



Katowice 2021-08-17

**KATEDRA PATOMORFOLOGII WYDZIAŁU NAUK MEDYCZNYCH
W WYŻSZEJ SZKOLE TECHNICZNEJ w KATOWICACH
Prof. dr hab. n. med. Dariusz Lange**

**OCENA DOROBKU NAUKOWEGO, OSIĄGNIĘĆ DYDAKTYCZNYCH
I ORGANIZACYJNYCH**

oraz

**OCENA I OPINIA DOTYCZĄCA OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO
„Udział procesu zapalnego w chorobach układu rozrodczego kobiety związanych
z nieprawidłowym rozwojem sieci naczyniowej”**

DR N. MED. GRZEGORZA SZEWCZYKA

**W związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego nauk
medycznych**

Pismem z dnia 16.06.2021 r zostałem poinformowany przez Dyrektora Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie Tomasza Mikołaja Maciejewskiego, że Rada Doskonałości Naukowej na podstawie art.221 ust. 4 ustawy z dnia 20 lipca 2019 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, w dniu 26 kwietnia 2021 r wyznaczyła mnie na recenzenta w postępowaniu habilitacyjnym dr med. Grzegorza Szewczyka w dziedzinie nauk medycznych, w dyscyplinie medycyna. Oceny dokonałem na podstawie dostarczonej dokumentacji (w wersji papierowej i elektronicznej) w związku z postępowaniem Rady Naukowej Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie w sprawie nadania stopnia naukowego doktora habilitowanego.

Dane biograficzne i działalność zawodowa habilitanta.

Pan dr med. Grzegorz Szewczyk w 2001 roku ukończył z wynikiem bardzo dobrym Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Warszawie. W 2009 roku uzyskał tytuł specjalisty w zakresie położnictwa i ginekologii, a w roku 2013 tytuł specjalisty ginekologii onkologicznej. W międzyczasie w 2011 roku uzyskał tytuł doktora nauk medycznych na II Wydziale Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego broniąc pracę pt;” Ocena wpływu histaminy na różnicowanie się trofoblastu-badania w ciążach powikłanych nadciśnieniem tętniczym”. Promotorem pracy był dr hab. n. med. Dariusz Szukiewicz.

Od 1 października 2013 roku dr med. Grzegorz Szewczyk pracuje na stanowisku adiunkta w Katedrze i Zakładzie Patologii Ogólnej i Doświadczalnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Od tego dnia również pełni funkcję starszego asystenta w Klinice Położnictwa i Ginekologii Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie. Wcześniej w latach 2006-2012 pracował jako asystent na Oddziale Ginekologii Onkologicznej Kliniki Onkologicznej w Centrum Onkologii w Warszawie.

Ocena głównego osiągnięcia naukowego

Podstawą do sformułowania wniosku o nadanie stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych w dziedzinie nauk medycznych, w dyscyplinie medycyna stanowi cykl pięciu oryginalnych publikacji i jednej pogładowej pod wspólnym tytułem „Udział procesu zapalnego w chorobach układu rozrodczego kobiety związanych z nieprawidłowym rozwojem sieci naczyniowej”, o łącznym IF 15,552. Wszystkie prace cyklu ukazywały się w latach 2013-2021 wiążą się tematycznie i stanowią kontynuację badan, którymi habilitant zajmował się już w rozprawie doktorskiej. Wieloletnie zainteresowania tematem udziału komórek i cytokin procesu zapalnego w mechanizmie angiogenezy nadmiernej jak i niedostatecznej w różnych stanach chorobowych, umożliwiły rozszerzenie znajomości procesów patologicznych tego zjawiska i stworzyły podstawę modyfikacji wymienionych procesów poprzez interferencję z układem immunologicznym.

Udział habilitanta w realizacji prac stanowiących główne osiągnięcie naukowe jest znaczący i wynosi dla trzech pierwszych od 70 do 80%, a dla pozostałych w cyklu od 20 do 40%. Udział dr med. Grzegorza Szewczyka w dwóch pierwszych pracach polegał na opracowaniu koncepcji pracy, postawieniu hipotez, zebraniu danych i ich analizie, interpretacji wyników oraz przygotowaniu całego manuskryptu. Co ważne, habilitant dla dwóch pierwszych prac uzyskał środki statutowe na prowadzenie badań, a w większości prac cyklu był osobą prowadzącą korespondencję z edytorami i recenzentami.

Poniżej przedstawiam krótkie omówienie prac stanowiących osiągnięcie naukowe.

