UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

KATEDRA I KLINIKA ENDOKRYNOLOGII, PRZEMIANY MATERII
I CHORÓB WEWNĘTRZNYCH

Kierownik Katedry i Klinki – Prof. zw. dr hab. n. med. Marek Ruchała

ul. Przybyszewskiego 49
60-355 Poznań

tel. (61) 869 13 30
fax (61) 869 16 82
endosk2@ump.edu.pl

Poznań, dnia 14 września 2022 r.

Recenzja

rozprawy doktorskiej lek. med. Mariusza Roguckiego

„Określenie profilu ekspresji oraz znaczenia diagnostycznego microRNA w raku brodawkowatym tarczycy"

Choroby guzkowe gruczołu tarczowego to najczęstsze zaburzenia endokrynologiczne wymagające określenia zarówno stanu morfologicznego, jak i czynnościowego narządu, w celu wdrożenia właściwego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Postęp w diagnostyce obrazowej gruczołu tarczowego i co za tym idzie zwiększona wykrywalność zmian ogniskowych tarczycy niesie za sobą konieczność właściwej kwalifikacji do leczenia chirurgicznego. Trend wzrostowy w wykrywalności raka tarczycy podczas diagnostyki przedoperacyjnej jest obserwowany w Polsce i na całym świecie, co z kolei znacząco zwiększa ilość operacji tarczycy. Niekiedy postępowanie chirurgiczne jest utrudnione lub niemożliwe do wdrożenia ze względu na zły stan ogólny chorego. Z tych powodów uzasadnione jest poszukiwanie nowych markerów nowotworowych, które pozwolą na ustalenie konieczności zabiegu lub aktywnej obserwacji u chorych z guzem tarczycy. Jak do tej pory nie zawsze spójne dane literaturowe oraz brak badań z udziałem dużych grup chorych w Polsce, u których wykonano badania genetyczne nie dają podstaw do jednoznacznych decyzji terapeutycznych.

Wybór tematu i celów pracy uważam za właściwy zarówno z naukowego, jak i z praktycznego punktu widzenia, zwłaszcza dla klinicysty naukowca.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lek. med. Mariusza Roguckiego, złożona z cyklu dwóch prac idealnie wpisuje się w ten problem, omawiając rolę testów molekularnych w diagnostyce i prognozowaniu przebiegu raka brodawkowatego tarczycy. Przygotowanie do

głównego tematu w formie pracy przeglądowej jak i założenia i metodologia wskazuje na opanowanie przez Autora warsztatu naukowego oraz na przejęcie doświadczeń promotora pracy oraz Kliniki, w której rozprawa została przeprowadzona. Wybór obiektów oraz metod badawczych należy uznać za właściwy i umożliwiający osiągnięcie przez Autora oczekiwanych wyników. Na osiągnięcie naukowe, przedstawione mi do oceny, składają się dwie prace opublikowane w periodykach o wysokim współczynniku oddziaływania IF. Praca oryginalna "Expression Profile and Diagnostic Significance of MicroRNAs in Papillary Thyroid Cancer" została opublikowana w *Cancers*, 2022, 14(11), 2679 z IF = 6,639; MNiSW = 140 oraz jedna praca poglądowa "The Importance of miRNA in the Diagnosis and Prognosis of Papillary Thyroid Cancer" ogłoszona w *Journal of Clinical Medicine*, 2021, 10(20), 4738 z IF = 4.242; MNiSW = 140.

Manuskrypt zawiera 73 strony maszynopisu, w tym prace wchodzące w skład osiągnięcia, dwie czytelne tabele umieszczone w tekście, 5 estetycznych rycin zawartych w tekście oraz cytowane w tekście 37 pozycji piśmiennictwa, głównie angielskojęzycznego (z wyjątkiem jednej w języku polskim). Praca została podzielona na 12 rozdziałów z właściwą proporcją części opisowej do badawczej. Tekst pracy poprzedzony jest wykazem publikacji stanowiących rozprawę wraz z ich wartościami naukometrycznymi, oświadczeniem o wdrożeniowym charakterze rozprawy doktorskiej, spisem użytych skrótów. W końcowych rozdziałach do pracy załączone są kopie publikacji wchodzących w skład rozprawy, streszczenia w języku polskim i angielskim, suplement obejmujący oświadczenia o udziale współautorów w pracy oraz zgoda komisji bioetycznej. W krótkim dwustronicowym wstępie, Autor omówił tematykę rozprawy doktorskiej z opisem problemu badawczego oraz roli miRNA w procesie diagnostycznym raka brodawkowatego tarczycy z określeniem ewentualnej prognozy co do dalszego przebiegu choroby. Zawarte w tej części omówienia oparte są o bibliografię i stanowią podsumowanie aktualnej wiedzy dotyczącej tego tematu. W kolejnym rozdziale Doktorant omawia prace będące osiągnieciem naukowym i na podstawie wcześniejszego wprowadzenia przedstawia zasadniczy cel pracy, którym była identyfikacja molekularnego panelu diagnostycznego opartego o badanie genetyczne, wyrażone przez Doktoranta w dwóch etapach:

1. Przeprowadzenie analizy bioinformatycznej w celu identyfikacji genów zaangażowanych w patogenezę raka brodawkowatego tarczycy.
2. Ocena przydatności poszczególnych miRNA w diagnostyce RBT.

