze wskazań nieonkologicznych, zwłaszcza w kontekście zaburzeń funkcji układu moczowego (wykazano istotnie większą częstość powikłań po uzupełniającej radioterapii) oraz jakości życia (istotnie gorsza po radio- i chemioterapii)

e/ publikacje w pismach nieindeksowanych (*Curr Gynecol Oncol* 2015; 13: 217-23; pierwszy autor) (*Curr Gynecol Oncol* 2015; 13: 78-84; pierwszy autor)

W podsumowaniu należy podkreślić spójny charakter dorobku Kandydata, pomimo jego miernej wartości naukowej, którą odzwierciedla IF=7.866 dla publikacji poza cyklem prac przedstawionych do oceny jako osiągnięcie naukowe.

II OCENA TEMATYCZNEGO CYKLU PUBLIKACJI

Przedstawiony do oceny cykl publikacji „*Białka uczestniczące w procesie angiogenezy w gruczolakoraku endometrium kobiet*” obejmuje cztery prace oryginalne z lat 2017-2019 o łącznej wartości bibliometrycznej IF – 7,379, MNiSW – 95. Dr n med. Marcin Opławski jest pierwszym autorem wszystkich prac, autorem korespondencyjnym trzech z nich.

1/ Opławski, M., Michalski, M., Witek, A., Michalski, B., Zmarzły, N., Jęda-Golonka, A., Styblińska, M., Gola, J., Kasprzyk-Żyszczyńska, M., Mazurek, U., Plewka, A.

Identification of a gene expression profile associated with the regulation of angiogenesis in endometrial cancer. (2017), *Molecular Medicine Reports*, 16: 2547-2555. (IF= 1,922),

deklarowany udział w realizacji – 80% (koncepcja projektu, analiza i interpretacja wyników, przegląd piśmiennictwa, współredakcja manuskryptu, zapewnienie integralności badania).

Habibant wraz z zespołem podjął próbę wstępnej analizy profilu ekspresji genów związanych z regulacją aktywności angiogennej komórek gruczolakoraka endometrium, w tym w zależności od stopnia zróżnicowania histopatologicznego. Ekspresję RNA oceniono metodą mikromacierzy w grupie 28 materiałów tkankowych, w tym 3 pochodzących od zdrowych kobiet (brak szczegółowych informacji odnośnie powodu resekcji), 7 w stopniu G1, 12 w G2 i 6 w stopniu G3. Wykonano adekwatną analizę statystyczną. Potwierdzono zróżnicowany profil ekspresji genów w poszczególnych grupach, wskazując na jego związek ze stopniem zróżnicowania histopatologicznego. Wskazano geny, których ekspresja różnicowała poszczególne stadia nowotworu G1 - *ENG*, *EDIL3* i *NRP2*, G2 – *SEMA3B* oraz G3 - *SEMA3F*, ale nie tkankę nowotworową od zdrowej. Nie zidentyfikowano żadnej sekwencji istotnej dla regulacji neoangiogenezy, która byłaby obecna w tkance gruczolakoraka niezależnie od stopnia zróżnicowania.

Należy podkreślić mierną wartość poznawczą tych obserwacji przede wszystkim ze względu na małą liczebność badanej grupy i podgrup oraz brak satysfakcjonującej charakterystyki klinicznej 3 pacjentek stanowiących grupę kontrolną. Wyniki uzyskane przez Kandydata

dostarczają natomiast przesłanek do kontynuacji badań w ramach adekwatnie zaprojektowanego protokołu.

Nie mogę zgodzić się również z konkluzją, powtórzoną w autoreferacie, że profil mRNA genów regulujących aktywność angiogenną może stanowić marker diagnostyczny różnicujący gruczolakoraka endometrium o niskim i wysokim stopniu zaawansowania. Jest to stwierdzenie ewidentnie pochopne. Ze względu na bardzo małą liczebność grupy, badania dr Opławskiego i zespołu dostarczają jedynie przesłanek w tym kierunku. Co więcej, praca nie obejmuje weryfikacji uzyskanych wyników w grupie walidacyjnej, ani innych elementów standardowego postępowania oceniającego wartość diagnostyczną potencjalnego biomarkera.

