

Autoreferat

dr n. med. Jan Bieńkiewicz

Klinika Ginekologii Operacyjnej, Endoskopowej
i Ginekologii Onkologicznej
Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

Łódź, 2022

1. Imię i nazwisko

Jan Bieńkiewicz

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej

2.1. 2010 – uzyskanie tytułu lekarza na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (Indywidualny Tok Studiów pod opieką prof. dr. hab. n. med. Janusza Piekarskiego), średnia ocen: 4,44

2.2. 2015 – uzyskanie stopnia 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’ – praca wyróżniona. Promotor: prof. dr hab. n. med. Andrzej Malinowski, recenzenci: dr hab. n. med. Joanna Skręt-Magierło, dr hab. n. med. Grzegorz Surkont

2.3. 2018 – zdanie Państwowego Egzaminu Specjalizacyjnego (z oceną: ponad dobry – 4,5) i uzyskanie tytułu specjalisty w dziedzinie: położnictwo i ginekologia

3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych.

3.1. 2010 – 2011: staż podyplomowy w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym (obecnie: Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii) im. M. Kopernika w Łodzi

3.2. 2011 – obecnie: Klinika Ginekologii Operacyjnej, Endoskopowej i Ginekologii Onkologicznej, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, na stanowiskach (kolejno): rezydent-lekarz, starszy asystent-lekarz, adiunkt

3.3. 2018 – obecnie: Klinika Ginekologii Operacyjnej i Endoskopowej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, na stanowiskach (kolejno): asystent, adiunkt

4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.).

4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego: cykl prac naukowych pt.

‘Rola wybranych czynników genetycznych w ryzyku raka endometrium’

4.2. Wykaz publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe

I. 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)

II. 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)

III. Bieńkiewicz J., Romanowicz H., Wilczyński M., Jabłoński G., Stepowicz A., Obłękowska 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)

IV. 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)

Łączna wartość bibliometryczna cyklu publikacji zgłaszanego jako osiągnięcie naukowe: MNiSW: 245 pkt, IF: 12.065

4.3. Omówienie celu naukowego wyżej wymienionych publikacji oraz osiągnięcia naukowego:

4.3.1 Wprowadzenie do tematu

Rak endometrium (ang. *endometrial cancer* – EC) jest drugim po raku szyjki macicy najczęstszym nowotworem złośliwym kobiecych narządów płciowych. Według danych IARC (*International Agency for Research on Cancer*) w 2020 r. odnotowano ok. 400,000 nowych przypadków oraz 100,000 zgonów z powodu tej choroby. Biologia tego nowotworu przez wiele lat była postrzegana w kontekście dwóch podtypów histologicznych: typ I, czyli rak endometrioidalny (ang. *endometrioid endometrial carcinoma* – EEC) oraz typ II – rak nieendometrioidalny (ang. *non-endometrioid endometrial carcinoma* – NEEC). Pierwszy z nich jest częstszy, typowo towarzyszą mu charakterystyczne czynniki ryzyka (otyłość, nadciśnienie tętnicze i cukrzyca), powstaje na tle rozrostów błony śluzowej i cechuje się korzystniejszym rokowaniem. Typ drugi zaś jest rzadszy, występuje często u starszych kobiet bez typowych czynników ryzyka, nie wykazuje zależności hormonalnej i cechuje się znacznie gorszym rokowaniem. To konwencjonalne spojrzenie na nowotwór błony śluzowej macicy uległo dezaktualizacji w 2013 roku wraz z opublikowaniem w *Nature* historycznej pracy, która rzuciła nowe światło na biologię raka endometrium i zwróciła uwagę na kluczową rolę zjawisk genetycznych w tej chorobie. Nowy podział nowotworów błony śluzowej trzonu macicy został oparty głównie o ich profil genetyczny. Jak wykazano w powyżej publikacji, to właśnie profil genetyczny a nie obraz morfologiczny nowotworu skorelowany jest z przebiegiem klinicznym choroby i rokowaniem dla pacjentek. Szczegółowa analiza profilu molekularnego nowotworu stanowi również zasadniczy czynnik decydujący o leczeniu uzupełniającym (w tym również terapii celowanych), bądź jego braku u leczonych kobiet.

W pierwszych mapach genetycznych, które powstały już na początku 20. wieku, swoistymi markerami genetycznymi, którym przypisywano określone cechy fenotypowe, były geny. Mając na uwadze wyniki obserwacji niemiecko-czeskiego opata zakonu Augustianów Grzegorza Mendla, który swoim wiekopomnym dziełem pt. '*Badania nad mieszańcami roślin*' (niem. *Versuche über Pflanzen-Hybriden*) stworzył podwaliny pod nową gałąź nauki – genetykę – stwierdzono, że każdy gen musi występować w co najmniej dwóch formach allelicznych, w taki sposób, żeby dany allel odpowiadał za dziedziczenie odmiennej

fenotypowo cechy. Wkrótce okazało się jednak, że w ten sposób badać można tylko proste do zaobserwowania cechy fenotypowe, np. kolor oczu czy kształt skrzydeł u muszki owocowej. Ponadto na daną cechę może wpływać więcej niż jeden gen, co skutkuje ekspresją fenotypu pośredniego. Wobec powyższego, zaistniała potrzeba znalezienia cech genetycznych, które są mniej złożone i lepiej odróżnialne niż takie, które można poddać obserwacji wzrokowej. Dodać należy, że wśród większych genomów (np. kręgowce) mapowanie za pomocą genów jest tym bardziej niedokładne, że tylko część genów występuje w formach allelicznych. W nowoczesnym zatem ujęciu, mapowane cechy, które nie są genami, nazywamy markerami DNA. Do najczęściej stosowanych markerów DNA należą: polimorfizmy długości fragmentów restrykcyjnych (ang. *Restriction Fragment Length Polymorphism* – RLFP), polimorfizmy długości prostych sekwencji (ang. *Simple Sequence Length Polymorphisms* – SSLP) i polimorfizmy pojedynczego nukleotydu (ang. *single-nucleotide polymorphism* – SNP).

