

Prof. dr hab. Katarzyna Łącka
Katedra Endokrynologii, Przemiany Materii
i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Medyczny
im. K. Marcinkowskiego
w Poznaniu
Email: kktlacka@gmail.com

Poznań, 25.11.2020

O C E N A

dorobku naukowego dr. n. med. Jarosława Jendrzejewskiego na stopień naukowy doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplina: nauki medyczne.

Dr n. med. Jarosław Jendrzejewski, urodzony w 1972 r w Tczewie, tytuł doktora nauk medycznych uzyskał w Gdańskim Uniwersytecie Medycznym w 2014 roku na podstawie pracy: "Rola polimorfizmu rs944289 w predyspozycji do raka brodawkowatego tarczycy" (dyscyplina: medycyna, specjalność: biologia molekularna, endokrynologia).

Aktualnie pracuje w Katedrze i Klinice Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych GUM na stanowisku adiunkta.

Dr Jendrzejewski w trakcie swojej pracy zawodowej odbywał staże w The Ohio State University w USA. W latach 2008-2014 pracował na stanowisku *Postdoctoral Researcher* w Comprehensive Cancer Center w zespole prof. Alberta de la Chapelle. Wówczas zajmował się badaniami nad genetycznym podłożem raka zróżnicowanego tarczycy. Natomiast w latach 2014-2015 pracował jako *Research Assistant Professor* w Department of Molecular Virology, Immunology and Medical Genetics kierując własnym zespołem badawczym.

Ponadto w roku 2012 odbył kurs nt: *Regulatory and Non-coding RNAs* w The Cold Spring Harbor Laboratory, Long Island, USA.

Działalność naukowo-badawcza: osiągnięcie naukowe

Osiągnięcie naukowe pt: „ Analiza regionu 14q13.3 w aspekcie molekularno-klinicznym w patogenezie raka brodawkowatego tarczycy” zostało udokumentowane cyklem czterech prac oryginalnych, w których dr Jendrzejewski jest pierwszym autorem oraz autorem do korespondencji.

Prace te zostały opublikowane w latach 2015–2019 w recenzowanych czasopismach takich jak: *Journal Clinical Endocrinology and Metabolism* (IF= 5,531), *Thyroid* (IF=5,515), *International Journal of Cancer* (IF= 4,982) oraz *Endokrynologii Polskiej* (IF=1,521) o łącznym współczynniku IF = 17,549 i łącznej liczbie punktów MNiSW = 255. Habilitant przedstawił indywidualny wkład w realizacji każdej publikacji w załączniku nr 4. Natomiast oświadczenia współautorów przedstawiające indywidualny wkład każdego z nich w powstawaniu poszczególnych prac stanowiących osiągnięcie naukowe zebrane są w załączniku nr 6.

Najczęstszym rodzajem nowotworów złośliwych tarczycy jest rak brodawkowaty tego gruczołu (PTC). Badania populacyjne wykazały, że raki te mogą występować rodzinnie, a ryzyko zachorowania dla krewnych pierwszego stopnia wynosi od 8,48 do 12,42. Stąd wiele badań skierowanych jest na określenie czynników genetycznych i identyfikację polimorfizmów genów odpowiedzialnych za rozwój raka niedzeniastego tarczycy (NMTC), w tym raka brodawkowatego (PTC). Badania dot. analizy sprzężeń wykazały udział szeregu loci w rozwoju NMTC, jednak jedynie w kilku wskazano transkrypty, których dysregulacja może implikować rozwój PTC. Wprowadzenie badania asocjacyjnego całego genomu (GWAS) wykazało udział dwóch polimorfizmów zwiększających ryzyko rozwoju raka tarczycy: rs 944289 w *locus* 14q13.3 i rs965513 w *locus* 9q22.33.

I właśnie na tę problematykę tj badania podłoża molekularno-genetycznego raka brodawkowatego tarczycy Habilitant skierował swoje zainteresowania naukowe, charakteryzując się przy tym niezwykłą wnikliwością, uporem i konsekwencją. W swoich pracach skupił się na identyfikacji SNPs zwiększających ryzyko rozwoju PTC, wyjaśnieniu mechanizmów, w jakich wpływają one na onkogenezę oraz określeniu ich potencjalnych związków z przebiegiem klinicznym.

