



Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

KLINIKA PERINATOLOGII POŁOŻNICTWA I GINEKOLOGII

Kierownik Kliniki : prof. dr hab. n. med. Zbigniew Celewicz

Adres: 72-010 Police, ul. Siedlecka 2; tel. fax 091 425-39-12; tel. 091 425 39-11

Szczecin, 22. stycznia 2024 roku

**Recenzja wniosku dr n. med. Tomasza Szaflika
nadania stopnia doktora habilitowanego
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne
na podstawie osiągnięcia naukowego:
„Badania nad podłożem genetycznym oraz poszukiwaniem markerów
molekularnych endometriozy”**

Dr n. med. Tomasz Szaflik ukończył studia medyczne w 2011 roku na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Po zakończeniu stażu podyplomowego w 2012 roku podjął pracę jako młodszy asystent w Klinice Ginekologii, Ginekologii Onkologicznej i Leczenia Endometriozy, Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, gdzie jest zatrudniona do chwili obecnej, aktualnie na stanowisku adiunkta.

W roku 2020 uzyskał tytuł specjalisty w dziedzinie położnictwa i ginekologii.

W 2019 roku uzyskał stopień doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy pt.: „Rola ekspresji genu ESR2 oraz CYP19A1 u kobiet z endometriozą”, nadany przez Radę Naukową Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi.

Podczas kształcenia zawodowego uzyskał dodatkowe umiejętności potwierdzone certyfikatami: Umiejętności Wykonywania Badań Ultrasonograficznych w Położnictwie i Ginekologii Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników, certyfikatem FMF – Fetal Medicine Foundation oraz certyfikatem IOTA – International Ovarian Tumor Analysis Group.

Ocena działalności dydaktycznej i organizacyjnej oraz popularyzującej naukę

Habilitant w latach 2005-2011 uczestniczył w pracach Uczelnianej Rady Samorządu Studentów Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Ponadto w trakcie studiów był członkiem Rady Wydziału Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Dr n. med. Tomasz Szaflik od 2015 roku aktywnie uczestniczy w nauczaniu przed i podyplomowym lekarzy wykazując się dużą aktywnością. Realizuje działalność dydaktyczną poprzez prowadzenie zajęć praktycznych oraz teoretycznych dla studentów anglojęzycznych V roku Wydziału Lekarskiego, Uniwersytetu Medycznego w Łódź w Klinice Ginekologii, Ginekologii Onkologicznej i Leczenia Endometriozy.

W 2017 roku był współorganizatorem „Tygodnia Świadomości Endometriozy” w Instytucie Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, podczas którego wygłosił wykład „Leczenie endometriozy” oraz aktywnie uczestniczył w poradach eksperckich dla pacjentek.

Natomiast w 2018 roku prowadził eksperckie warsztaty szkoleniowe „Zastosowanie Rectal Water Contrast Transvaginal Sonography (RWC-TVS) w diagnostyce głęboko naciekającej endometriozy” podczas „I Ogólnopolskiego Kongresu Endometriozy” w Warszawie.

Od 2021 do chwili obecnej Habilitant jest koordynatorem ds. szkoleń wewnętrznych, w ramach kształcenia specjalizacyjnego lekarzy w Instytucie Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi.

Dr n. med. Tomasz Szaflik brał udział w realizacji grantów naukowych:

- Grant Młodego Naukowca „Polimorfizm regionu 3'UTR genów ESR2 oraz CYP19A1 oraz jego wpływ na allelo-specyficzną ekspresję genów u kobiet z endometriozą 2016/VI/13-MN”, jako jego kierownik;
- Grant wewnętrzny Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi „Badanie molekularnego podłoża endometriozy”, jako jego kierownik;
- Grant wewnętrzny Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi „Oznaczanie epigenetycznych markerów molekularnych w grupie pacjentek z endometriozą” jako jego wykonawca.

Dr n. med. Tomasz Szaflik jest autorem trzech rozdziałów w podręcznikach, brał udział w czterdziestu trzech konferencjach i kursach krajowych i trzynastu

konferencjach i kursach poza granicami kraju, na pięciu z nich przedstawiał swoje osiągnięcia naukowe.

Za prace z obszaru badawczego nad endometriozą uzyskał nagrody Dyrektora Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi: w roku 2021 nagroda I stopnia za wybitne osiągnięcia naukowe w postaci cyklu publikacji dotyczących badań podłoża molekularnego endometriozy oraz w roku 2023 nagrodę III stopnia za wybitne osiągnięcia naukowe w postaci publikacji naukowej „Analysis of Long Non-Coding RNA (lncRNA) UCA1, MALAT1, TC0101441, and H19 Expression in Endometriosis”.