Samo pojęcie polimorfizmu odnosi się do występowania w populacji co najmniej dwóch odmiennych form fenotypowych (allelicznych). Od 1971 r. obowiązuje definicja polimorfizmu genetycznego: ‘występowanie w obrębie tej samej populacji dwóch lub więcej alleli w tym samym *locus*, z których każdy występuje w znaczącej częstości’. Za znaczącą częstość przyjmuje się 1%, a warianty alleliczne, które nie osiągają tego progu, określa się jako mutacje.

Jednym z najczęściej badanych markerów genetycznych u człowieka są polimorfizmy pojedynczego nukleotydu – SNP. Z uwagi na powszechność ich występowania (jeden SNP przypada na ok. 1000 par zasad) i na fakt, że stanowią one aż ok. 90% zmienności genomu człowieka, są one obiektem licznych dociekań naukowych w odniesieniu do poszukiwania predyspozycji genetycznej do wystąpienia chorób, w tym nowotworowych. Istotę SNP należy rozumieć jako występowanie w populacji w określonym *locus* danego nukleotydu, zaś u niektórych osobników w tej samej populacji w tym samym *locus* – nukleotydu odmiennego. Polimorfizmy pojedynczego nukleotydu nie podlegają jednak równomiernej dystrybucji w genomie człowieka: najczęściej znaleźć je można w sekwencjach niekodujących oraz tam, gdzie praca selekcji naturalnej faworyzuje powielanie i utrwalanie określonego bagażu zmienności genetycznej, czyli tam, gdzie polimorfizm warunkuje korzystniejszą fenotypową adaptację danego osobnika. Bieżącym źródłem wiedzy na temat SNPs zaś jest publicznie dostępna i regularnie aktualizowana baza wszystkich zidentyfikowanych polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (*SNPdb, Single Nucleotide Polymorphism Database*), która prowadzona jest wspólnie przez *National Center for Biotechnology Information (NCBI)* i *National Human Genome Research Institute (NHGRI)*.

Jak wyżej wspomniano, polimorfizmy pojedynczego nukleotydu zwykle występują w niekodujących obszarach genomu. Należy też pamiętać, że tylko ok. 2% DNA człowieka wykazuje potencjał do kodowania białka. Ogromna większość transkryptu (mRNA) stanowi zatem swoisty ‘szary szum’, w którym – przynajmniej do niedawna – nie doszukiwano się specjalnego znaczenia. Niemniej jednak, to właśnie w tych pozornie nieistotnych odcinkach międzygenowego DNA zidentyfikowano określone sekwencje, które okazały się mieć istotne znaczenie w patologii człowieka. Jednym z transkryptów są nici długiego niekodującego RNA (ang: *long non-coding RNA*), które stanowią sekwencje o długości >200 nukleotydów bez znanego potencjału translacyjnego. Ich funkcja nie została do końca wyjaśniona, ale wiadomo już, że odgrywają one istotną rolę w regulacji epigenetycznej, apoptozie czy nawet kontroli cyklu komórkowego i – co za tym idzie – w karcynogenezie.

4.3.2. Piśmiennictwo

1. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/24-Corpus-uteri-fact-sheet.pdf>
2. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013;497(7447):67–73. <https://doi.org/10.1038/nature12113> Erratum in: *Nature*. 2013 Aug 8;500(7461):242. PMID: 23636398; PMCID: PMC3704730.
3. Brown T. Genomy. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2009, str. 65-82
4. Cavalli-Sforza L, Bodmer W. The genetics of human populations. San Francisco: W.H. Freeman, 1971. 965 p.
5. Shastri BS. SNPs: impact on gene function and phenotype. *Methods Mol Biol*. 2009;578:3-22. doi: 10.1007/978-1-60327-411-1_1. PMID: 19768584.
6. Nachman MW. Single nucleotide polymorphisms and recombination rate in humans. *Trends Genet*. 2001 Sep;17(9):481-5.
7. Sachidanandam R, Weissman D, Schmidt SC, et al. A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature*. 2001 Feb 15;409(6822):928-33.
8. 1000 Genomes Project Consortium, Auton A, Brooks LD, et al. A global reference for human genetic variation. *Nature*. 2015;526(7571):68-74. doi:10.1038/nature15393
9. Hajjari M, Khoshnevisan A, Shin YK. Molecular function and regulation of long non-coding RNAs: paradigms with potential roles in cancer. *Tumour Biol*.

2014;35(11):10645–63. <https://doi.org/10.1007/s13277-014-2636-z> Epub 2014 Sep 30. PMID: 25266799.

10. Wapinski O, Chang HY. Long noncoding RNAs and human disease. *Trends Cell Biol.* 2011;21(6):354–61. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2011.04.001> Epub 2011 May 6. Erratum in: *Trends Cell Biol.* 2011 Oct;21(10):561. PMID: 21550244.

4.3.3. Cele prowadzonych badań

W badaniach, które składają się na cykl publikacji zgłoszony jako osiągnięcie naukowe, analizowano wybrane czynniki genetyczne w raku endometrium. Podjęto próbę korelacji pomiędzy tymi zjawiskami genetycznymi a ryzykiem oraz cechami klinicznymi kobiet chorujących na ten nowotwór, co miałoby szansę przyczynić się do lepszego zrozumienia biologii i genetyki raka endometrium.

4.3.4. Szczegółowe omówienie osiągnięcia naukowego

Publikacja I: ‘Association of Single Nucleotide Polymorphism -2548 G/A (rs12112075) of leptin gene with endometrial cancer and uterine leiomyomas’