Już w pracy stanowiącej podstawę tez doktorskich opisał nowy, długi niekodujący międzygenowy RNA gen nazwany *PTCSC3*.

Celem prac będących cyklem „osiągnięć naukowych” była:

1. analiza mechanizmu dysregulacji ekspresji *PTCSC3* w powstawaniu PTC;
2. identyfikacja nowych SNPs w *locus* 14q13.3 związanych z ryzykiem powstawania PTC z użyciem sekwencjonowania następnej generacji (NGS);
3. analiza wpływu SNPs związanych z PTC w *locus* 14q13.3 na ekspresję sąsiadujących genów;
4. analiza zależności pomiędzy genotypem wariantów regionu 14q13.3 zwiększających ryzyko dla PTC a obrazem klinicznym raka tarczycy.

Podsumowując wyniki opublikowane przez Habilitanta stanowiące „osiągnięcie pracy habilitacyjnej” należy wymienić:

1. Wykazanie hamującego wpływu *PTCSC3* na ekspresję *S100A4*, *VEGF* i *MMP-9*, co skutkuje zmniejszoną zdolnością komórek raka tarczycy do migracji i naciekania. Wyniki te tłumaczą supresorowy mechanizm działania *PTCSC3* poprzez szlak zarządzany przez *S100A4*.
2. Wykrycie pięciu nowych wariantów genetycznych (rs368187, rs162250, rs1863347, rs1755787 i rs28397092) związanych z ryzykiem powstawania różnych podtypów histologicznych raka brodawkowatego tarczycy (wariant rs368187 – z rozwojem wszystkich podtypów PTC).
3. Wykazanie, że w/w SNPs wykazują wpływ na ekspresję genów zlokalizowanych w *locus* 14q13.3 tj: *PTCSC3*, *MBIP* i *NKX2-1*, odgrywających ważną rolę w patogenezie PTC.

4. Wykazanie zależności pomiędzy poszczególnymi germinalnymi wariantami genetycznymi a klinicznymi parametrami raka brodawkowego tarczycy, takich jak: wielkość guza (rs965513), wieloogniskowość (rs2439302), pozatarczycowa ekspansja guza (rs965513), przerzuty do lokalnych węzłów chłonnych (rs2439302, rs116909374) i przerzuty odległe (rs944289, rs368187). Habilitant wykazał ponadto związek czterech wariantów (rs1632250, rs1863347, rs1755787 i rs2439302 z większym potencjałem złośliwości micro PTC.
5. Wykazanie, że nie zawsze allel ryzyka dla PTC był związany z bardziej agresywnym przebiegiem klinicznym, co wskazuje na złożoność genetycznego podłoża raka zróżnicowanego tarczycy z wariantami mającymi zapewne różną rolę na poszczególnych etapach nowotworowej transformacji tyreocytów i wzrostu guza.

Działalność naukowo-badawcza - podsumowanie najważniejszych odkryć z prac nie wchodzących w skład „osiągnięcia naukowego”:

Dr n. med. Jarosław Jendrzejewski jest doświadczonym pracownikiem naukowym. Jego dorobek naukowy, poza publikacjami wchodzącymi w skład „osiągnięcia naukowego”, jest znaczący i obejmuje 15 prac, spośród których pierwszym lub drugim autorem jest w pięciu. Z wyjątkiem trzech, wszystkie pozostałe publikacje zamieszczone są w czasopismach z listy filadelfijskiej, takich jak: *Journal of Clinical Oncology* (IF=17.157), *Journal Clinical Endocrinology and Metabolism* (IF= 5,967), *Proceeding of the National Academy of Sciences USA* (IF=9.737), *Plos One* (IF= 3.534), *Endocrine Practice* (IF= 3.805), *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (IF= 3.638), *Advances in Clinical and Experimental Medicine* (IF= 1,227) oraz *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* (IF=2.882) i *Kardiologia Polska* (IF= 0.523)

Na podkreślenie zasługuje fakt, że aż trzy prace były opublikowane w bardzo prestiżowym endokrynologicznym czasopiśmie tj. *Journal Clinical Endocrinology and Metabolism*.

Łączna wartość Impact factor z roku publikacji prac oryginalnych i kazuistycznych (5) (poza „osiągnięciem naukowym”) wynosi 59,212, po doktoracie IF wynosi 16,327. Całkowity IF, wliczając list do redakcji wynosi 62,850.