2/ Opławski, M., Dziobek, K., Adwent, I., Dąbruś, D., Grabarek, B., Zmarzły, N., Plewka, A., Boroń, D. (2018). *Expression profile of endoglin in different grades of endometrial cancer. Current Pharmaceutical Biotechnology*, 19: 990-995 (IF=1,819)

deklarowany udział w realizacji – 80% (koncepcja projektu, analiza i interpretacja wyników, przegląd piśmiennictwa, współredakcja manuskryptu, zapewnienie integralności badania).

Praca potwierdza zainteresowanie Kandydata problematyką regulacji procesów neoangiogenezy i jest kontynuacją poprzednich badań. Autor z zespołem dokonał analizy ekspresji białka endogliny w materiale tkankowym pochodzącym od 60 kobiet poddanych histerektomii, bez wskazań onkologicznych (15 osób; grupa kontrolna) lub z powodu raka endometrioidalnego (45 kobiet). Wykorzystano standardową metodę immunohistochemiczną z oceną gęstości optycznej reakcji barwnej w losowo wybranych pięciu polach w każdym z 3. badanych preparatów/pacjent. Podobnie jak w poprzednio analizą objęto małoliczne podgrupy chorych podzielone według stopnia zróżnicowania nowotworu G1 -17, G2-15, G3-13. Wykazano istotnie niższą ekspresję endogliny w śródbłonku naczyń tkanek prawidłowych. Natomiast w naczyniach tkanki nowotworowej miała ona charakter zmienny z maksimum w stopniu G3 i minimum w G2 (na poziomie porównywalnym z kontrolą). Ekspresja endogliny w komórkach nowotworowych rosła wraz ze stopniem zróżnicowania. Obserwacje te były częściowo zgodne z wynikami poprzedniej pracy, gdzie wykazano zwiększoną ekspresję mRNA genu *ENG* w grupie G1, jednak istotnie obniżoną w G2-3. Na podstawie tych obserwacji autor ponownie stawia tezę o diagnostycznej wartości ekspresji endogliny (białko lub mRNA). Trudno się zgodzić z tą opinią, zwłaszcza w kontekście powyższych rozbieżności, małej liczebności grupy, metodyki badania oraz braku jakiegokolwiek weryfikacji wartości

diagnostycznej proponowanego biomarkera. Mam również zastrzeżenia do braku charakterystyki klinicznej badanej grupy, zwłaszcza grupy kontrolnej, co jest istotne w kontekście przeprowadzonych analiz porównawczych. Autorzy nie podają zwłaszcza z jakich powodów wykonano histerektomię.

3/ Opławski, M., Dziobek, K., Grabarek, B., Zmarzły, N., Dąbruś, D., Januszyk P., Brus R., Tomala B., Boroń, D. (2019) *Expression of NRP-1 and NRP-2 in endometrial cancer. Current Pharmaceutical Biotechnology*, 20: 1-7 (IF=1,819), deklarowany udział w realizacji – 75% (koncepcja projektu, przegląd piśmiennictwa, współredakcja manuskryptu, zapewnienie integralności badania)

