

**Katedra i Klinika Endokrynologii  
Diabetologii i Chorób  
Metabolicznych**  
Uniwersytet Medyczny  
20-090 Lublin  
ul. Jaczewskiego 8  
tel. (081) 72-44-668  
fax.(081) 72-44-669  
Kierownik Kliniki :  
**Prof. dr hab. med.  
Beata Matyjaszek- Matuszek**



**Chair and Department of  
Endocrinology, Diabetology  
and Metabolic Diseases**  
Medical University  
20-090 Lublin  
ul. Jaczewskiego 8, Poland  
tel. (081) 7244668  
fax. (081) 7244669  
Acting Head:  
**M.D., Ph. D.  
Beata Matyjaszek-Matuszek**

---

Lublin, dn.10.09.2022

## **LEK. MARIUSZA ROGUCKIEGO**

### **„Określenie profilu ekspresji oraz znaczenia diagnostycznego microRNA w raku brodawkowatym tarczycy”**

MikroRNA (miRNA) to cząsteczki bardzo istotne dla rozwoju i funkcjonowania organizmu, bowiem kontrolują aż ponad 30% genów ludzkich i wywierają wpływ na przebieg ważnych dla życia procesów, jak angiogeneza, apoptoza, kontrola cyklu komórkowego czy onkogeneza. Dlatego zakłócenie ekspresji miRNA może skutkować szeregiem patologii a charakterystyczne sygnatury ekspresji miRNA są adekwatne dla określonych typów nowotworów. Sugeruje się zatem, że miRNA mogą służyć jako czynniki diagnostyczne i prognostyczne w schorzeniach onkologicznych i co ważne wskazywać możliwość indywidualnego doboru terapii. Z kolei rak brodawkowaty tarczycy to najczęstszy nowotwór złośliwy wśród guzów endokrynych, o dobrym rokowaniu, ale jednak około 10% pacjentów doświadcza przerzutów do narządów odległych, co pogarsza rokowanie ogólne. Co więcej, nawet co 3 pacjent jest zagrożony nawrotem choroby nowotworowej po przebytych leczeniu radykalnym.

W świetle tych wstępnych rozważań, wydaje się w pełni uzasadnione i ciekawe podjęcie próby oceny przydatności poszczególnych miRNA w diagnostyce raka

brodawkowego tarczycy, w pracy na stopień doktora nauk medycznych przez lek. Mariusza Roguckiego, prowadzonej pod kierunkiem Pani dr hab. n.med. Anny Popławskiej-Kity.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska jest cyklem dwóch prac, pogładowej i oryginalnej, spójnych tematycznie i czasowo, opublikowanych w latach 2021-2022 na łamach czasopism naukowych o istotnym współczynniku wpływu:

1. Mariusz Rogucki, Angelika Buczyńska, Adam Jacek Krętowski, Anna Popławska-Kita

The Importance of miRNA in the Diagnosis and Prognosis of Papillary Thyroid Cancer. *Journal of Clinical Medicine*, 2021, 10(20), 4738. Doi: 10.3390/jcm10204738

IF = 4.242; MNiSW = 140

2. Mariusz Rogucki, Iwona Sidorkiewicz, Magdalena Niemira, Janusz Bogdan Dzieciół, Angelika Buczyńska, Agnieszka Adamska, Katarzyna Siewko, Maria Kościuszko, Katarzyna Maliszewska, Anna Wójcicka, Jakub Supronik, Małgorzata Szelachowska, Joanna Reszeć, Adam Jacek Krętowski, Anna Popławska-Kita

Expression Profile and Diagnostic Significance of MicroRNAs in Papillary Thyroid Cancer. *Cancers*, 2022, 14(11), 2679. Doi: 10.3390/cancers14112679

IF = 6,639; MNiSW = 140

Doktorant jest pierwszym autorem w każdej z wymienionych prac i jasno określa swój udział procentowy w każdej z nich, co potwierdzają współautorzy.

Autor uwagę swoją skoncentrował na poszukiwanie molekularnych sygnatur wczesnej diagnostyki raka brodawkowego tarczycy, zwłaszcza że te zależności patogenetyczne jak dotychczas, nie zostały jednoznacznie określone w tym typie nowotworu.

Szczegółowymi celami rozprawy były:

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

We wstępie Autor szczegółowo omawia na podstawie aktualnego piśmiennictwa, złożone trudności w diagnostyce obrazowej i cytologicznej oraz skutecznym leczeniu pacjentów z rakiem brodawkowym i wskazuje na potrzebę poszukiwania nowych potencjalnych molekularnych biomarkerów tej patologii. Ta część dysertacji oparta jest o najnowsze pozycje piśmiennictwa (zdecydowana większość z ostatnich 10 lat), a umiejętność poruszanych zagadnień świadczy o bardzo dobrej znajomości przedstawianych problemów z pogranicza genetyki, endokrynologii, czy onkologii.