Szewczyk G, Pyziak M, Pankiewicz K, Szczerba E, Stangret A, Szukiewicz D, Skoda M, Bierła J, Cukrowska B, Fijałkowska A. The potential association between a new angiogenic marker fractalkine and placental vascularization in preeclampsia. Archives of Gynecology and Obstetrics. 2021; doi:10.1007/s00404-021-05966-3, online head print. (IF:2,283).

W pracy oceniano korelację pomiędzy stężeniem fraktalkiny (CX3CL1) w osoczu kobiet ciężarnych, ekspresją receptora dla fraktalkiny (CX3CR1) w łożysku, a rozwojem sieci naczyniowej w ciążach fizjologicznych powikłanych nadciśnieniem tętniczym. Oceniano również związek w/w czynników z efektem klinicznym pod postacią zaburzeń przepływów naczyniowych oraz zaburzeń płodu. Była to jedna z pierwszych analiz dokumentująca różnicę w stężeniach fraktalkiny w surowicy kobiet ciężarnych w przebiegu ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i pierwsza analiza oceniająca związek pomiędzy fraktalkiną, jej receptorem, a rozwojem sieci naczyniowej łożyska z uwzględnieniem znaczenia klinicznego. W modelu wielowymiarowym wykazano istotny związek między ekspresją CX3CR1 a nadciśnieniem tętniczym i hypotrofią płodu. U kobiet z nadciśnieniem tętniczym, ekspresja w/w receptora w łożysku była dodatnio skorelowana z poziomem fraktalkiny, a niezależna od poziomu innych czynników angiogennych.

Szewczyk G, Pyziak M, Klimkiewicz J, Śmiertka W, Miedzińska-Maciejewska, Szukiewicz D. Mast cells and histamine: do they influence placental vascular network and development in preeclampsia? Mediators of Inflammation. 2012;2012:307189.doi:10.1155/2012/307189.(IF:3,882)

Celem pracy było ustalenie wpływu histaminy pochodzącej z łożyskowych komórek tucznych na rozwój sieci naczyniowej łożyska. Badanie przeprowadzono na próbkach łożysk pobranych po porodach drogą cięcia cesarskiego w dwóch grupach kobiet: z fizjologicznym przebiegiem ciąży (n=11) oraz z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego związanego z ciążą (n=11). W pracy wykazano, że w ciąży fizjologicznej, w której rozwój sieci naczyniowej nie jest zaburzony, histamina odgrywa częściową rolę stymulującą rozwój naczyń krwionośnych. W ciąży powikłanej nadciśnieniem natomiast, pomimo istotnie zwiększonej syntezy histaminy przez komórki tuczne, rozwój sieci naczyniowej jest niedostateczny.

Szewczyk G, Maciejewski T, Szukiewicz D. Current progress in the inflammatory background of angiogenesis in gynecological cancers. Inflammation Research.

2019;68(4):247-260. Doi:10.1007/s00011-019-01215-1. (IF:3,061).

Wyżej wymieniona praca pogładowa to kompendium wiedzy na temat mediatorów zapalenia i łączącym się z nim procesem angiogenezy w nowotworach wywodzących się z narządu rodnych kobiet. Habilitant znakomicie, w oparciu o bogate piśmiennictwo, scharakteryzował najważniejsze z czynników odpowiedzi zapalnej zarówno tej promującej angiogenezę i rozwój nowotworu (makrofagi M2, neutrofile N2 jak i te, które stoją, jak pisze autor „po drugiej stronie barykady” makrofagi M2 – limfocyty. Charakteryzuje również mniej znane grupy komórek zapalnych pośredniczących w angiogenezie - komórki tuczne. Opisuje mechanizm ich działania poprzez aktywację receptora IgE na ich powierzchni przy hipoksji zwiększające uwalnianie z ich ziarnistości VEGF i IL-8. Cytokiny uwalniane z mikrośrodowiska guza CCL2, CXCL1, CXCL10, prostoglandyna E2, histamina, VEGF, angiopoetyna 1, IL-8 nasilają chemotaksję komórek tucznych z otoczenia i rekrutację z krążenia. Obecność zwiększonej liczby komórek tucznych obserwuje się wszędzie tam, gdzie tworzą się nowe naczynia i koreluje ona ze stopniem progresji nowotworu np. w raku szyjki macicy jak i stopniem zróżnicowania nowotworu jak np. w raku endometrium. Podobnie jak w innych nowotworach tak i w nowotworach wywodzących się z narządu rodnych kobiet wśród komórek immunokompetentnych istotną rolę odgrywają limfocyty naciekające guz (TILs). Reprezentują je głównie limfocyty CD3+, CD4+ helper oraz CD3+ i CD8+ cytotoksyczne. Ich obecność jest uważana w wielu różnych nowotworach jako ważny czynnik predykcyjny jak i prognostyczny korelujący z całkowitym przeżyciem chorych. W podsumowaniu autorzy pracy zwracają uwagę, że hamowanie procesu zapalnego może równolegle zmniejszyć angiogenezę i zahamować progresję nowotworu, a zatem terapie przeciwnowotworowe powinny uwzględniać ich wpływ na układ immunologiczny.

