

Prof. dr hab. Alicja Hubalewska-Dydejczyk  
Kierownik Katedry i Kliniki Endokrynologii  
Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum

Kraków, 25 wrzesień 2022 r.

## Recenzja

**rozprawy doktorskiej lek. Mariusza Roguckiego pt.:**

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

**przygotowanej pod kierunkiem promotora - dr hab. med. Anny Popławskiej-Kity**

Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Recenzja została sporządzona zgodnie z art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule naukowym w zakresie sztuki (t.j. Dz.U. 2017 poz. 1789, dalej jako: u.s.n.), mającego zastosowanie w sprawie w związku z art. 175 ust. 1 Przepisów wprowadzających ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z 3.7.2018 r. (Dz.U. 2018 r. poz. 1669). W mojej ocenie przedstawiona rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego oraz dowodzi wiedzy doktoranta w zakresie molekularnych aspektów podłoża raka brodawkowatego tarczycy, a także umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Podstawę ubiegania się o tytuł doktora nauk medycznych stanowią dwie prace:

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; Doi: 10.3390/jcm10204738; IF = 4,242; MNiSW = 140 – **praca przeglądowa**
2. Mariusz Rogucki, Iwona Sidorkiewicz, Magdalena Niemira, Janusz Bogdan Dziecioł, 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; Doi: 10.3390/cancers14112679; IF = 6,639; MNiSW = 140 – **praca oryginalna**

Łączny IF wynosi 10,88, punktacja 280; procentowy udział doktoranta w przygotowaniu obu publikacji wynosi 60%. Uzyskana wartość wskaźnika wpływu łącznie dla obu prac ( $\geq 3,0$ ) spełnia kryteria stawiane rozprawom doktorskim na Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku. Przygotowane publikacje są efektem pracy w ramach projektu realizowanego na Studiach Doktoranckich na Uniwersytecie w Białymstoku współfinansowanego przez EU (Europejski Fundusz Społeczny Programu Operacyjnego Wiedza Edukacja Rozwój 2014-2020). Należy podkreślić, że uzyskane wyniki badań w ramach realizacji przedstawionej rozprawy doktorskiej dają podstawę do uznania pracy jako pracy o charakterze wdrożeniowym.

Łączny IF dla wszystkich publikacji kandydata wynosi 15,26, punktacja MNiSW 420.

Ostatnio publikowane dane kliniczne wskazują na niewielki wzrost zachorowalności na bardziej agresywne raki tarczycy w tym niewielką, ale istotną klinicznie stanowi podgrupa pacjentów z DTC z lokoregionalnymi nawrotami i przerzutami odległymi. Zrozumienie patogenezy molekularnej raka tarczycy stopniowo daje nam nowe światło na czynniki patogenetyczne bardziej agresywnego/odróżnicowanego i/lub opornego na radiojodoterapię brodawkowatego raka tarczycy. Dwa najważniejsze aspekty dotyczące nowoczesnego podejścia do leczenia pacjentów to właściwa identyfikacja chorych (kandydatów) do konserwatywnego leczenia DTC o niskim ryzyku (postępowanie klasyczne, aktywny nadzór, hemityreoidektomia, czy też zastosowanie nowych metod ablacji zmian ogniskowych) oraz opracowanie zindywidualizowanego podejścia do leczenia chorych z identyfikacją raków o potencjalnie agresywnym przebiegu w oparciu o stwierdzone wzorce zaburzeń molekularnych. Należy podkreślić, że przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska w pełni wpisuje się w aktualny trend badań i może stanowić pomocny krok w planowaniu postępowania (diagnostyki i terapii) u pacjentów z rakiem brodawkowatym tarczycy.

Przedmiotem pracy doktorskiej lek. Mariusza Roguckiego była identyfikacja molekularnego panelu diagnostycznego opartego o badanie genetyczne, który mógłby być użyteczny w procesie diagnostycznym raka brodawkowatego tarczycy. Założeniem pierwszego etapu pracy było przeprowadzenie analizy bioinformatycznej dla identyfikacji genów zaangażowanych w patogenezę raka brodawkowatego tarczycy, a kolejnego ocena przydatności poszczególnych miRNA w diagnostyce raka brodawkowatego. We wstępie po krótkim wprowadzeniu nas w aspekty epidemiologiczne i diagnostyczne DTC, kandydat omawia rolę zaangażowanych w regulację transkrypcyjnej ekspresji genów miRNA i ich rolę w rozwoju nowotworów. Dotychczas opisano wiele miRNA, których ekspresja jest zaburzona w raku brodawkowatym;

wśród najlepiej poznanych uważa się miR-221, miR-222, miR-146b, miR-21, miR-181b. Jak podkreśla lek. M Rogucki, dotychczasowe wyniki badań proponują określone zestawy miRNA, które mogłyby być użyteczne w procesie diagnostycznym RBT zaznaczając jednocześnie, że istnieje wiele niespójności, które ograniczają ich zastosowanie kliniczne. Przygotowanie panelu miRNA, który zoptymalizowałby proces diagnostyczny RBT wpisuje się w trend medycyny spersonalizowanej i może pomóc w podejmowaniu optymalnych decyzji diagnostycznych oraz terapeutycznych w wątpliwych przypadkach.