Korelacja pomiędzy endometrioidalnym rakiem endometrium a otyłością jest jedną z najlepiej udokumentowanych zależności w onkologii i wpisuje się doskonale w doktrynę hormonalnego uwarunkowania tej choroby. W myśl aktualnych danych literaturowych, biała tkanka tłuszczowa nie jest już postrzegana jedynie jako spichlerz energii dla organizmu, lecz stanowi istotny organ wewnątrzwydzielniczy. Poza licznymi cytokinami zapalnymi, adipocyty wydzielają do krążenia także swoje adipokiny, do których należą między innymi adiponektyna, leptyna, rezystyna, apelina, wisfatyna czy omentyna. Dowiedziono, że wysoki poziom krążącej leptyny jest czynnikiem ryzyka wystąpienia raka trzonu macicy. Celem mojego badania było zbadanie związku pomiędzy leptyną a rakiem endometrium na poziomie genetycznym. Projekt uzyskał pozytywną opinię Komisji Bioetycznej przy Instytucie Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi. Do analizy wyselekcjonowano polimorfizm pojedynczego nukleotydu -2548 G/A (rs12112075) genu leptyny. Wybór tego właśnie markera genetycznego był podyktowany faktem, że jest on jednym z dokładniej zbadanych SNPs w otyłości, bezpośrednio związanej z rakiem endometrium. SNP -2548 G/A (rs12112075) *LEP* był też

badany w onkologii, lecz dane literaturowe nt. jego znaczenia nie są jednoznaczne. Grupę badaną I stanowiło 120 kobiet operowanych z powodu raka trzonu macicy w Klinice Ginekologii Operacyjnej, Endoskopowej i Ginekologii Onkologicznej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi (kierownik: prof. dr hab. n. med. Andrzej Malinowski). Grupę kontrolną stanowiło 90 zdrowych kobiet. Odrębnym, pobocznym, wątkiem mojego badania było poszukiwanie korelacji pomiędzy wyżej wymienionym markerem DNA a mięśniakami macicy: Grupę badaną II stanowiło 90 kobiet operowanych w wyżej wymienionym ośrodku z powodu mięśniaków macicy. Każdą z grup (badana I, badana II, kontrolna) podzielono w taki sposób, żeby uzyskać równe liczebnie podgrupy uszeregowane pod względem BMI: i tak w obrębie każdej z grup znalazły się kobiety szczupłe ($BMI < 25$), z nadwagą ($25 < BMI < 30$) i otyłe ($BMI \geq 30$). Materiał do badań nad rakiem endometrium oraz mięśniakami macicy stanowiło DNA pozyskane z bloczków parafinowych (tkanki guza) przechowywanych w archiwum Zakładu Patomorfologii Klinicznej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi (kierownik: prof. dr hab. n. med. Hanna Romanowicz). Na mocy umowy pomiędzy Instytutem Centrum Zdrowia Matki Polki a Pracownią *Biobank* Uniwersytetu Łódzkiego pozyskano DNA wyizolowany z krwi obwodowej od 90 zdrowych kobiet dobranych pod względem wieku, masy ciała i nieobciążonego wywiadu onkologicznego. Oznaczenia genetyczne wykonano w Zakładzie Genetyki Nowotworów Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi (kierownik: prof. dr hab. n. med. Beata Smolarz). SNP -2548 G/A (rs12112075) *LEP* był badany na drodze reakcji PCR-RFLP. W pracy wykazano, że genotyp AG badanego polimorfizmu wśród kobiet chorujących na raka endometrium, niezależnie od BMI, występuje istotnie statystycznie rzadziej niż u kobiet z mięśniakami i u pacjentek zdrowych, co sugeruje, że ten wariant polimorficzny może zmniejszać ryzyko występowania raka endometrium w sposób niezależny od otyłości. Ponadto wykazano, że allel A u otyłych pacjentek chorujących na raka trzonu macicy jest częstszy niż u szczupłych pacjentek z grupy kontrolnej. Z drugiej zaś strony, allel G badanego polimorfizmu u otyłych pacjentek z rakiem endometrium występuje rzadziej niż u szczupłych pacjentek w grupie kontrolnej. Zależność ta sugeruje, że allel A może być czynnikiem ryzyka raka endometrium u otyłych kobiet, zaś u szczupłych pacjentek może wywierać efekt ochronny w stosunku do tej choroby nowotworowej. W badaniu nie wykazano korelacji pomiędzy SNP -2548 G/A (rs12112075) *LEP* a mięśniakami macicy. Do wniosków płynących z badania należy jednak podchodzić z daleko idącą ostrożnością, gdyż wykonana w badaniu analiza związana jest z pewnymi ograniczeniami. Po pierwsze, grupy badane są relatywnie małe jak na wyciąganie miarodajnych wniosków z oznaczeń genetycznych. Po

drugie, nie można z całą pewnością stwierdzić, czy zaobserwowane zależności statystyczne są bezpośrednio związane z badaną patologią na poziomie klinicznym, czy też – być może – są związane z efektem epistatycznym innych zjawisk genetycznych, które nie były przedmiotem niniejszego badania.

Mój wkład w wyżej wymienioną publikację określam jako wiodący: koncepcja badania i metodyka, pozyskanie finansowania, zebranie materiału, analiza i interpretacja wyników, pisanie manuskryptu oraz przygotowanie do druku. Praca została sfinansowana w ramach wewnętrznego grantu (Grant Młodego Naukowca) Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi (2015/VII/29-MN)

Publikacja II: ‘Association between Gly322Asp polymorphism of *hMSH2* (1032G>A, rs4987188) and endometrial cancer’

Poza dobrze zbadaną korelacją pomiędzy określonym zbiorem cech klinicznych a endometrioidalnym rakiem endometrium, badania nad strukturą kodu genetycznego ujawniły także charakterystyczną kompilację zjawisk na poziomie DNA, typowych dla tej choroby nowotworowej. Jako że na poziomie kliniki rak endometrioidalny i nieendometrioidalny odznaczają się odrębnym bagażem cech, zjawiska genetyczne charakteryzujące te choroby są także odmienne. O ile dla typu I typowe są zaburzenia w mechanizmie naprawy niesparowanych zasad (ang. MMR – *mismatch repair*), mutacje w *PTEN*, *K-ras* czy β -kateninie, to w typie II znaleźć można najczęściej aneuploidie oraz mutacje *p-53*. Układ naprawy niesparowanych zasad liczy u człowieka 7 głównych genów: *MLH1*, *MLH3*, *PMS1*, *PMS2*, *MSH2*, *MSH3* i *MSH6*. Zaburzenia w ekspresji któregośkolwiek z nich prowadzą do niestabilności genetycznej skutkującej między innymi zakłóceniami regulacji kluczowych punktów cyklu komórkowego i śmierci komórkowej. *hMSH2* jest genem supresorowym, który poza rolą w systemie naprawy niesparowanych zasad, stanowi istotny element innych układów naprawy DNA takich jak: rekombinacja homologiczna czy naprawa przez wycinanie zasady (BER, ang. *base excision repair*). Polimorfizm pojedynczego nukleotydu Gly322Asp (1032G>A, rs4987188) w *hMSH2* jest SNP typu zmiany sensu i powoduje zamianę glicyny na kwas asparaginowy w kodonie 322. Różne dotychczas poznane polimorfizmy pojedynczego nukleotydy w *hMSH2* mają udowodnioną rolę w raku jelita grubego, raku płuca czy raku pęcherzyka żółciowego. Znaczenie Gly322Asp (1032G>A, rs4987188) nie zostało jednak