Gawrychowski K, Szewczyk G, Skopińska-Różewska E, Malecki M, Barcz E, Kamiński P, Miedzińska-Maciejewska M, Śmiertka W, Szukiewicz D, Skopiński P. The angiogenic activity of ascites in the course of ovarian cancer as a marker of disease progression. Disease Markers. 2014;2014:683757.doi:10.1155/2014/683757.(IF=1,562)

Celem czwartej pracy było wykazanie wpływu komórek i cytokin znajdujących się w płynie puchlinowym pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika, w tym wcześniej leczonych chemioterapią, na rozwój sieci naczyniowej w modelu zwierzęcym. Stwierdzono istotne różnice w nasileniu angiogenezy, z największym wskaźnikiem angiogenezy w grupie

stymulowanej zawiesiną izolowanych komórek nowotworowych, a najniższym w grupie stymulowanej pełną zawiesiną komórkową, w której odsetek komórek nowotworowych był mniejszy niż 45%. Pacjentki, które były leczone chemioterapią w ciągu czterech tygodni przed pobraniem płynu z jamy otrzewnej wykazywali niski odsetek komórek nowotworowych w płynie i w tej grupie nie stwierdzono istotnej korelacji między stężeniem IL-8 a wskaźnikiem angiogenezy.

Szukiewicz D, Kochanowski J, Mittal T, Pyzlak M, Szewczyk G, Cendrowski K. CX3CL1 (fractalkine) and TNF alpha production by perfused human placental lobules under normoxic and hypoxic conditions in vitro: the importance of CX3CR1 signaling. Inflammation Research. 2014;63(3):179-189. Doi:10.1007/s00011-013-0687-z. (IF=2,347)

Celem pracy była ocena wpływu hipoksji łącznie z indukowanym poprzez liposacharyd (LPS) stanem zapalnym na szlak sygnałowy CX3CL1/CX3CR1 w kosmkach łożyskowych w ciąży fizjologicznej. W próbkach płynu pobranego z perfundowanego łożyska w warunkach normoksemicznych i hipoksemicznych co 30 minut oceniano stężenie CX3CL1 oraz czynnik martwicy nowotworów alfa. W części łożysk z obu badanych grup podawano również poliklonalne przeciwciała neutralizujące receptor CX3CR1 oraz w grupie hipoksemicznej w części łożysk stosowano również selektywny inhibitor syntezy TNF-alpha (pirfenidon) łącznie z podaniem LPS. W pobranych wycinkach oceniano ekspresję CX3CR1 metodą immunohistochemiczną. Stwierdzono, że średnia ekspresja receptora CX3CR1 w tkance łożyska była znacząco większa w grupie hipoksemicznej. Pomiary TNF-alpha wykazały, że niedotlenienie zwiększa produkcję tej cytokiny w płatach łożyska, a na poziomy TNF-alpha nie wpływa obecność przeciwciał anti-CX3CR1. Podanie pirfenidonu do płynu perfuzyjnego prawie całkowicie zahamowało efekt niedotlenienia i związany z LPS wzrost stężenia TNF-alpha. Wpływ niedotlenienia wiąże się ze wzrostem stężenia CX3CL1 i wyższą ekspresją CX3CR1 w tkance łożyska. Zatem CX3CL1 może odgrywać ważną rolę w patofizjologii angiogenezy indukowanej procesem zapalnym. Uzyskane wyniki wskazują na istotny wpływ TNF-alpha na indukowany hipoksją wzrost stężenia CX3CL1.

Szukiewicz D, Kochanowski J, Pyzlak M, Szewczyk G, Stangret A, Mittal T. Fractalkine (CX3CL1) and Its Receptor CX3CR1 May Contribute to Increased Angiogenesis in Diabetic Placenta. Mediators of Inflammation. 2013;2013:437576. doi:10.1155/2013/437576. (IF=2,417).