Cele pracy zostały sprecyzowane zrozumiale i uzasadniają podjęcie badań. Następnie Doktorant omawia szczegółowo pracę przeglądową, w której wykorzystano 79 pozycji literaturowych, opublikowanych w latach 2007-2021. W wyniku szczegółowej analizy Autor wnioskuje, że miRNA ma szansę stać się nowym biomarkerem zarówno diagnostycznym, jak i prognostycznym raka brodawkowatego tarczycy. Doktorant krytycznie ocenia, że w publikacjach opracowano małe i niejednorodne grupy chorych biorących udział w badaniach, co wskazuje na potrzebę wykonania dalszych badań mających na celu zidentyfikowanie potencjalnego panelu diagnostycznego miRNA. Następnie Doktorant przedstawia pracę oryginalną, opisuje sposób pobrania materiału od pacjentów z różnymi stopniami zaawansowania nowotworu, zgodnie z klasyfikacją TNM wraz z grupą kontrolną z próbek pobranych od tych samych pacjentów z prawidłową tkanką tarczycy bez cech nowotworzenia. Co bardzo istotne zarówno tkanki będące przedmiotem badania, jak i tkanki kontrolne zostały ocenione niezależnie przez dwóch patomorfologów. Doktorant opisuje kryteria włączenia i wyłączenia z badania a następnie bardzo szczegółowo opisuje metodykę badań molekularnych oraz zastosowane metody bioinformatyczne i statystyczne. W wyniku badania zidentyfikowano dziesięć miRNA (miR-146b-5p, miR-221-3p, miR-221-5p, miR-34-5p, miR-551b-3p, miR-152-3p, miR-15a-5p, miR-31-5p i miR-7-5p), których ekspresja była istotnie różna w raku brodawkowatym tarczycy w porównaniu z prawidłową tkanką tarczycy. Największą możliwą przydatność kliniczną w diagnostyce raka brodawkowatego tarczycy zaobserwowano dla miR-146-5p, miR-551-3p i miR-222-3p. Doktorant zasugerował aby jako panel diagnostyczny u pacjentów z rakiem brodawkowatym tarczycy wprowadzić kombinację czterech miRNA – miR-152-3p, miR-221-3p, miR-551b-3p i miR-7-5p – z tej przyczyny zaproponowano wdrożeniowy charakter doktoratu.

Dyskusja nie jest zbyt rozbudowana, lecz jest zwięzła, w której Autor systematycznie omawia jedyne do tej pory dostępne prace z omawianego tematu i porównuje z nimi wyniki opublikowanych badań własnych, wskazując na zgodności i podkreślając elementy nowości własnych dokonań. Autor omawia elementy oryginalne własnych badań oraz perspektywy kontynuacji badań.

Wnioski skonstruowane przez Doktoranta, odpowiadają celom pracy i są konsekwencją uzyskanych własnych wyników badań. Nie wnoszę uwag krytycznych, co do zasadności podejmowanych badań, toku ich przeprowadzenia, doboru metod badawczych, wyników oraz

ich opracowania, interpretacji, dyskusji oraz wniosków końcowych. Pragnę podkreślić nie tylko walory metodologiczne pracy, ale także jej nowatorstwo.

Z obowiązku recenzenta umieszczam kilka uwag krytycznych. Dla lepszego odbioru pracy winno umieścić się spis tabel i rycin, choć w tym przypadku nie było ich wiele. Rozdział 5.3.5. Wnioski jest raczej podsumowaniem uzyskanych wyników z sugestią możliwości wprowadzenia nowych metod molekularnych do diagnostyki raka brodawkowatego tarczycy, osobiście ten rozdziała zatytułowałbym podsumowanie i wnioski z przeprowadzonych badań.

Reasumując stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska została dobrze zaplanowana i wykonana przy użyciu sprawdzonych przez Autora technik badawczych. Drobne uwagi recenzenta nie umniejszają istotnie wartości tej pracy.

Pragnę dodać, że we wszystkich pracach Doktorant jest pierwszym Autorem. Cykl prac jest spójny tematycznie i spełnia wymogi Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku odnośnie wyróżnienia pracy oraz ze względu na dużą wartość praktyczną, nowatorskie podejścia do problemu wnioskuję o wyróżnienie pracy.

Z wyżej wskazanych względów, w oparciu o przepisy Ustawy o Tytule i Stopniach Naukowych(art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r.) Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce t.j. Dz. U. z 2022 r. poz. 574), mam zaszczyt wystąpić do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie Autora rozprawy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. med. Marek Ruchała