Habilitant jest członkiem Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników, a od 2013 roku do chwili obecnej członkiem Zarządu Sekcji Endometriozy Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników. Jest On również członkiem International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology oraz Certified IOTA Group.

Ocena dorobku naukowego

Po przeprowadzeniu analizy dorobku naukowo-badawczego Habilitanta, należy podkreślić bogaty i interesujący warsztat naukowy wynikający nie tylko z kilkunastoletniej pracy w jednostce macierzystej, ale również ze współpracy z innymi ośrodkami naukowymi w kraju i za granicą. Dr n. med. Tomasz Szaflik uzyskał go i nadal realizuje dzięki nieprzerwanej od wielu lat pracy w Klinice Ginekologii, Ginekologii Onkologicznej i Leczenia Endometriozy, Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi.

Od początku pracy w tej Klinice szczególnym zainteresowaniem Habilitanta są zagadnienia dotyczące zdrowia kobiet, a w szczególności roli mechanizmów molekularnych w endometriozie.

Dorobek naukowy obejmuje prace oryginalne, poglądowe, rozdziały w monografiach. 11 z nich to pełne prace oryginalne oraz 2 prace poglądowe, które ukazały się w czasopismach krajowych i za granicznych,.

Sumaryczny współczynnik oddziaływania IF (Impact Factor) dorobku naukowego ma wartość 61,814 punktów. Liczba punktów KBN/MNiSZW - 945. Prace naukowe Kandydata zgodnie z danymi z bazy Web of Science były cytowane 31 razy bez autocytowań, a indeks Hirscha ma wartość 4. Ten dorobek naukowy uzyskany została głównie po doktoracie.

Ocena rozprawy habilitacyjnej obejmującej cykl pięciu monotematyczny publikacji powstałych po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych, dotyczących zagadnienia **„Badania nad podłożem genetycznym oraz poszukiwaniem markerów molekularnych endometriozy”**, jako osiągnięcia wynikającego z art. 219, ustawy z dnia 20. lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2020 poz. 85).

We wszystkich tych publikacjach habilitant jest pierwszym autorem. Sumaryczny Impact Factor przedstawionego cyklu publikacji wynosi 16.635 punktów, a według KBN/MNiSW wynosi 480 punktów.

Indywidualny wkład Habilitanta w powstanie czterech prac oryginalnych z cyklu publikacji, obejmował ustalenie koncepcji badań, opracowanie metodologii, zebranie materiału do badań, kwalifikację pacjentek, interpretację wyników badań oraz opracowanie i redagowanie manuskryptu, a Jego procentowy udział w powstaniu publikacji został oceniony na 70%.

Indywidualny wkład Habilitanta w powstanie pracy przeglądowej z cyklu publikacji, pod tytułem „MicroRNAs (miRNAs) and long noncoding RNAs (lncRNAs) in endometriosis” opublikowanej Ginekologii Polskiej, polegał na zaplanowaniu konstrukcji pracy, przeglądzie literatury na ten temat oraz napisaniu pracy, a Jego procentowy udział w powstaniu publikacji został określony na 75%.

Endometrioza jest chorobą definiowaną jako obecność komórek endometrium w nieprawidłowej lub ektopowej lokalizacji poza jamą macicy. Czasami trudną do zdiagnozowania, na właściwą diagnozę kobiety czekają nawet kilka lat. Podstawową metodą rozpoznawania endometriozy jest laparoscopia. Mechanizm powstawania endometriozy pozostaje nadal niewyjaśniony i nadal nie odkryto dobrego wczesnego markera tej choroby.

Przypuszczano jednak, że endometrioza może mieć podłoże genetyczne i być dziedziczna. W 2010 roku odkryto pierwsze geny potwierdzające tą teorię, a w toku badań zaobserwowano, że udział czynnika genetycznego jest tym większy, im cięższa jest postać endometriozy.

Odkrycie genetycznego czynnika endometriozy w dużym stopniu pomogło w opracowaniu nowych schematów diagnozowania i leczenia tej choroby. Obszar genetyczny endometriozy jest jeszcze w dużej mierze nieprzebadany.