Sumaryczna punktacja wg listy MNIŚW z roku publikacji (bez rozdziałów i prac w suplementach) wynosi 418, w tym 210 po doktoracie.

Wartość IF za prace, w których Kandydat jest pierwszym lub drugim autorem (poza „osiągnięciem naukowym”) wynosi 20,569, w tym po doktoracie 4,865.

Łączna liczba cytowań wynosi według *Scopus* wynosi 371 (bez autocytoowań 362), indeks Hirscha: 9, natomiast według *Web of Science Core Collection* wynosi 351 (bez autocytoowań 339), indeks Hirscha 9. (dane z 27.11.2019) .

Spośród całego dorobku naukowego (nie wliczając publikacji składających się na tzw. „osiągnięcie naukowe”) ocenianego na podstawie wartości punktacji wg IF z roku publikacji, 31,766% przypada na prace opublikowane po doktoracie.

We wszystkich pracach wkład Kandydata był znaczący i istotny. Dokładna analiza bibliometryczna Kandydata została przedstawiona w załączniku nr 7.

Głównymi zagadnieniami badawczymi dr. n. med. Jarosława Jendrzejewskiego są:

1. Rola długich niekodujących RNA w predyspozycji do raka brodawkowego tarczycy (PTC).
2. Rola genów z klasy micro RNA w predyspozycji do PTC.
3. Rola długości telomerów i odwrotnej telomerazy w predyspozycji do PTC.
4. Rola rzadkich mutacji o wysokiej penetracji w rodzinnej postaci PTC.

Ad 1.

Zasadniczą problematyką, którą zajmował się Habilitant były badania nad podłożem molekularno-genetycznym raka brodawkowego tarczycy. Jednym z podstawowych zagadnień nurtujących Kandydata była rola długich niekodujących RNA w predyspozycji PTC.

W pracy z 2012r opublikowanej w *Proceeding of the National Academy of Sciences USA* (109: 8646-8651) wykazał, że wariant rs944289 znajdujący się w *locus* 14q13.3 znajduje się 3.2 kpz od nieznanego dotychczas genu z grupy lincRNA, który Habilitant nazwał *PTCSC3* (gen składający się z 4 eksonów o dł 1,2 kpz). Wykazał, że gen ten ulega transkrypcji prawie wyłącznie w tarczycy i ulega silnej supresji w guzie PTC. Ponadto udowodnił, że odtworzenie jego ekspresji w komórkach linii komórkowej raka tarczycy hamuje wzrost i proliferację komórek raka. Potwierdził, że supresja *PTCSC3* jest zależna od genotypu rs 944289 w guzie pobranym od chorym na PTC. Wyniki tych badań były podstawą pracy doktorskiej Habilitanta.

Z kolei w pracy z 2015 roku (*J Clin Endocrinol Metab* 100: E164-172) został opisany (Habilitant współautorem) nieznan dotychczas linc RNA nazwany przez autorów *PTCSC2*, którego transkrypt ulega supresji w guzie PTC i supresja ta jest silniejsza u chorych z allelem ryzyka rs965513 (A).

Wyniki w/w prac dot. analizy predyspozycji wariantów wykrytych w badaniach GWAS potwierdziły istotną rolę genów z klasy lincRNA w patogenezie PTC.

Ad 2.

W kolejnej publikacji z roku 2012 zamieszczonej w *Journal Clinical Endocrinology and Metabolism* (96: E546-553), której Kandydat jest współautorem, opisano supresyjny wpływ miR na ekspresję genu receptora beta hormonów tarczycy (*THRB*). Uzyskane wyniki wskazywały na wpływ dysregulacji ekspresji miR w PTC na karcinogenezę poprzez *THRB*.

Ad 3.

Wykazanie przez Capezzano i wsp (*JCEM*, 2008) różnic w długości odcinków telomerowych w grupie pacjentów ze sporadyczną postacią PTC w porównaniu do rodzinnej formy PTC w populacji włoskiej stanowiło inspirację Habilitanta do przeprowadzenia podobnych badań w grupie 42 osób z rodzinnym i 65 osób ze sporadycznym rakiem brodawkowym pochodzących z Ohio w USA. Badania Habilitanta nie potwierdziły jednak różnic pomiędzy badanymi grupami zarówno w długości telomerów jak i aktywności odwrotnej telomerazy. Na podstawie uzyskanych wyników Habilitant sugeruje możliwość istnienia różnic populacyjnych w podłożu genetycznym PTC (*J Clin Endocrinol Metab* w 2011 (96: E1876-1880)

Ad 4.