zbadanie w raku endometrium. Projekt badania uzyskał pozytywną opinię Komisji Bioetycznej przy Instytucie Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi. W niniejszej pracy zbadano częstość występowania genotypów i alleli wyżej wymienionego polimorfizmu u pacjentek z rakiem trzonu macicy i skorelowano je z ryzykiem wystąpienia tej choroby, jak i stopniem złośliwości histopatologicznej (ang. *grading*) oraz wybranymi cechami klinicznymi. Analizie poddano 450 pacjentek operowanych w latach 2000 – 2014 w Klinice Ginekologii Operacyjnej i Ginekologii Onkologicznej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi (kierownik: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Szyłło) z powodu raka trzonu macicy. Materiał genetyczny został pozyskany z blozków parafinowych (tkanki guza) przechowywanych w archiwum Zakładu Patomorfologii Klinicznej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi (kierownik: prof. dr hab. n. med. Hanna Romanowicz). DNA dla grupy kontrolnej zostało uzyskane z próbek krwi obwodowej pobranych od 440 zdrowych kobiet. Oznaczenia genetyczne wykonano w Zakładzie Genetyki Nowotworów Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi (kierownik: prof. dr hab. n. med. Beata Smolarz). SNP Gly322Asp (1032G>A, rs4987188) w *hMSH2* był badany na drodze reakcji PCR-RFLP. W badaniu udowodniono, że allel Asp oraz homozygotyczny wariant polimorficzny Asp/Asp silnie zwiększają ryzyko raka endometrium. Ponadto wykazano, że heterozygota Gly/Asp jest statystycznie istotnie skorelowana ze stopniem złośliwości histopatologicznej, a dokładniej z rakiem wysoko zróżnicowanym G1. Co więcej, dowiedziono, że SNP Gly322Asp (1032G>A, rs4987188) w *hMSH2* może być powiązany z klasycznymi cechami raka trzonu macicy: otyłość, cukrzyca czy nieprawidłowe krwawienia maciczne. Badanie ma jednak pewne ograniczenia, które należy wziąć pod uwagę przy interpretacji wyników. Pomimo relatywnie dużych badanych grup, analizie poddano tylko jeden SNP i pominięto także wiele zjawisk typowych dla genetyki populacji jak choćby nierównowaga sprzężeń (LD, ang. *linkage disequilibrium*) czy dryf genetyczny (ang. *genetic/allelic drift*).

Mój wkład w wyżej wymienioną publikację oceniam na 40% (współautor): analiza i interpretacja wyników, pisanie manuskryptu oraz przygotowanie do druku

Publikacja III: ‘Association of Single Nucleotide Polymorphism *LEP-R* c.668A>G (p.Gln223Arg, rs1137101) of leptin receptor gene with endometrial cancer’

Publikacja stanowi kontynuację i rozwinięcie badania opisanego w Publikacji I (‘Association of Single Nucleotide Polymorphism -2548 G/A (rs12112075) of leptin gene with

endometrial cancer and uterine leiomyomas’), którego obiecujące wyniki skłoniły mnie do poszukiwania zależności pomiędzy rakiem błony śluzowej trzonu macicy a markerami DNA na poziomie receptora leptyny. W *LEP-R* opisano dotychczas liczne polimorfizmy pojedynczego nukleotydu. W odniesieniu do karcynogenezy najczęściej badanym SNP genu receptora leptyny jest rs1137101 A>G (p.Gln223Arg). Jego rola w transformacji nowotworowej była jednak dotychczas negowana. Projekt uzyskał pozytywną opinię Komisji Bioetycznej przy Instytucie Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi. W niniejszej analizie określono częstość występowania genotypów i alleli wyżej wymienionego SNP i skorelowano je z ryzykiem wystąpienia raka endometrium przy uwzględnieniu klinicznych cech otyłości. Koncepcja i projekt badania był podobny do opisanego w Publikacji I: grupę badaną stanowiło 120 pacjentek operowanych z powodu endometrioidalnego raka endometrium w Klinice Ginekologii Operacyjnej, Endoskopowej i Ginekologii Onkologicznej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi (kierownik: prof. dr hab. n. med. Andrzej Malinowski). Grupę kontrolną stanowiło 90 kobiet leczonych operacyjnie w tym samym ośrodku z powodu zmian niezłośliwych – mięśniaków macicy. Podobnie jak w Publikacji I, obie grupy podzielono w taki sposób, żeby uzyskać równe liczebnie podgrupy, uszeregowane pod względem BMI: i tak w obrębie każdej z grup znalazły się kobiety szczupłe ($BMI < 25$), z nadwagą ($25 < BMI < 30$) i otyłe ($BMI \geq 30$). Materiał do badań stanowiło DNA wyizolowane z bloczków parafinowych przechowywanych w archiwum Zakładu Patomorfologii Klinicznej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi (kierownik: prof. dr hab. n. med. Hanna Romanowicz). Oznaczenia genetyczne wykonano w Zakładzie Genetyki Nowotworów Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi (kierownik: prof. dr hab. n. med. Beata Smolarz). SNP rs1137101 A>G (p.Gln223Arg), *LEP-R* badany był na drodze reakcji PCR-RFLP. W badaniu wykazano istotne statystycznie różnice w częstości występowania genotypów pomiędzy grupą badaną a kontrolną: heterozygotyczny wariant polimorficzny AG u kobiet z rakiem trzonu macicy występuje rzadziej niż w grupie kontrolnej, co sugeruje jego protekcyjny efekt w stosunku do wystąpienia tego nowotworu. W wyciąganiu definitywnych wniosków na podstawie uzyskanych wyników należy być jednak świadomym pewnych ograniczeń badania. Po pierwsze grupy badane są relatywnie małe. Ponadto dobór grupy kontrolnej może budzić pewne wątpliwości z uwagi na fakt, że zbadano tu materiał genetyczny kobiet chorujących na objawowe mięśniaki macicy. Zależność pomiędzy SNP *LEP-R* c.668A>G (p.Gln223Arg, rs1137101) a mięśniakami macicy nie została dotychczas poznana, choć mając na uwadze dostępne dane literaturowe, można założyć, że te łagodne guzy macicy nie są związane z