Założenia i cele badawcze zostały sformułowane trafnie i zwięźle. Praca pogładowa „*The Importance of miRNA in the Diagnosis and Prognosis of Papillary Thyroid Cancer*” przygotowana została na podstawie dostępnych danych literaturowych opublikowanych w latach 2007 – 2021. Stanowi ona kompendium wiedzy na temat potencjalnej przydatności diagnostycznej i prognostycznej miRNA w diagnostyce RBT. Autor podkreśla jednak, że jednym z ograniczeń zastosowania analiz molekularnych w tym pomiarów miRNA w rutynowym i codziennym postępowaniu klinicznym jest ich kosztochłonność, ale wszyscy zdajemy sobie sprawę z faktu, że badania molekularne będą personalizować większość strategii terapeutycznych w różnych jednostkach chorobowych.

W pracy oryginalnej „*Expression Profile and Diagnostic Significance of MicroRNAs in Papillary Thyroid Cancer*” przedstawiono wyniki badań nad identyfikacją panelu diagnostycznego raka brodawkowego tarczycy przy pomocy badań genetycznych z analizą miRNA. Profil miRNA przeanalizowano porównawczo w tkance guza i w tkance zdrowej tarczycy pochodzących od tych samych pacjentów. Przy użyciu platformy Nanostring Technology zostało wykonane profilowanie ekspresji 798 miRNA. Wybór metod badawczych wydaje się być poprawny i nie budzi zastrzeżeń.

Na podstawie wykonanych badań 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 RBT w porównaniu z prawidłową tkanką tarczycy. Bardzo ciekawym elementem pracy było zidentyfikowanie kluczowych genów docelowo istotnie zmienionych miRNA, przeprowadzenie analizy funkcjonalnej oraz skonstruowanie sieci oddziaływań między białkami. Poprzez analizę KEGG zidentyfikowano najbardziej istotne szlaki w patogenezie RBT, co być może będzie to mogło być wykorzystane w przygotowaniu nowych strategii leczenia.

Uzyskane przez kandydata wyniki badań wydają się być bardzo wartościowe w aspekcie ich przydatności do oceny wzorców ekspresji miRNA w diagnostyce RBT. Pewną słabością pracy, podobnie jak w większości dostępnych publikacji, jest jednak ograniczona liczebność

grupy eksperymentalnej na co zwraca uwagę już sam autor pracy. W podsumowaniu lek Mariusz Rogucki proponuje wprowadzenie jako panelu diagnostycznego u pacjentów z rakiem brodawkowatym tarczycy kombinacji czterech miRNA – miR-152-3p, miR-221-3p, miR-551b-3p i miR-7-5p.

Komentarz do pracy przygotowany przez kandydata jasno precyzuje przedstawione wnioski znajdujące uzasadnienie w wynikach przeprowadzonych badań eksperymentalnych.

Muszę przyznać, że z dużą przyjemnością przeczytałam wyniki rozprawy doktorskiej, która wpisuje się w poszukiwanie metod poprawy skuteczności leczenia naszych pacjentów.

Z obowiązku recenzenta zwróciłabym jeszcze uwagę, że obie prace zostały opublikowane w czasopiśmie wydawnictwa MDPI.

**Podsumowując uważam, że recenzowana praca doktorska lek. Mariusza Roguckiego „Określenie profilu ekspresji oraz znaczenia diagnostycznego microRNA w raku brodawkowatym tarczycy” stanowi oryginalny, nowatorski dorobek naukowy. Praca ma charakter translacyjny o istotnym potencjalnym znaczeniu praktycznym.**

**Stwierdzam, że przedstawiona rozprawa doktorska w pełni odpowiada warunkom określonym w ustawie stopniach naukowych i mając na uwadze powyższe przedkładam Senatowi Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o dopuszczenie lek. Mariusza Roguckiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

**KIEROWNIK**  
Katedry i Kliniki Endokrynologii UJCM  
  
Prof. dr hab. Alicja Hubalewska-Dydejczyk