W publikacji przedstawiono wyniki analizy ekspresji kolejnych białek istotnych dla regulacji neoangiogenezy neuropiliny -1 i -2 w materiale tkankowym pochodzącym od tej samej co w poprzedniej pracy grupy (15 osób; grupa kontrolna) i 45 chorych na raka endometrioidalnego (G1 -17, G2-15, G3-13) w oparciu o identyczną metodykę. Ekspresja neuropiliny-1 obserwowana jedynie w cytoplazmie komórek nowotworowych, była istotnie większa w grupie G2 i G3 niż w G1. Ekspresję NRP-2 stwierdzona w komórkach śródbłonna była podobna we wszystkich grupach raka endometrioidalnego, podczas gdy w komórkach nowotworowych rosła wraz ze stopniem zróżnicowania. autorzy odnieśli analizę ekspresji białek NRP-1, -2 do wyników wcześniejszej oceny transkrypcji. Podobnie jak poprzednio, obserwacje te były częściowo zgodne z wynikami poprzedniej pracy, gdzie wykazano zwiększoną ekspresję mRNA genu *NRP2* w grupie G1 vs kontrola. Na podstawie tych obserwacji autor stawia tezę o diagnostycznej wartości ekspresji obu białek jako wczesnych biomarkerów diagnostycznych, jak również wskaźników inwazyjności nowotworu. Moje zastrzeżenia są identyczne jak poprzednio, uważam, że przesłanki wynikające z obu publikacji Kandydata są słabo udokumentowane.

4/ Opławski, M., Dziobek, K., Zmarzły, N., Grabarek, B., Tomala B., Leśniak, E., Adwent, I., Januszyk, P., Januszyk, K., Dąbruś, D., Boroń, D. (2019) *Evaluation of changes in the expression pattern of EDIL3 in different grades of endometrial cancer: EDIL3 in endometrial cancer. Current Pharmaceutical Biotechnology*, 20: 254-260 (IF=1,819),

W pracy powtórzono identyczny schemat analiz w tej samej nielicznej grupie badanej. Oceniono ekspresję tylko jednego białka- EDIL3, która w materiale pochodzącym od chorych

była istotnie wyższa niż w grupie kontrolnej, jak również istotnie różna w G1 w porównaniu do G2-3. Podobnie jak poprzednio obserwacje były częściowo zgodne z opublikowaną wcześniej analizą transkryptomu gdzie wykazano zwiększoną ekspresję mRNA genu *EDIL3* w grupie G1 vs kontrola. Moje zastrzeżenia, są takie same jak poprzednio.

W podsumowaniu należy zaznaczyć, że przedstawiony cykl publikacji prezentuje zwarty i logiczny ciąg tematyczny, badania naukowe były prowadzone na podstawie klarownych przesłanek, w nielicznych i słabo scharakteryzowanych klinicznie grupach chorych (zwłaszcza dotyczy grup kontrolnych), za pomocą prawidłowo dobranego, skromnego instrumentarium analitycznego. Z powodów wskazanych powyżej uważam, że publikacje mają mierną wartość poznawczą i stanowią przede wszystkim przesłankę do dalszych badań. Nie zgadzam się z konkluzjami autorów odnośnie aplikacyjnego potencjału uzyskanych wyników. Mam również wątpliwości odnośnie formy upowszechnienia wyników wybranej przez Kandydata, sądzę, że co najmniej 3. z przedstawionych prac zawiera materiał, który należało opublikować łącznie, zwłaszcza, że oznaczenia wykonywano tą samą metodą w tej samej grupie chorych. Moje zastrzeżenia budzi również omówienie osiągnięcia naukowego w autoreferacie, które jest prawie dosłownym tłumaczeniem dyskusji z przywoływanymi pracami innych autorów, jednak bez podania które fragmenty omówienia pochodzą od Kandydata i dotyczą poddanego ocenie osiągnięcia, a które są jedynie omówieniem, streszczeniem prac innych autorów (brak odnośników do źródeł).

III CHARAKTERYSTYKA DOROBKU DYDAKTYCZNEGO

Dr Marcin Opławski prowadził zajęcia dydaktyczne dla studentów Wydziału Lekarskiego CM UJ (1998-2010), a od 2017 dla studentów położnictwa w Państwowej Medycznej Wyższej Szkole Zawodowej w Opolu. Jest również opiekunem studenckiego koła naukowego fizjoterapii uroginekologicznej CM UJ (od 2017). Jak podaje, jako ordynator sprawuje opiekę nad lekarzami stażystami podyplomowymi oraz lekarzami w trakcie szkoleń specjalizacyjnych. Był kierownikiem specjalizacji w dziedzinie ginekologii i położnictwa (2 lekarzy) i w zakresie ginekologii onkologicznej (1 lekarz).