Celem pracy było porównanie wpływu układu sygnałowego CX3CL1/CX3CR1 na angiogenezę łożyskową w przebiegu ciąży powikłanej cukrzycą przedciążową. Porównano próbki łożysk uzyskanych po porodzie z ciąż powikłanych cukrzycą i ciąż fizjologicznych, w których wykonano oznaczenie CX3CL1 metodą ELISA oraz oznaczono immunohistochemicznie ekspresję CX3CR1 i sieć naczyń. Wykazano, że index unaczynienia oraz stężenie CX3CL1 w tkance pobranej z łożysk pacjentek z cukrzycą były znacznie wyższe. Nie wykazano natomiast związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy działaniem fraktalkiny i rozwojem sieci naczyń, jedynie korelację między tymi zdarzeniami.

Ocena pozostałej działalności naukowo-badawczej

Osiągnięcia naukowo-badawcze dr n. med. Grzegorza Szewczyka (nie wliczając publikacji stanowiących główne osiągnięcia naukowe) stanowi 38 prac oryginalnych i poglądowych opublikowanych w indeksowanych czasopismach polskich i zagranicznych o łącznym IF 94,824 i 110,377 (wliczając prace osiągnięcia). Według MNiSW łączna liczba punktów wynosi 1556.

Po doktoracie habilitant opublikował 24 prace o łącznym IF=75,681. Warto podkreślić, że dr med. Grzegorz Szewczyk, aż w 13 pracach był pierwszym autorem. Dorobek naukowy wzbogacony jest ponadto przez 13 oryginalnych i poglądowych publikacji w czasopismach nieindeksowanych, 25 streszczeń ze zjazdów międzynarodowych i dwóch krajowych, współautorstwo w 7 zagranicznych monografiach lub podręcznikach.

Według Web of Sciences prace habilitanta były cytowane 872 razy a Indeks Hirscha wynosi 11. Dane zaczerpnięto z analizy bibliometrycznej sporządzonej przez bibliotekę medyczną Matki i Dziecka na dzień 29.01.2021 r.

Ocena pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych.

Dr med. Grzegorz Szewczyk znakomicie łączy praktykę lekarską jako specjalista z położnictwa i ginekologii oraz chirurgii onkologicznej z pracą w zakresie nauk podstawowych zajmując się przede wszystkim studiowaniem patogenezy chorób związanych z układem rozrodczym. Zdecydowana większość jego publikacji związana jest, tak jak prace wskazane jako osiągnięcia naukowe, z oceną roli komórek tucznych w mechanizmie tworzenia sieci naczyń w obrębie łożyska i jajnika. Zajmuje się rolą tych komórek w kontekście patogenezy chorób wikłających ciążę i cykl jajnikowy jak i stanów przedrzucawkowych i wewnątrz macicznym zahamowaniem wzrostu płodu. W pracach udowodniono, że aktywność komórek tucznych jest

istotnie wyższa w przebiegu ciąż powikłanych cukrzycą oraz nadciśnieniem tętniczym, co hamowało rozwój sieci naczyniowej łożyska i wewnątrzmaciczny wzrost płodu. Ważnym osiągnięciem zespołu, w którym pracował habilitant, było opracowanie modelu badawczego hodowli komórkowej trofoblastu uzyskanego z rozwiniętych łożysk uzyskiwanych po porodach. Metoda pozwoliła na szerokie studiowanie wpływu substancji wydzielanych przez komórki tuczne takich jak VEGF oraz tlenku azotu na rozwój sieci naczyniowej łożysk. Wyniki tych badań były szeroko publikowane. Wypracowany model hodowli komórkowych pozwolił również na prace nad rolą histaminy w różnicowaniu i rozwoju łożyska.

Drugi ważny dział badań stanowią prace eksperymentalne dotyczące funkcji łożyska w modelu hiperglikemii. Wynikiem tych badań było udowodnienie udziału komórek tucznych i zapalenia w patogenezie cukrzycy wikłającej ciążę.

Wyżej wymienione badania były prowadzone głównie w ramach prac zespołów badawczych, którymi kierował dr med. Grzegorz Szewczyk.

Współpraca z Kliniką Chorób Wewnętrznych Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc, zaowocowała publikacjami dotyczącymi leczenia beraprostem sodu pacjentów z tętniczym i zakrzepowozatorowym nadciśnieniem płucnym jak i oceną znaczenia stężenia NT-proBNP jako istotnego czynnika prognostycznego u chorych z nadciśnieniem płucnym *Chest*.2006; 129(5):1313-21. Wysoka liczba cytowań, bo ponad trzysta, świadczy, że wyniki tych badań wniosły istotny wkład w rozwój opieki nad pacjentami z nadciśnieniem płucnym. We współpracy z IGiChP uczestniczył w tworzeniu i analizie rejestru medycznego dotyczącego diagnostyki zatorowości płucnej ZATPOL. Rejestr ZATPOL był unikatowym projektem badawczym, który pozwolił przeanalizować rzeczywistą praktykę kliniczną w warunkach polskiej opieki zdrowotnej. Badania opublikowano między innymi w *Int J Cardiol*. 2013. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.05.03.