Aktualnie przyjmuje się, że w 5-10% wszystkich chorych na raka brodawkowatego tarczycy (PTC) stwierdza się jego rodzinne występowanie. Genetyczne podłoże PTC związane jest zazwyczaj z mutacjami o niskiej penetracji, nie mniej w rodzinach z dziedziczeniem raka zbliżonym do mendelowskiego można wykryć rzadkie rodzinne mutacje wykazujące wysoką penetrację. Do takich rodzin należy z pewnością rodzina opisana przez Habilitanta w 2013r (współautor; Plos One 2013; 8: e61920)

Habilitant, z wykorzystaniem całogenomowej analizy sprzężeń, wykrył zmianę nukleotydów A>C (4q32A>C) w regionie międzygenowym chromosomu 4 u wszystkich (z wyjątkiem jednego) członków rodziny z rozpoznanym PTC i u czterech członków z łagodnymi zmianami ogniskowymi w tarczycy. Mutacja ta zmieniała aktywność miejsca wiążącego dla czynników transkrypcyjnych POU2F1 i YY1. Nie była jednak ona obecna u 2676 badanych ze sporadycznym PTC i u chorych z rodzinnym PTC pochodzącym z 38. innych rodzin.

Obok głównego nurtu zainteresowań naukowo-badawczych Kandydata jakim są podstawy molekularne raków zróżnicowanych tarczycy i badania nad predyspozycją do występowania raka brodawkowatego tarczycy, należy wymienić kilka prac przedstawiających rzadkie przypadki kliniczne, w diagnostyce których Habilitant uczestniczył w trakcie swojej pracy klinicznej w oddziale internistycznym. Są to:

1. przerzut raka nie drobnokomórkowego płuca do serca (współautor)
2. zespół wrodzonego braku żyły głównej ze współtowarzyszącą mutacją Leiden V (pierwszy autor)
3. limfocytarne zapalenie przysadki (współautor)
4. zespół Hiraty u pacjenta rasy kaukaskiej (pierwszy autor)
5. rozpoznawanie i leczenie guza chromochłonного u kobiety w ciąży (współautor)
6. przerzuty czerniaka do nadnerczy (współautor)

W trakcie swojej pracy naukowo-badawczej Habilitant był kierownikiem naukowym projektu badawczego pt: *Analysis of locus 14q13.3 in search of mutations predisposing to papillary thyroid carcinoma (PTC)* realizowanym w trakcie pobytu w USA w Ohio State University, OH, USA w latach 2013-2015. Ponadto był współwykonawcą w trzech innych projektach badawczych realizowanych również w USA w Ohio State University.

O dużym prestiżu naukowym Kandydata świadczy fakt zapraszania Kandydata do recenzowania publikacji przez Redakcje różnych czasopism międzynarodowych i krajowych jak: *International Journal of Cancer* (IF: 4,982), *Journal of the Endocrine Society*, *BMC Medical Genomics* (IF: 2,568), *OncoTargets and Therapy* (IF: 3,046), *Journal of Orthopedic Surgery and Research* (IF: 1,907) czy *Polish Archives of Internal Medicine* (IF: 2,882).

Z kolei osiągnięcia Habilitanta w zakresie poznawania podłoża genetycznego raka tarczycy zostały docenione przez Komitet Naukowy 83. konferencji Amerykańskiego Towarzystwa Tyreologicznego, podczas której w głównej sesji przedstawiał wykład nt: „*Large non-coding RNAs: novel genes involving in papillary thyroid carcinoma pathogenesis*”.

Za osiągnięcia naukowe był dwukrotnie nagradzany przez JM Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego: w 2009r nagrodą zespołową pierwszego stopnia za badania nad optymalizacją rozpoznawania nowotworów złośliwych oraz w 2012r nagrodą zespołową pierwszego stopnia z współautorstwem publikacji opisujących mechanizm powstawania raka tarczycy związany z zaburzeniami genów z klasy mikro RNA.