wymienionym markerem DNA. Niestety, inaczej niż w badaniu opisanym w Publikacji I, do grupy kontrolnej nie można było użyć materiału genetycznego osób zdrowych, z uwagi na fakt, że umowa pomiędzy Instytutem Centrum Zdrowia Matki Polki a Pracownią *Biobank* Uniwersytetu Łódzkiego nie obowiązywała w momencie projektowania badania.

Mój wkład w wyżej wymienioną publikację określam jako wiodący: koncepcja badania i metodyka, pozyskanie finansowania, zebranie materiału, analiza i interpretacja wyników, pisanie manuskryptu oraz przygotowanie do druku. Praca została sfinansowana w ramach rozszerzenia pierwotnego grantu (Grant Młodego Naukowca) Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi (2015/VII/29-MN).

Publikacja IV: ‘Analysis of lncRNA sequences: *FAM3D-AS1*, *LINC01230*, *LINC01315* and *LINC01468* in endometrial cancer’

We wprowadzeniu do tematu zarysowano rolę, jaką nici długiego niekodującego RNA ogrywają w regulacji epigenetycznej, apoptozie oraz kontroli cyklu komórkowego. Aktualne dane literaturowe wskazują na istotne znaczenie tych transkryptów w różnych chorobach nowotworowych, w tym także w raku trzonu macicy. Wśród przykładów sekwencji lncRNA związanych z rakiem endometrium, wymienić należy przede wszystkim: *ASLNC04080*, *H19*, *OVAAL*, *CASC2*, *HOTAIR*, *SRA* i wiele innych. Niektórzy autorzy zaproponowali nawet specjalne algorytmy diagnostyczne dla raka trzonu macicy, w których skład wchodzi właśnie określone nici długiego niekodującego RNA. Niemniej jednak wiedza na temat dokładnej roli regulacyjnej lncRNA w tej chorobie pozostaje nieznana. Celem niniejszego badania było poszerzenie i uzupełnienie aktualnego stanu wiedzy na temat znaczenia długiego niekodującego RNA w raku endometrium. Projekt uzyskał pozytywną opinię Komisji Bioetycznej przy Instytucie Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi. Do analizy wybrano następujące sekwencje: *FAM3D-AS1*, *LINC01230*, *LINC01315* i *LINC01468*. Ekspresja lncRNA została określona za pomocą względnej kwantyfikacji (RQ, ang. *Relative Quantification*). Ekspresję sekwencji lncRNA zestawiono z ryzykiem występowania raka trzonu macicy oraz zbadano ją pod kątem korelacji z klinicznymi i histopatologicznymi cechami kobiet chorujących na ten nowotwór. Grupę badaną stanowiło 120 kobiet operowanych z powodu raka endometrium w Klinice Ginekologii Operacyjnej, Endoskopowej i Ginekologii Onkologicznej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi (kierownik: prof.

dr hab. n. med. Andrzej Malinowski). Grupę kontrolną stanowiło 80 kobiet leczonych operacyjnie w tej samej jednostce z powodu mięśniaków macicy. Materiał do badania stanowiło RNA wyizolowane z bloczków parafinowych przechowywanych w archiwum Zakładu Patomorfologii Klinicznej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi (kierownik: prof. dr hab. n. med. Hanna Romanowicz). Wszystkie badania histopatologiczne wykonano w Zakładzie Patomorfologii Klinicznej, zaś oznaczenia genetyczne były przeprowadzone w Centralnym Laboratorium Naukowym CLN (CoreLab) Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (kierownik: dr n. med. Jacek Szymański). W badaniu nie wykazano istotnych różnic w ekspresji *FAM3D-AS1*, *LINC01230* i *LINC01315* pomiędzy badanymi grupami. Natomiast, sekwencja *LINC01468* u kobiet z rakiem trzonu macicy występowała statystycznie istotnie rzadziej niż w grupie kontrolnej, co sugeruje jej rolę protekcyjną w stosunku do raka endometrium. Nie wykazano istotnej korelacji pomiędzy badanymi sekwencjami a klinicznymi i histopatologicznymi cechami pacjentek chorujących na raka endometrium (BMI, stopień złośliwości histopatologicznej, stopieni zaawansowania klinicznego, dieta). Co ciekawe, pogłębiona analiza statystyczna wykazała zależność pomiędzy *FAM3D-AS1* i *LINC0148* a klinicznymi cechami otyłości w grupie kontrolnej: obie sekwencje wykazują dodatnią korelację z BMI w tej grupie. Zależność tę trudno jednoznacznie zinterpretować, ale być może jest ona raczej związana z charakterystyką grupy kontrolnej – pacjentki operowane z powodu objawowych mięśniaków macicy. Niniejsza praca przyczyniła się do pogłębienia wiedzy na temat lncRNA w raku endometrium, ale z uwagi na pewne ograniczenia badania, wnioski należy formułować ostrożnie. Podobnie jak w Publikacji I i III, liczebności grup były relatywnie małe. Co więcej, grupę kontrolną stanowiły kobiety operowane z powodu mięśniaków macicy i w kontekście cech klinicznych nie były grupą homogeną wobec grupy badanej (wiek, dieta, BMI, stosowanie HTM, itp.). Na koniec warto zaznaczyć, że wiedza na temat sekwencji niekodujących jest nadal umiarkowana.

Mój wkład w wyżej wymienioną publikację określam jako wiodący: koncepcja badania i metodyka, pozyskanie finansowania, zebranie materiału, analiza i interpretacja wyników, pisanie manuskryptu oraz przygotowanie do druku. Praca została sfinansowana w ramach wewnętrznych środków statutowych Kliniki Ginekologii Operacyjnej, Endoskopowej i Ginekologii Onkologicznej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi.