Dlatego Habilitant podjął prace badawcze dotyczące bardzo istotnego z punktu widzenia poznawczego i klinicznego problemu, dotyczącego odmienności cech

fenotypowych obserwowanych wśród ludzi uwarunkowanych milionami polimorfizmów rozsianych w całym genomie, z których pewne układy pojedynczego nukleotydu mogą być powiązane w dziedziczone wspólnie haplotypy, które mogą sprzyjać rozwojowi endometriozy.

W pierwszej z cyklu publikacji pt.: **„Polymorphisms in the 3'UTR Region of ESR2 and CYP19A1 Genes in Women With Endometriosis. dotyczącej analizy genów ESR2 i CYP19A1”**, w której dr n. med. Tomasz Szaflik jest pierwszym autorem, przeprowadzono analizę zebranych wyników od 200 pacjentek: 100 z endometriozą i 100 kobiet wolnych od tej choroby. Do analizy polimorfizmu zastosowano metodę sekwencjonowania Sangera. Zidentyfikowano istotne statystycznie korelacje między nowymi, wcześniej nie opisanymi, dwoma SNP (SNP – single nucleotide polymorphism) i endometriozą: rs4986938 i rs928554. W przypadku polimorfizmu rs4986938 stwierdzono, że genotyp AA zmniejsza ryzyko endometriozy. Podobny efekt wykazano w przypadku występowania genotypu AG polimorfizmu rs928554. Uzyskane wyniki wskazują, że polimorfizmy rs4986938 i rs928554 genu ESR2 są związane z występowaniem endometriozy.

Dругa publikacja, w której Habilitant jest pierwszym autorem, pt.: **„Analysis of Long Non-Coding RNA (lncRNA) UCA1, MALAT1, TC0101441, and H19 Expression in Endometriosis”** w tym doniesieniu, w kontekście poziomów ekspresji czterech wybranych lncRNA, ocenie poddano: zaawansowanie kliniczne endometriozy, wiek, BMI czy liczba przebytych porodów i poronień. Wykazano, że trzy z czterech badanych sekwencji (UCA1, MALAT1, TC0101441) okazały się nieistotne statystycznie z punktu widzenia ryzyka wystąpienia endometriozy. Jedynie poziom ekspresji genu H19 był znamienne statystycznie niższy u pacjentek z endometriozą i korelował z klasyfikacją endometriozy wg skali rASRM (The Revised American Society for Reproductive Medicine). Badania te dowiodły, że ekspresja H19 odgrywa ważną rolę w patogenezie endometriozy. Ze względu na niewielką liczbę badań dotyczących analizy ekspresji lncRNA u pacjentek z endometriozą, badania wnoszą istotny wkład w poszerzenie wiedzy na temat wpływu czynników genetycznych na rozwój endometriozy.

Kolejna publikacja, w której dr n. med. Tomasz Szaflik jest pierwszym autorem,

to praca pt.: „**Long Non-Coding RNA SNHG4 Expression in Women with Endometriosis: A Pilot Study.**”. Badaniami objęto 100 pacjentek z endometriozą i 100 pacjentek wolnych od endometriozy. Analiza statystyczna wykazała istotną korelację poziomu ekspresji SNHG4 z endometriozą. W przypadkach choroby sekwencja ta wykazała wyraźne podwyższenie ekspresji. Podwyższony poziom ekspresji SNHG4 korelował ze stopniem zróżnicowania endometriozy. Warto podkreślić, że publikacja ta jest jedną z nielicznych w piśmiennictwie dotyczących powiązania zaburzonej ekspresji SNHG4 z endometriozą.

Czwartą z cyklu publikacji, stanowi praca pt.: „**microRNAs (miRNAs) and long non-coding RNAs (lncRNAs) in endometriosis (review of literature)**”, opublikowana została w Ginekologii Polskiej, jest publikacją przeglądową, obejmującą aktualny stan wiedzy w zakresie genetycznych uwarunkowań rozwoju endometriozy.

Piątą z cyklu publikacji, której pierwszym autorem jest dr n. med. Tomasz Szaflik pt.: **Analysis of lncRNA Homebox Transcript antisense RNA (HOTAIR) expression in Polish Women with Endometriosis** wykazała statystycznie znamienne wyższą ekspresję HOTAIR w przypadkach endometriozy w porównaniu z ekspresją w grupie kobiet bez endometrizy. W odniesieniu do klasyfikacji endometriozy (stadium I-IV) następował statystycznie istotny wzrost ekspresji HOTAIR w stadium IV choroby. Opisane przez Autorów wyniki badań sugerują znaczącą rolę ekspresji lncRNA HOTAIR w patogenezie endometriozy.