Współpraca międzynarodowa

Dr med. Grzegorz Szewczyk odbywał staże szkoleniowe z ginekologii onkologicznej w Mediolanie i Pradze, co zaowocowało nawiązaniem ścisłej współpracy naukowej z wiodącymi ośrodkami onkologicznymi Istituto Europeo di Onkologia oraz Vseobecna Fakultni Nemocnice i pozwoliło na wciągnięcie Kliniki Położnictwa i Ginekologii IMiD do prac Central and Eastern European Gynecological Oncology Group, której podstawowym zadaniem jest wspólne opracowywanie badań klinicznych komercyjnych jak również akademickich.

Habilitant od 2015 roku jest aktywnym członkiem European Organization for the Treatment of Trophoblastic Disease (EOTTD), gdzie przygotowywał się uczestnicząc w corocznych konferencjach i warsztatach, do organizacji ośrodka referencyjnego leczenia nowotworów

trofoblastu. Efektem współpracy było współautorstwo rekomendacji europejskich dotyczących postępowania diagnostycznego oraz terapeutycznego w zaśniedziałym, nowotworach trofoblastu takich jak raki kosmówki, guzy miejsca łożyskowego i nabłonkowe nowotwory trofoblastu, które to rekomendacje zostały opublikowane w Eur J Cancer w 2020 r.

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

Za swoje największe osiągnięcie organizacyjne, a zarazem dydaktyczne dr med. Grzegorz Szewczyk uważa prace nad utworzeniem w Instytucie Matki i Dziecka ośrodka referencyjnego leczenia GTP, który został pozytywnie zaopiniowany przez konsultanta krajowego z ginekologii onkologicznej oraz przedstawiony przez habilitanta w 2019 roku podczas międzynarodowej konferencji EOTTD w Berlinie. Wcześniej habilitant odbywał szkolenia w ośrodkach referencyjnych w Nijmegen i Lyonie. W 2017 dr med. Grzegorz Szewczyk pod afiliacją EOTTD zorganizował międzynarodową konferencję szkoleniową Gestational Trophoblastic Disease State-of-the-Art. Habilitant był również dwukrotnie kierownikiem naukowym kursów specjalizacyjnych pt. „Ciężowa choroba trofoblastyczna” oraz czterokrotnie prowadził wykłady szkoleniowe dotyczące aktualnej wiedzy na temat ciężowej choroby trofoblastycznej dla ginekologów i onkologów.

Dr Grzegorz Szewczyk był promotorem dwóch prac magisterskich oraz promotorem pomocniczym pracy doktorskiej Habib Alkhalalya pt; ”Zakażenie wirusem HPV u kobiet w ciąży a wytwarzanie beta-defensyn przez komórki nabłonka owodni”.

Był również recenzentem prac skierowanych na Warsaw International Medical Congress od 2016 r. w zakresie nauki podstawowe oraz położnictwo i ginekologia. Dr med. Grzegorz Szewczyk był członkiem komitetu naukowego XX Interantional Society for the Study of Trophoblastic Disease World Congress w Toronto.

Habilitant był także redaktorem naukowym monografii poświęconej zachowaniu płodności u chorych leczonych onkologicznie oraz autorem i współautorem czterech podręczników dla studentów w zakresie fizjologii i patofizjologii.

Podsumowanie

Na podstawie przekazanej do opinii dokumentacji stwierdzam, że dr med. Grzegorz Szewczyk jest doświadczonym i dociekliwym badaczem. Przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe i pozostały dorobek naukowy, dydaktyczny i organizacyjny spełniają kryteria określone w ustawie z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule w zakresie

sztuki (Dz.U. z 2017 r. poz. 1789) i znacznie przewyższają wymagania do nadania stopnia doktora habilitowanego. Poza wysoką wartością naukową dorobku habilitanta, pragnę podkreślić znaczący aspekt praktyczny wniosków w ocenianych publikacjach. Działalność naukowa w tym aspekcie została dostrzeżona na forum europejskim, o czym świadczy fakt powołania habilitanta do międzynarodowego zespołu tworzącego diagnostyczne i terapeutyczne rekomendacje postępowania w nowotworach trofoblastu. Z całym przekonaniem zatem, rekomenduję Radzie Naukowej Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie wniosek o dopuszczenie dr med. Grzegorza Szewczyka do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.