4.3.5. Wnioski z cyklu prac

W omówionym powyżej cyklu publikacji wykazano zależność pomiędzy rakiem endometrium a wybranymi czynnikami genetycznymi. Badania te przyczyniły się do pogłębienia wiedzy na temat genetycznego uwarunkowania raka endometrium i w przyszłości mogą posłużyć do tworzenia modeli predyspozycji genetycznej do wystąpienia tej choroby, co być może ułatwi opracowanie celowanych terapii. Zrealizowane i omówione powyżej projekty badawcze pozwalają na sformułowanie następujących wniosków:

- genotyp AG SNP -2548 G/A (rs12112075) *LEP* może stanowić czynnik ochronny w stosunku do raka endometrium niezależnie od otyłości
- allel A SNP -2548 G/A (rs12112075) *LEP* może być czynnikiem ryzyka raka endometrium 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
- allel Asp oraz polimorficzny wariant Asp/Asp SNP Gly322Asp (1032G>A, rs4987188) *hMSH2* są czynnikami ryzyka raka endometrium.
- wariant heterozygotyczny Gly/Asp SNP Gly322Asp (1032G>A, rs4987188) *hMSH2* jest skorelowany z wysokozróżnicowanym rakiem endometrium (G1)
- SNP Gly322Asp (1032G>A, rs4987188) w *hMSH2* może być powiązany z klasycznymi cechami pacjentek chorujących na raka endometrium: otyłość, cukrzyca i nieprawidłowe krwawienia maciczne
- wariant polimorficzny AG SNP rs1137101 A>G (p.Gln223Arg), *LEP-R* może być czynnikiem protekcyjnym w stosunku do raka trzonu macicy
- lncRNA *LINC01468* może wykazywać działanie ochronne w stosunku do raka endometrium
- lncRNA *FAM3D-AS1*, *LINC01230* i *LINC01315* nie mają znaczenia w ryzyku raka trzonu macicy
- lncRNA *FAM3D-AS1*, *LINC01230*, *LINC01315* i *LINC01468* nie są skorelowane z klinicznymi i histopatologicznymi cechami pacjentek chorujących na raka endometrium

5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

Moja aktywność naukowa rozpoczęła się już od trzeciego roku studiów na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Pod opieką prof. dr. hab. n. med. Janusza Piekarskiego rozpocząłem wtedy realizację Indywidualnego Toku Studiów w Klinice Chirurgii Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (kierownik: prof. dr. hab. n. med. Arkadiusz Jeziorski). Z tego okresu i także w związku z moją działalnością w Studenckim Kole Naukowym przy Klinice pochodzi moja pierwsza publikacja (Bieńkiewicz J., Korczyński J., Piekarski J. Profilaktyczna mastektomia i profilaktyczna ooforektomia u nosicielek mutacji genu BRCA1 (breast cancer 1 gene) – opis 4 chorych. *Onkologia Polska* 2008, 11, 3: 115-117). Dwukrotnie przedstawiałem referaty podczas konferencji Studenckich Kół Naukowych ‘*Juvenes Pro Medicina*’ (jedna praca została nagrodzona wyróżnieniem).

W trakcie studiów byłem aktywnym członkiem Międzynarodowego Stowarzyszenia Studentów Medycyny IFMSA-Poland. W ramach programu SCOPE (ang. *Standing Committee on Professional Exchange*) - Program Stały ds. Praktyk Klinicznych – dwukrotnie odbywałem zagraniczne studenckie praktyki zawodowe:

- 2007 - Hospital das Clinicas de Pernambuco, Universidade Federal de Pernambuco, Recife PE, Brazylia (kardiologia)
- 2008 – Tribhuvan University Teaching Hospital, Kathmandu, Nepal (chirurgia)

W roku akademickim 2007/2008 studiowałem jako stypendysta programu wymiany studenckiej Sokrates-Erasmus w Uniwersytecie Fryderyka i Aleksandra w Erlangen i Norymberdze (niem. *Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg*).

Po studiach, od roku 2011, swoją działalność zawodową i naukową kontynuowałem w Klinice Ginekologii Operacyjnej, Endoskopowej i Ginekologii Onkologicznej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, gdzie byłem zatrudniony kolejno na stanowiskach: lekarz – rezydent, starszy asystent – lekarz, a obecnie adiunkt.

Główny nurt moich zainteresowań naukowych związany jest genetyką w ginekologii onkologicznej, a w szczególności z rakiem endometrium. Moje publikacje w tym obszarze oraz rozprawa na stopień doktora nauk medycznych są owocem wieloletniej współpracy pomiędzy Kliniką, w której pracuję, a Zakładem Patomorfologii Klinicznej wraz z Zakładem Genetyki Nowotworów Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi (kierownicy: prof. dr hab. n. med. Hanna Romanowicz oraz prof. dr hab. n. med. Beata Smolarz), które stanowią doskonałe zaplecze naukowo-badawcze dla Kliniki o tak szerokim profilu zabiegowym.

W 2015 roku w Instytucie Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi uzyskałem stopień naukowy doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy pt. 'Rola polimorfizmów genu adiponektyny w raku błony śluzowej trzonu macicy'. Decyzją Rady Naukowej Instytutu moja praca doktorska otrzymała wyróżnienie. W badaniu, które stanowiło podstawę mojej dysertacji, badano korelację pomiędzy SNP +276G > T (rs1501299) *ADIPOQ* a ryzykiem raka endometrium z uwzględnieniem klinicznych cech otyłości. Wyniki analizy wskazały, że allel G badanego polimorfizmu może być czynnikiem ryzyka, a allel T – czynnikiem protekcyjnym w odniesieniu do raka trzonu macicy. Powyższe wyniki zostały opublikowane w pracy: Bieńkiewicz J., Smolarz B., Malinowski A. Association Between Single Nucleotide Polymorphism +276G > T (rs1501299) in *ADIPOQ* and Endometrial Cancer. *Pathol. Oncol. Res.* 2016; 22:135–138 (MNiSW: 25 pkt, IF: 2.787).

