

Dr hab. med. Urszula Ambroziak
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1a
02-097 Warszawa

Warszawa, 18.11.2020

Recenzja dorobku naukowego oraz cyklu osiągnięcia naukowego pt: „Analiza regionu 14q13.3 w aspekcie molekularno-klinicznym w patogenezie raka brodawkowego tarczycy” opartego na czterech publikacjach będących podstawą postępowania habilitacyjnego dr n. med. Jarosława Jendrzejewskiego z Katedry i Kliniki Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Dr n med. Jarosław Jendrzejewski w 2014 roku uzyskał tytuł doktora nauk medycznych na Gdańskim Uniwersytecie Medycznym - tytuł rozprawy doktorskiej „Rola polimorfizmu rs944289 w predyspozycji do raka brodawkowego tarczycy”. Promotorem doktoratu był prof. dr hab. n. med. Krzysztof Sworeczak.

Habilitant nie ubiegał się uprzednio o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

Habilitant zakończył rezydenturę w 2007 roku, następnie pracował jako asystent w Katedrze i Zakładzie Farmakologii Akademii Medycznej w Gdańsku. Od 2008-2014 roku jako postdoctoral researcher pracował w Comprehensive Cancer Center, The Ohio State University. Od 2014 jest pracownikiem Katedry i Kliniki Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, od 2017 jako adiunkt.

Analiza dorobku naukowego

Zgodnie z analizą bibliometryczną dokonaną przez Bibliotekę Główną Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego dorobek naukowy Habilitanta poza cyklem stanowią publikacje o łącznym wskaźniku Impact Factor 45,301 oraz punktacji MNiSW 163. Składa się na to 9

publikacji oryginalnych oraz 5 opisów przypadków. Ponadto Habilitant jest autorem 1 doniesienia popularnonaukowego i 1 listu do redakcji.

Dla całkowitego dorobku IF wynosi 62,850, MNiSW 418, Indeks Hirscha z bazy Web of Science 9, 339 cytowań (bez autocytowań).

Po doktoracie poza osiągnięciem naukowym Habilitant opublikował 3 prace oryginalne i 3 opisy przypadków, 1 doniesienie popularnonaukowe oraz 1 list do redakcji.

Ocena osiągnięcia naukowego

Przedstawiony mi do oceny cykl habilitacyjny składa się z czterech prac oryginalnych.

1. **Jendrzejewski J**, Thomas A, Liyanarachchi S, Eiterman A, Tomsic J, He H, Radomska HS, Li W, Nagy R, Sworczak K, de la Chapelle A 2015 *PTCSC3 Is Involved in Papillary Thyroid Carcinoma Development by Modulating S100A4 Gene Expression*. J Clin Endocrinol Metab 100:E1370-1377.
2. **Jendrzejewski J**, Liyanarachchi S, Nagy R, Senter L, Wakely PE, Thomas A, Nabhan F, He H, Li W, Sworczak K, Ringel MD, Kirschner LS, de la Chapelle A 2016 *Papillary Thyroid Carcinoma: Association Between Germline DNA Variant Markers and Clinical Parameters*. Thyroid 26:1276-1284.
3. **Jendrzejewski J**, Liyanarachchi S, Eiterman A, Thomas A, He H, Nagy R, Senter L, Sworczak K, de la Chapelle A 2019 *Fine mapping of 14q13 reveals novel variants associated with different histological subtypes of papillary thyroid carcinoma*. Int J Cancer 144:503-512.
4. **Jendrzejewski J**, Sworczak K, Comiskey DF Jr., de la Chapelle A, *Clinical implications of GWAS variants associated with differentiated thyroid cancer*. Endokrynologia Polska 2019;70(5):423-429

Łączna punktacja cyklu: Impact Factor 17,549 Punktacja MNiSW: 255.

Wszystkie wymienione powyżej publikacje Habilitant opublikował jako pierwszy i korespondencyjny autor. Współautorzy opublikowanych prac złożyli oświadczenia ośnoście

udziału w poszczególnych pracach. Z oświadczeń współautorów wynika, że dr n. med. Jarosław Jendrzewski miał wiodący udział w tworzeniu ww. publikacji, który polegał na opracowywaniu koncepcji pracy, udziale w zdobyciu finansowania, planowaniu jej przebiegu, zbieraniu materiału badawczego, wykonaniu eksperymentów, opracowywaniu wyników i analizie statystycznej, formowaniu dyskusji wyników badań i wyciąganiu wniosków oraz przygotowywaniu manuskryptu. Habilitant ocenia, że jego udział w realizacji poszczególnych prac wynosi szacunkowo 60 - 85%.