Wyniki badań uzyskane w cyklu prac stanowiących osiągnięcie naukowe dr n. med. Tomasza Szaflika pt.: „Badania nad podłożem genetycznym oraz poszukiwaniem markerów molekularnych endometriozy”, stanowią niezwykle istotny wkład poznawczy i kliniczny w tym zakresie, ponieważ badanie ekspresji genów lncRNA może stanowić w przyszłości cel dla terapii spersonalizowanej. Badania genetyczne ekspresji genów lncRNA mogą skrócić ścieżkę diagnostyczną. W przyszłości mogą być wykorzystane do stworzenia małoinwazyjnego testu na endometriozę. Dzięki badaniom ekspresji genów możliwe będzie wcześniejsze rozpoznanie choroby co pozwoli na wcześniejsze rozpoczęcie leczenia. Cel przeprowadzonych przez Habilitanta, warsztat badawczy jakim się posługuje, nie budzą zdziwienia recenzenta, gdyż badania zostały przeprowadzone w Klinice

zajmującej się zagadnieniami endometriozy od lat, cieszącej się olbrzymim uznaniem w środowisku naukowym, nie tylko w Polsce, ale ma ono zasięg międzynarodowy.

Aktywność naukowa realizowana w więcej niż jednej instytucji naukowej

W 2015 roku odbył staż w Klinice Ginekologii i Fizjopatologii Rozrodczości w Szpitalu Uniwersyteckim im. św. Urszuli w Bolonii.

Habilitant nawiązał współpracę z licznymi ośrodkami naukowymi w kraju i zagranicą, uczestnicząc w zespołach badawczych:

- Katedry Cytobiochemii Uniwersytetu Łódzkiego,
- Pracowni Biobank Uniwersytetu Łódzkiego,
- licznymi Klinikami i Zakładami w Instytucie Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi (Klinika Ginekologii, Rozrodczości i Terapii Płodu, Zakład Patomorfologii Klinicznej, Pracownia Genetyki Nowotworów Zakładu Patomorfologii Klinicznej, Zakład Genetyki),
- Kliniki Ginekologii i Fizjopatologii Rozrodczości w Szpitalu Uniwersyteckim im. św. Urszuli w Bolonii,
- Oxford Endometriosis Care Centre, Nuffield Department of Women's and Reproductive Health, John Radcliffe Hospital, University of Oxford, Oxford, w Wielkiej Brytanii.

Wyniki badań nad endometriozą uzyskane przez dr n. med. Tomasza Szaflika zostały zauważone i docenione przez międzynarodowe gremium naukowców badających to zagadnienie. W wyniku współpracy międzyośrodkowej powstała publikacja której jest współautorem, będąca metaanalizą uzyskanych wyników pt.: "The genetic basis of endometriosis and comorbidity with other pain and inflammatory conditions." Nat. Genet. 2023 Mar;55(3):423-436.

Podsumowanie

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa habilitacyjna oparta jest na oryginalnych badaniach dr n. med. Tomasza Szaflika w zakresie roli mechanizmów molekularnych w endometriozie.

Badania prowadzone przez Habilitanta oraz uzyskane wyniki mają bardzo duże znaczenie poznawcze i kliniczne, nie tylko w skali krajowej ale również międzynarodowej, o czym świadczy, że zostały opublikowane w pismach o międzynarodowym zasięgu z Listy Filadelfijskiej.

Ocena dorobku naukowo-dydaktycznego, uzyskana liczba punktów KBN/MNiSW, jak również ocena dorobku wyrażone międzynarodowym współczynnikiem oddziaływania „impact factor”, uzyskanego po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych, jest wysoka i zdecydowanie wystarczająca do poparcia starań dr n. med. Tomasza Szaflika, o uzyskanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Osiągnięcie naukowe, a także dotychczasowy dorobek naukowy spełniają w pełni kryteria określone w art. 219, Ustawy z dnia 20. lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2020 poz. 85).

Niekwestionowany bogaty dorobek naukowy, a także dydaktyczno-wychowawczy i organizacyjny jest podstawą mojej pozytywnej opinii, o dopuszczenie do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego wniosku Pana dr n. med. Tomasza Szaflika.

KIEROWNIK
Kliniki Perinatologii, Położnictwa i Ginekologii

prof. dr hab. n. med. Zbigniew Celewicz