Po doktoracie pełniłem funkcję kierownika dwóch wewnętrznych projektów badawczych:

- 'Ocena korelacji pomiędzy polimorfizmem pojedynczego nukleotydu (-2548G/A) genu leptyny a ryzykiem raka endometrium u otyłych kobiet' (grant później rozszerzony o badanie SNP rs1137101 A>G (p.Gln223Arg) *LEP-R*) - Grant Młodego Naukowca Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi (2015/VII/29-MN)
- 'Analiza długich niekodujących RNA (lncRNA, long non-coding RNA) w raku endometrium' – projekt finansowany w ramach wewnętrznych środków statutowych Kliniki Ginekologii Operacyjnej, Endoskopowej i Ginekologii Onkologicznej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi.

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 kieruję kolejnym projektem badawczym:

- ‘Analiza długich niekodujących RNA (lncRNA, long non-coding RNA) w raku jajnika’ – projekt przewidziany na lata 2021-2024, finansowany w ramach Grantu Wewnętrznego Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi (6GW/2021)

Od roku 2018 jestem związany także z Kliniką Ginekologii Operacyjnej i Endoskopowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, gdzie byłem zatrudniony na stanowisku asystenta, a obecnie jestem adiunktem. Poza realizacją zobowiązań dydaktycznych, prowadzę współpracę z Uczelnią także w zakresie działalności badawczej: szereg oznaczeń genetycznych w moich projektach naukowych odbywa się w Centralnym Laboratorium Naukowym CLN (CoreLab) Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (kierownik: dr n. med. Jacek Szymański).

Odrębnym obszarem moich zainteresowań naukowych, które bezpośrednio wynikają z profilu działalności usługowej w Klinice Ginekologii Operacyjnej, Endoskopowej i Ginekologii Onkologicznej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi jest uroginekologia, a dokładniej diagnostyka ultrasonograficzna w nietrzymaniu moczu oraz zaburzeniach statyki narządów płciowych. Nawiązałem współpracę ze światowej sławy autorytetem w tej dziedzinie (prof. Hans Peter Dietz – Sydney Medical School Nepean, University of Sydney), dzięki czemu odbyłem szkolenie (jako *Visiting Scholar*) w Australii. Uczestniczyłem dzięki tej współpracy w projekcie badawczym, który zaowocował publikacją w renomowanym czasopiśmie o punktacji MNiSW: 140 pkt i IF: 5.571 (Turel F., Subramaniam N., Bieńkiewicz J., Friedman T., Dietz HP. How repeatable is the assessment of external anal sphincter trauma by exo-anal 4D ultrasound? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019 Jun;53(6):836-840).

Jestem członkiem komitetów redakcyjnych w następujących czasopismach:

- Technology in Cancer Research & Treatment (Sage Journals) – MNiSW: 70 pkt, IF: 3.399
- Oncology and Therapy (Springer Nature) – MNiSW: 20 pkt

Pełniłem rolę recenzenta oryginalnych prac w następujących redakcjach:

- Medical Science Monitor – MNiSW: 140 pkt, IF: 2.649
- Journal of Pharmaceutical Research International – MNiSW: 20 pkt
- Oncology and Therapy – MNiSW: 20 pkt
- Cancer Management and Research – MNiSW: 140 pkt, IF: 3.989
- BMC Women's Health – MNiSW: 70 pkt, IF: 2.809 (2 prace)
- European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology – MNiSW: 70 pkt, IF: 2.435
- Medicina – MNiSW: 40 pkt, IF: 2.430
- Technology in Cancer Research & Treatment – MNiSW: 70 pkt, IF: 3.399
- Targeted Oncology – MNiSW: 100 pkt, IF: 4.493
- Journal of Obstetrics and Gynaecology – MNiSW: 40 pkt, IF: 1.246

Ponadto jestem współautorem dwóch rozdziałów w podręcznikach:

- Zarys Ginekologii Onkologicznej wyd. IV, Termedia, 2021. Redakcja naukowa: Janina Markowska i Radosław Mądry. Współautor rozdziału: Diagnostyka endoskopowa trzonu macicy.
- Ginekologia Onkologiczna, PZWL, 2017. Redakcja naukowa: Łukasz Wicherek, Zbigniew Kojs, Grzegorz H. Bręborowicz. Współautor rozdziału: Laparoskopowa histerektomia w ginekologii onkologicznej.

Jestem członkiem następujących towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników
- Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej
- Europejskie Zrzeszenie Towarzystw Uroginekologicznych (EUGA)
- Międzynarodowe Towarzystwo Ultrasonografii w Położnictwie i Ginekologii (ISUOG)

6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.

Moja działalność dydaktyczna rozpoczęła się wraz z zatrudnieniem w Instytucie Centrum Zdrowia Matki w Łodzi. Do 2018 prowadziłem w ICZMP zajęcia kliniczne ze studentami kierunku lekarskiego Oddziału Studiów w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Od zdania egzaminu specjalizacyjnego z położnictwa i ginekologii jestem zaangażowany w kształcenie lekarzy rezydentów, a obecnie jestem także kierownikiem specjalizacji z położnictwa i ginekologii jednego lekarza. Od 2021 roku zarządzeniem Dyrektora Instytutu (dr hab. n. med. Iwona Maroszyńska) zostałem mianowany współkoordynatorem cyklu szkoleń wewnętrznych dla lekarzy specjalizujących się w położnictwie i ginekologii. Do moich obowiązków na tym stanowisku należy organizacja szkoleń, dobór tematyki jak i wyznaczanie prelegentów na cykliczne spotkania, a także ich prowadzenie i moderowanie. W Klinice Ginekologii Operacyjnej, Endoskopowej i Ginekologii Onkologicznej regularnie biorę udział w organizacji i prowadzeniu odbywających się pod patronatem Fundacji na rzecz Rozwoju Łódzkiej Ginekologii praktycznych kursów doskonalących dla lekarzy. Tematyka kursów wpisuje się w profil działalności Kliniki i skupiona jest na technikach małoinwazyjnych w chirurgii ginekologicznej – głównie operacje z dostępu pochwowego jak i laparoskopowego. Od 2018 roku realizuję swoje obowiązki dydaktyczne również w Uniwersytecie Medycznym w Łodzi, w Klinice Ginekologii Operacyjnej i Endoskopowej, gdzie prowadzę zajęcia seminaryjne, kliniczne oraz wykłady dla studentów IV oraz VI roku Wydziału Wojskowo-Lekarskiego (obecnie Kolegium Wojskowo-Lekarskiego) Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Do moich obowiązków w Klinice należy również odbieranie egzaminów praktycznych jak i dyplomowych z położnictwa i ginekologii, a także organizacja i odbieranie egzaminów OSCE - Obiektywny Strukturyzowany Egzamin Kliniczny) w Klinice. Z ramienia Kliniki pełnię funkcję koordynatora egzaminu KET

(Końcowy Egzamin Testowy) w dziedzinie: ginekologia. Ta funkcja polega na corocznym doborze i merytorycznym nadzorze nad częścią ginekologiczną tego egzaminu.