Ponadto Habilitant prezentował wielokrotnie swoje prace na zjazdach naukowych: trzykrotnie na zagranicznych (w tym 1. po doktoracie) oraz 4 razy na zjazdach krajowych, w tym 3 po doktoracie.

Działalność dydaktyczna i organizacyjna

Podczas swojej kariery akademickiej prowadził ćwiczenia z przedmiotów *Propedeutyka Chorób Wewnętrznych*, *Farmakologia*, *Choroby Wewnętrzne i Choroby Wewnętrzne. Endokrynologia*. Ponadto dr Jendrzejewski prowadził ćwiczenia dla studentów anglojęzycznych w ramach Oddziału English Division. Były to ćwiczenia z przedmiotu: *Farmacology* w latach 2007-2008 oraz z przedmiotu: *Introduction to Internal Medicine* w latach 2017-2019 i z przedmiotu *Internal Medicine. Endocrinology*. (2017 i obecnie).

W latach 2014-2015 w trakcie swojej pracy w Ohio State University, USA Habilitant był opiekunem naukowym dwóch studentów prowadzących badania w ramach projektu „Locus 14q13.3 in papillary thyroid cancer predisposition”. Tematyka realizowana przez studentów obejmowała następujące zagadnienia: *The role of PTCSC3 in thyroid carcinogenesis* (Andrew Thomas) oraz *Fine mapping of 14q.13.3 locus in search for novel variants associated with papillary thyroid cancer* (Andrew Eiterman).

Z kolei od 2014 do teraz w Gdańskim Uniwersytecie Medycznym pełni funkcję opiekuna naukowego nad kołem endokrynologicznym studentów Oddziału English Division Wydziału Lekarskiego.

Obok zaangażowania w szkolenie przeddyplomowe dr Jandrzejewski uczestniczy aktywnie w szkoleniu podyplomowym lekarzy. Był mianowicie wykładowcą na kursie szkoleniowym dla lekarzy w ramach Gdańskich Dni Nadciśnienia Tętniczego i Cukrzycy (w 2003 i 2005 roku) oraz wykładowcą na XVIII Kursie Kształcenia Ustawicznego z Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Metabolicznych w 2017 r w Toruniu.

Ponadto jest kierownikiem specjalizacji z chorób wewnętrznych rezydenta z Kliniki Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych UCK (2018 i obecnie)

Dr Jendrzejewski jest współautorem rozdziału o raku tarczycy w skrypcie dla studentów medycyny pt. *Endokrynologia* pod redakcją R. Świątkowskiej-Stodulskiej i K. Sworzaka (2016).

Za współdziałanie w opracowaniu tego skryptu „Endokrynologia” w 2017 roku Habilitant uzyskał nagrodę zespołową drugiego stopnia JM Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Dr n med. Jarosław Jendrzewski był członkiem Towarzystwa Internistów Polskich (2008-2009) oraz w latach 2013-2015 członkiem Amerykańskiego Towarzystwa tyreologicznego (ATA).

Podsumowanie

Dorobek naukowy dr. n. med. Jarosława Jendrzewskiego jest znaczący (sumaryczny IF=80.399), oryginalny i wnosi istotne wartości w dziedzinie endokrynologii, zwłaszcza tyreologii onkologicznej i molekularnej. Po uzyskaniu stopnia doktora n medycznych dorobek istotnie powiększył się, co potwierdza płynny rozwój naukowy Kandydata.

Rozwój naukowy Habilitanta cechuje olbrzymia determinacja, dociekliwość i konsekwencja w prowadzeniu badań, których znakomita większość skupia się na identyfikacji aspektów molekularno-genetycznych w rozwoju raka brodawkowego tarczycy. Aspekty poznawcze etiopatogenezy PTC uzupełnia i poszerza o badania kliniczne dokonując oceny zależności pomiędzy istniejącymi zmianami genetycznymi zwiększającymi ryzyko PTC a obrazem klinicznym tego raka (np. wielkość guza, wieloogniskowość, obecność przerzutów odległych itd.)

Biorąc pod uwagę znaczące osiągnięcia naukowe dr. n. med. Jarosława Jendrzewskiego zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o kontynuowanie postępowania na stopień doktora habilitowanego nauk medycznych.

Prof. dr hab. Katarzyna Łącka