Cykl publikacji dotyczy podłoża genetycznego raka brodawkowego tarczycy (PTC). W swoich projektach Habilitant badał polimorfizmy pojedynczego nukleotydu (ang. *single nucleotide polymorphism*, SNP) zwiększające ryzyko rozwoju PTC, wskazywał na mechanizmy w jakich wpływają na onkogenezę oraz zidentyfikował ich potencjalne związki z przebiegiem klinicznym PTC.

Zwraca uwagę na konsekwencja i logika w planowaniu badań oraz staranna ich realizacja. Habilitant analizował mechanizmy w jakich dysregulacja ekspresji *PTCSC3* znajdującego się w regionie 14q13.3 genomu wpływa na powstawanie PTC, identyfikował nowe SNP związane z ryzykiem powstania PTC poprzez sekwencjonowanie następnej generacji (ang. *next generation sequencing*, NGS) locus 14q13.3, analizował wpływ SNP związanych z PTC znajdujących się w locus 14q13.3 na ekspresję sąsiadujących genów (*PTCSC3*, *MBIP* i *NKX2-1*) i wreszcie analizował związek pomiędzy genotypem wariantów zwiększających ryzyko dla PTC znajdujących się w regionie 14q13.3 a obrazem klinicznym raka tarczycy.

Habilitant wykazał, że *PTCSC3* hamuje ekspresję *S100A4*, *VEGF* i *MMP-9* co skutkuje zmniejszoną zdolnością komórek raka tarczycy do migracji i naciekania, co tłumaczy supresorowy mechanizm działania *PTCSC3* poprzez szlak zarządzany przez *S100A4*. Dr n. med. Jarosław Jendrzewski wykrył pięć nowych wariantów genetycznych (rs368187, rs1632250, rs1863347, rs1755787 i rs28397092) związanych z ryzykiem powstania różnych podtypów histologicznych PTC (w tym na wariant rs368187 związany z ryzykiem rozwoju wszystkich podtypów PTC) i wykazał, że powyższe SNP wpływają na ekspresję ważnych z punktu widzenia patogenezy PTC genów zlokalizowanych w locus 14q13.3 (*PTCSC3*, *MBIP* i *NKX2-1*). Habilitant wykazał także, że germinalne warianty genetyczne są związane z szeregiem ważnych klinicznych parametrów PTC takich jak wielkość guza (rs965513), wieloogniskowość (rs2439302), pozatarczycowa ekspansja (rs965513), przerzuty do lokalnych węzłów chłonnych (rs2439302, rs116909374) i przerzuty odległe (rs944289, rs368187) i wskazał na związek

czterech wariantów (rs1632250, 1863347, rs1755787 i rs2439302) z większym potencjałem złośliwości microPTC.

Podsumowując, prace składające się na osiągnięcie naukowe są oryginalne i nowatorskie jak również prezentują bardzo wysoki poziom naukowy wnosząc nowe, istotne elementy wiedzy w dziedzinie tyreologii i onkologii, spełniają zatem warunki przewidziane Ustawą o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14.03.2003.

Ocena pracy naukowej

Poza osiągnięciem naukowym Habilitant był autorem 15 publikacji, z czego 7 po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych, które dotyczyły zarówno genetyki raka tarczycy (głównie jednak przed uzyskaniem tytułu doktora nauk medycznych) jak i w ostatnich latach klinicznych opisów endokrynopatii. Habilitant był współautorem badań nad rolą długich niekodujących RNA i micro RNA w predyspozycji do PTC jak również rolą rzadkich mutacji o wysokiej penetracji w rodzinnej postaci PTC.

Był także współautorem opisów rzadkich przypadków klinicznych takich jak przerzut raka niedrobnokomórkowego płuca do serca, niezwykle rzadkiego zespołu wrodzonego braku żyły głównej z współtowarzyszącą mutacją Leiden V, zespołu Hiraty u pacjenta rasy kaukaskiej, rozpoznaniu i leczeniu pheochromocytoma w ciąży i przerzutów czerniaka do nadnerczy.

Podsumowując, stwierdzam, że dorobek naukowy dr n. med. Jarosława Jendrzejewskiego w zakresie nie wchodzącym do Jego pracy habilitacyjnej dotyczy różnych aspektów endokrynologii i wnosi wkład w rozwój nauk medycznych.