Byłem zapraszany do wygłoszenia licznych wykładów i prezentacji zarówno w Instytucie Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi jak i poza nim. W 2017 roku byłem wykładowcą na konferencji 'Nowe trendy w anestezjologii, ginekologii i położnictwie – spojrzenie multidyscyplinarne', gdzie wygłosiłem referat o stosowaniu siatek polipropylenowych w leczeniu operacyjnym zaburzeń statyki narządów płciowych'. Ponadto na międzynarodowej konferencji BIT's 15th Annual Congress of International Drug Discovery Science and Technology 2017 w Osace zaprezentowałem wyniki jednego z kierowanych przeze mnie projektów badawczych – wygłosiłem wykład pt. 'Association of Single Nucleotide Polymorphism -2548 G/A (rs12112075) of Leptin Gene with Endometrial Cancer and Uterine Leiomyomas'.

7. Oprócz kwestii wymienionych w pkt. 1-6, wnioskodawca może podać inne informacje, ważne z jego punktu widzenia, dotyczące jego kariery zawodowej.

Przebieg rozwoju zawodowego

W roku 2010 ukończyłem ze średnią ocen 4,44 studia na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Staż podyplomowy odbyłem w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym (obecnie: Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii) im. M. Kopernika w Łodzi. Już w trakcie stażu podyplomowego moje zainteresowania zawodowe były ukierunkowane na położnictwo i ginekologię. W 2011 roku rozpocząłem specjalizację w tej dziedzinie w Klinice Ginekologii Operacyjnej, Endoskopowej i Ginekologii Onkologicznej w Łodzi. Pierwsze lata mojego rozwoju zawodowego były związane w przeważającej części z położnictwem: do 2014 roku pracowałem w ramach stażu specjalizacyjnego w Klinice Medycyny Matczyno-Płodowej i Ginekologii (kierownik: prof. dr hab. n. med. Jan Wilczyński), na bloku porodowym i w Oddziale Ciąży Powikłanej (III stopień referencyjności). W tych latach moja aktywność zawodowa była ukierunkowana głównie na opiekę nad rodzącymi i ciężarnymi, w tym głównie pacjentkami obciążonymi różnymi patologiami położniczymi. Poza Instytutem Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, przez wiele lat pełniłem dyżury lekarskie w blokach porodowych i oddziałach ginekologiczno-położniczych jednostek ościennych: w Oddziale Ginekologii i Położnictwa Wojewódzkiego

Wielospecjalistycznego Szpitala im M. Skłodowskiej-Curie w Zgierzu oraz w Oddziale Perinatologii i Ginekologii Szpitala Specjalistycznego Pro-Familia w Łodzi. W sumie, odbyłem ponad 600 ginekologiczno-położniczych dyżurów lekarskich. Od 2014 roku, po ukończeniu stażu specjalizacyjnego z położnictwa, powróciłem do jednostki macierzystej (Kliniki Ginekologii Operacyjnej, Endoskopowej i Ginekologii Onkologicznej) gdzie aktualnie jestem zatrudniony.

W 2018 roku zakończyłem szkolenie specjalizacyjne i w sesji jesiennej zdałem Państwowy Egzamin Specjalizacyjny z położnictwa i ginekologii z wynikiem: ponad dobry (4,5). Po uzyskaniu tytułu specjalisty dalej kontynuuję swój rozwój zawodowy: w latach 2019-2022 odbyłem szkolenie specjalizacyjne w dziedzinie ginekologii onkologicznej i w sesji jesiennej 2022 planuję przystąpić do Państwowego Egzaminu Specjalizacyjnego w tej dziedzinie. Trzon mojej działalności zawodowej to leczenie operacyjne w ginekologii i ginekologii onkologicznej. Wyjątkowym obszarem działalności usługowej ośrodka, w którym pracuję, są operacje małoinwazyjne (endoskopowe: histeroskopia i laparoscopia) jak i procedury z dostępu pochwowego w tym operacje uroginekologiczne (zaburzenia statyki narządów płciowych, nietrzymanie moczu). W Klinice prowadzone jest także złożone multidyscyplinarne leczenie chirurgiczne z zakresu ginekologii onkologicznej.

W latach 2016 i 2017, dwukrotnie, odbyłem staże zawodowe z uroginekologii w Evangelisches Krankenhaus Hagen-Haspe (Nadrenia Północna Westfalia, Republika Federalna Niemiec) pod opieką dr. hab. n. med. Jacka Kociszewskiego. Ośrodek ten jest wiodącą na skalę europejską instytucją, gdzie diagnozowane są i leczone kobiety cierpiące z powodu zaburzeń statyki narządów płciowych jak i nietrzymania moczu. Ponadto w 2016 roku odbyłem kolejny staż z uroginekologii, tym razem jako *Visiting Scholar* w Napean Hospital, Sydney Medical School Medical University of Sydney (Sydney, Nowa Południowa Walia, Australia) pod opieką prof. Hansa Petera Dietza. W trakcie tych szkoleń nabyłem praktycznych umiejętności w diagnostyce (ze szczególnym uwzględnieniem diagnostyki ultrasonograficznej) oraz leczeniu operacyjnym zaburzeń statyki narządów płciowych i wysiłkowego nietrzymania moczu. W 2019 roku odbyłem szkolenie z histeroskopii operacyjnej (*Clinical Immersion – Operative Hysteroscopy*) pod opieką prof. Branki Žegury w Uniwersyteckim Centrum Medycznym w Mariborze, Słowenia.

(podpis wnioskodawcy)