Kandydat jest członkiem zespołu ekspertów ds. opiniowania jednostek ubiegających się o akredytację do prowadzenia szkolenia specjalizacyjnego i staży kierunkowych w dziedzinie onkologia ginekologiczna

W roku 2018 został wyróżniony przez Konsultanta Krajowego dyplomem za zasługi w leczeniu i propagowaniu wiedzy z dziedziny ginekologii onkologicznej.

Brak informacji na temat ewentualnego dorobku dydaktycznego jako opiekuna doktoratu.

IV STAŻE W KRAJOWYCH LUB ZAGRANICZNYCH OŚRODKACH NAUKOWYCH

Dr n. med. Marcin Opławski nie odbywał staży w zagranicznych i krajowych ośrodkach naukowych lub akademickich.

V WSPÓŁPRACA Z TOWARZYSTWAMI NAUKOWYMI

Habilitant jest członkiem krajowych towarzystw specjalistycznych, w tym Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników, Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy, Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej.

Nie pełnił funkcji z wyboru w tych stowarzyszeniach.

VI DZIAŁANIA NA RZECZ POPULARYZACJI NAUKI

Kandydat jest sekretarzem redakcji (od 2001) pisma *Kolposkopia*.

W latach 2001-2018 był członkiem komitetu organizacyjnego pięciu konferencji naukowych, w tym raz jako przewodniczący (2016).

WNIOSEK KOŃCOWY

Dr n. med. Marcin Opławski jest aktywnym lekarzem klinicystą, członkiem lekarskich towarzystw naukowych, doświadczonym dydaktykiem prowadzącym zajęcia dla studentów i szkolenia podyplomowe lekarzy. Brał udział w organizacji konferencji naukowych. Natomiast Kandydat nie ma istotnego doświadczenia w realizacji projektów naukowych, zwłaszcza jako kierownik, nie prowadzi współpracy na forum krajowym i międzynarodowym, nie odbył żadnych staży naukowych w kraju i za granicą. Ma umiarkowany dorobek w zakresie popularyzacji wyników prowadzonych badań.

Przedstawiony do oceny dorobek naukowy ma spójny charakter, ale mierną wartość naukową, którą odzwierciedla indeks $H=4$ oraz $IF= 15.245$, w tym $IF=7.379$ dla cyklu prac

przedstawionych do oceny jako osiągnięcie naukowe. Moje wątpliwości budzi metodologia (dobór i liczebność grup), wartość poznawcza i aplikacyjna cyklu prac pt. „*Białka uczestniczące w procesie angiogenezy w gruczolakoraku endometrium kobiet*”, co szczegółowo omówiłam w tekście recenzji. Mam również zastrzeżenia odnośnie formy upowszechnienia tych wyników, zwłaszcza ich rozdrobnienia i fragmentarycznej prezentacji, czemu dałam wyraz w recenzji.

Zgodnie z intencją ustawodawcy stopień doktora habilitowanego świadczyć ma o posiadaniu kwalifikacji do samodzielnej pracy naukowej, powinien być nadawany osobom wykazującym dużą aktywność naukową, o znacznym dorobku, wybiegającym poza rozprawę habilitacyjną/cykl publikacji, posiadających w swoim środowisku znaczący autorytet specjalisty w zakresie reprezentowanej dyscypliny naukowej. Kandydat spełnia *de facto* tylko część z wymienionych kryteriów – jest doświadczonym klinicystą i dydaktykiem.

W związku z tym z prawdziwą przykrością przedkładam Wysokiej Radzie moją negatywną opinię w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego panu dr n med. Marcinowi Opławskiemu.

Warszawa, 25 marca 2020


Prof. dr hab. n. med.
Joanna Charnuszko-Wysocka