Pierwsza chronologicznie publikacja, z cyklu będących przedmiotem rozprawy doktorskiej, zatytułowana "The Importance of miRNA in the Diagnosis and Prognosis of Papillary Thyroid Cancer" stanowi przegląd literatury bazy PubMed oraz Scopus z ostatnich 15 lat w aspekcie znaczenia miRNA w diagnostyce onkologicznej. Przydatność diagnostyczną potencjalnych biomarkerów weryfikowano przy udziale wartości pola pod krzywą na podstawie krzywych charakterystyki. Autor podkreśla, że dotychczas przeprowadzone badania ekspresji miRNA wskazują na duży potencjał w diagnostyce właśnie raka brodawkowego tarczycy. Przekonywująco i ciekawie przedstawia zarówno korzyści, jak i ograniczenia zastosowania pomiarów miRNA w rutynowym i codziennym postępowaniu klinicznym. W konkluzji Doktorant podkreśla celowość zidentyfikowania potencjalnego panelu diagnostycznego miRNA, co poprawi różnicowanie między zmianami łagodnymi i potencjalnie złośliwymi a także pozwoli personalizować strategie terapeutyczne.

Praca oryginalna włączona do cyklu publikacji, ma charakter badawczy i opiera się o kolejną publikację : „Expression Profile and Diagnostic Significance of MicroRNAs in Papillary Thyroid Cancer”. Ta nowatorska praca została dobrze zaprojektowana pod względem metodologicznym i solidnie zrealizowana przy pomocy nowoczesnych metod genetycznych z zastosowaniem zaawansowanych, idealnie dopasowanych analiz statystycznych. Do badania włączono 80 tkanek (41 tkanek z utkaniem raka brodawkowego tarczycy i 39 tkanek kontrolnych bez zmian nowotworowych od tych samych pacjentów). Przy użyciu platformy Nanostring Technology wykonano profilowanie ekspresji 798 miRNA i odkryto różnicę w ekspresji 10 miRNA (w 8 miRNA była wyższa, a 2 niższa) w tkankach nowotworowych w porównaniu z grupą kontrolną. Zidentyfikowano także kluczowe geny docelowe istotnie zmienionych miRNA, przeprowadzono analizę funkcjonalną oraz skonstruowano sieć oddziaływania między

białkami. Przy użyciu AUC oceniono wartość diagnostyczną istotnie zmienionych miRNA jako kandydujących biomarkerów raka. Najwyższe AUC, wskazujące na możliwą przydatność kliniczną zaobserwowano dla miR-146-5p (AUC=0,770), miR-551-3p (AUC=0,740) i miR-222-3p (AUC=0,720). Jednak używając modelu regresji logistycznej dla panelu składającego się miR-152-3p, miR-221-3p, miR-551-3p, miR-7-5p uzyskano AUC wynoszące 0,841. Analizując te wszechstronne wyniki Doktorant stwierdza, że taka wartość AUC pozwala na możliwość wprowadzenia zaproponowanego połączenia czterech miRNA (miR-152-3p, miR-221-3p, miR-551b-3p i miR-7-5p) jako panelu diagnostycznego raka brodawkowego tarczycy, co może skutkować dokładniejszą diagnozą niejednoznacznych przypadków, umożliwić bardziej trafne, spersonalizowane decyzje terapeutyczne. Jednocześnie Autor wskazuje na przewagę wprowadzenia panelu diagnostycznego nad oceną ekspresji pojedynczego miRNA.

Niewątpliwą zaletą zwiększającą wartość prowadzonych przez Doktoranta badań jest szeroka gama badanych miRNA oraz walidacja wyników uzyskanych za pomocą testów PCR.

W wyniku przeprowadzonej analizy Doktorant formułuje wnioski i wskazuje na przydatność oceny wzorców ekspresji miRNA w diagnostyce raka brodawkowego tarczycy a zwłaszcza możliwość wprowadzenia panelu diagnostycznego u tych pacjentów opartego o kombinację czterech miRNA – miR-152-3p, miR-221-3p, miR-551b-3p i miR-7-5p.

Jednocześnie słusznie ocenia, że ta obserwacja wymaga potwierdzenia i walidacji danych przy użyciu większej kohorty, ze względu na ograniczoną liczebność grupy badanej.

Moje uwagi krytyczne są nieliczne i jedynie edytorskie, bowiem w całej pracy Autor zamiennie używa określenia „ilość” zamiast liczba, np. ilość przypadków (3 wers we wstępie str.8,...ilości badań nad rolą miRNA str.10). Problem w tym, że rozróżnienie między liczbą (dla rzeczowników policzalnych) a ilością (dla niepoliczalnych) nie zawsze jest przestrzegane, a granica nieco się współcześnie zaciera, warto jednak znać zasady poprawnego użycia tych słów (Słownik języka polskiego, PWN). Wprowadzony wykaz skrótów zawiera wytłumaczenie AUC i ROC, mimo wszystko Doktorant dwukrotnie je tłumaczy w tekście, (str. 8 i 11). Ponadto w tytule rozprawy zawarte jest anglojęzyczne określenie microRNA, zamiast mikroRNA.

Reasumując, przedstawiona do oceny rozprawa doktorska lek. Mariusza Roguckiego obejmująca cykl dwóch publikacji na temat znaczenia diagnostycznego mikroRNA w raku brodawkowatym tarczycy”, jest nowatorskim i oryginalnym opracowaniem, niosącym ważny wkład do nauki. Dodatkowo wdrożeniowy status pracy stwarza nadzieję i możliwości dalszego jej wykorzystania w praktyce klinicznej.

Zatem stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska lek. Mariusza Roguckiego spełnia warunki stawiane pracy doktorskiej określone w art.187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki i wnoszę do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lek. Mariusza Roguckiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

***Z wyrazami szacunku***



Prof. dr hab. n. med. Beata Matyjaszek-Matuszek