Działalność dydaktyczna i organizacyjna

Habilitant prowadzi zajęcia ze studentami medycyny zarówno polsko- jak i angielskojęzycznymi z zakresu chorób wewnętrznych, farmakologii i endokrynologii.

Od 214 roku jest opiekunem studenckiego koła naukowego - *Student Endocrine Society of the Medical University of Gdańsk*.

Habilitant jest współautorem rozdziału dotyczącego raka tarczycy w monografii: Babińska A, Berendt-Obolończyk M, Błaut K, Cieszyński Ł, Gnacińska-Szymańska M, Hellmann M, Jendrzejewski J, Kaniuka-Jakubowska S, Karwacka I, Kłosowski P, Kmiec P, Lewczuk-Myślińska A, Łubińska M, Stodulski D, Wiśniewski P, Świątkowska-Stodulska R, Sworczak K

pod red. R. Świątkowskiej-Stodulskiej i K. Sworcza. (2016) *Endokrynologia. Skrypt dla studentów medycyny*. Wydawca: Gdański Uniwersytet Medyczny, s:89-101.

Habilitant w latach 2008-2015 odbywał staż naukowy w Department of Molecular Virology, Immunology and Medical Genetics, College of Medicine, Ohio State University, Ohio, USA w czasie którego zajmował się badaniami nad genetycznym podłożem raka wysokozróżnicowanego tarczycy w zespole prof. Alberta de la Chapelle. W latach 2008-2014 pracował na stanowisku Postdoctoral Researcher, od 2014 do 2015 jako Research Assistant Professor kierując własnym zespołem badawczym.

Naturalną konsekwencją był udział w projektach badawczych:

- National Cancer Institute Grants P30CA16058. 2008-2015. Rola: współwykonawca. Miejsce wykonania: Ohio State University, OH, USA.
- *Genetic and signaling pathways in epithelial thyroid cancer* National Cancer Institute Grants P01CA124570. 2010-2015. Rola: współwykonawca. Miejsce wykonania: Ohio State University, OH, USA.
- *Analysis of locus 14q13.3 in search of mutations predisposing to Papillary Thyroid Carcinoma (PTC)*. Grant American Thyroid Association Thy-Ca Research. 2013-2015. Rola: kierownik naukowy projektu. Miejsce wykonania: Ohio State University, OH, USA.
- *Low penetrance genes in the predisposition to papillary thyroid cancer*. Specialized Program of Research Excellence National Cancer Institute P50 CA168505. 2014-2015. Rola: współwykonawca. Miejsce wykonania: Ohio State University, OH, USA.

Habilitant był kilkakrotnie nagrodzony:

2009 Nagroda naukowa zespołowa pierwszego stopnia JM Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego za badania nad optymalizacją rozpoznawania nowotworów złośliwych.

2012 Nagroda naukowa zespołowa pierwszego stopnia JM Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego za współautorstwo publikacji opisujących mechanizm powstawania raka tarczycy związany z zaburzeniem genów z klasy mikroRNA.

2017 Nagroda naukowa zespołowa drugiego stopnia JM Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego za współautorstwo skryptu „Endokrynologia

Wniosek końcowy

Stwierdzam, że dorobek naukowy, ze szczególnym uwzględnieniem osiągnięcia naukowego a także działalność dydaktyczna i organizacyjna dr n. med. Jarosława Jendrzejewskiego są znaczące i w pełni uzasadniają wniosek o nadanie Autorowi stopnia naukowego doktora habilitowanego. Cały dorobek naukowy dr n. med. Jarosława Jendrzejewskiego odpowiada wymogom stawianym kandydatom ubiegającym się o uzyskanie stopnia naukowego doktora habilitowanego. Osiągnięcie naukowe stanowi oryginalne opracowanie w istotny sposób poszerzające wiedzę w dziedzinie tyreologii i onkologii. Stwierdzam, że osiągnięcie naukowe dr n med. Jarosława Jendrzejewskiego stanowi twórczy wkład do rozwoju endokrynologii.

W związku z powyższym rekomenduję Radzie Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego nadanie tytułu doktora habilitowanego nauk medycznych Jarosławowi Jendrzejewskiemu.

 8716462 dr hab. n. med. Urszula Ambroziak
specjalista chorób wewnętrznych
ENDOKRYNOLOG