

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

Kraków, 04.01.2021 r.

**Ocena osiągnięcia naukowego i całego dorobku naukowego, dydaktycznego  
oraz działalności organizacyjnej  
dr med. Jarosława Jendrzejewskiego  
w postępowaniu o nadanie tytułu doktora habilitowanego w dziedzinie nauk  
medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.**

**Dane kandydata**

Dr med. Jarosław Jendrzejewski uzyskał stopień doktora nauk medycznych 23.01.2014 r. za pracę „*Rola polimorfizmu rs944289 w predyspozycji do raka brodawkowatego tarczycy*” – opiekunem naukowym przygotowanej rozprawy doktorskiej był profesor Krzysztof Sworczak, kierownik Katedry i Kliniki Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. **Kandydat wypełnił więc pierwszy, niezbędny warunek wymagany od kandydatów ubiegających się o tytuł naukowy doktora habilitowanego.** Nie znalazłam w przedstawionych dokumentach informacji na temat czy kandydat uprzednio ubiegał się o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego; stąd wnioskuję, że jest to pierwszy taki wniosek.

Dr med. Jarosław Jendrzejewski od 2017 r. zatrudniony jest na stanowisku adiunkta w Katedrze i Klinice Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Od roku 2014 pracował już w ww. Klinice jako wolontariusz. W latach 2002-2007 był rezydentem w Klinice Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Akademickiego Centrum Klinicznego Akademii Medycznej w Gdańsku, a następnie pracował jako asystent w Katedrze i Zakładzie Farmakologii i wolontariusz w Regionalnym Centrum Diabetologii AM w Gdańsku (2007-2008). Kolejne lata kariery zawodowej dr med. Jarosław Jendrzejewski spędził w zagranicznych ośrodkach naukowo-badawczych: w *Comprehensive Cancer Center the Ohio State University* (2008-2014), a następnie w *Department of Molecular Virology, Immunology and Medical Genetics, College of Medicine* (2014-2015), Columbus, OH, USA.

Recenzja została przygotowana zgodnie z obowiązującymi przepisami prawa i w odniesieniu do obowiązujących kryteriów oceny wg art. 219 Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 20 lipca 2018 r., Dz.U. z dnia 30 sierpnia 2018 r., poz. 1669 (ustęp 1 i 2 z art. 219).

### **Analiza dorobku naukowego w tym osiągnięcia naukowego i istotnej aktywności naukowej**

#### Istotna aktywność naukowa

Pierwsze prace badawcze dr med. Jarosława Jendrzejewskiego dotyczyły tematów związanych z niewydolnością serca i współpracował w tym zakresie z wieloma autorytetami w dziedzinie kardiologii w tym m.in. z prof. Opolskim, prof. Dubielem i prof. Grodzickim. Większość jednak prac naukowych kandydata związana jest z molekularnymi aspektami mechanizmów predysponujących do rozwoju zróżnicowanego raka tarczycy. Swój warsztat badawczy w tym zakresie doskonalił w dużej mierze w czasie kilkuletniego pobytu w instytucjach naukowo-badawczych w Stanach Zjednoczonych. Dorobek naukowy Kandydata zarówno przed jak i po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych jest spójny tematycznie. Tytuł osiągnięcia naukowego będącego podstawą ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego to „Analiza regionu 14q13.3 w aspekcie molekularno-klinicznym w patogenezie raka brodawkowego tarczycy”.

#### **Parametry bibliometryczne**

Dorobek naukowy dr med. Jarosława Jendrzejewskiego, zgodnie z załączoną do dokumentacji analizą bibliometryczną, obejmuje **9 prac oryginalnych w tym 7 opublikowanych w czasopismach z Listy Filadelfijskiej posiadających IF, 5 opisów przypadków (4 w czasopismach z IF), jeden list do redakcji (w czasopiśmie z IF) oraz jedna praca popularnonaukowa.**

Sumaryczny **Impact Factor** opublikowanych prac wynosi **62,850 (bez listu do redakcji – 59,212)**, punktacja **KBN/MNiSW – 418**. Zgodnie z danymi przedstawionymi przez Bibliotekę Główną Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (na dzień 27.11.2019 r.) **liczba cytowań (bez autocytowań) wynosi 339 według bazy Web of Science Core Collection (wg. Scopus – 362), współczynnik Hirscha dla całego dorobku wynosi 9**. Dorobek uzupełnia 7 doniesień zjazdowych. Po uzyskaniu stopnia doktora dr med. Jarosław Jendrzejewski opublikował łącznie 8 prac o łącznym IF 19,965 i punktacją KBN/MNiSW – 210 (przed awansem naukowym: 8 prac, IF – 42,885, punktacja KBN/MNiSW – 208). Kandydat jest

pierwszym autorem w 8 publikacjach. Wartość IF za prace w których kandydat jest pierwszym autorem po uzyskaniu stopnia doktora z włączeniem dzieła wynosi 21,187. Łączny IF całego dorobku naukowego z włączeniem prac stanowiących osiągnięcie naukowe wynosi **80,399**, punktacja KBN/MNiSW – **673**.

Osiągnięcie naukowe stanowi cykl 4-ch prac oryginalnych opublikowanych w renomowanych czasopismach z dobrym *Impact Factor*: *J Clin Endocrinol Metab* (2015, IF – 5,531), *Thyroid* (2015, IF – 5,515), *Int J Cancer* (2019, IF – 4,982), *Endokrynologia Polska* (2019, IF – 1,521). We wszystkich pracach dr med. Jarosław Jendrzewski jest zarówno pierwszym autorem jak i autorem do korespondencji. Prace zostały opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych. W przedstawionej dokumentacji znajdują się oświadczenia wszystkich współautorów manuskryptów wchodzących w skład osiągnięcia naukowego, z których należy wnioskować o znaczącym udziale kandydata zarówno w przeprowadzanych badaniach jak i w przygotowaniu manuskryptów. Nie podano procentowego udziału każdego ze współautorów. Sam kandydat szacuje swój udział procentowy w ww. pracach kolejno na: 60%, 60%, 65% i 85%.

Należy podkreślić, że część prac niestanowiących części osiągnięcia naukowego, a których współautorem jest kandydat, zostało opublikowanych w wysoko impaktowanych czasopismach m.in. w takich jak: *J Clin Oncol* (2008, IF – 17,157), 3 prace w *J Clin Endocrinol Metab* (2 w 2011 w tym kandydat jest pierwszym autorem w jednej z nich, IF – 5,967; 1 w 2015 – IF – 5,351), *Proc Natl Acad Sci USA* (2012, pierwszy autor, IF – 9,737), *Plos One* (2013, IF – 3,534), *Endocr Pract* (2017, IF – 3,805), *Clin Chem Lab Med.* (2018, pierwszy autor, IF – 3,638), *Pol Arch Intern Med.* (2018, 2019 IF – 2,882).

**W mojej opinii Kandydat spełnia w wystarczającym stopniu kryteria bibliograficzne do ubiegania się o tytuł naukowy doktora habilitowanego, a na szczególną uwagę zasługuje przede wszystkim jakość dorobku naukowego świadcząca o stałym i wartościowym rozwoju naukowym.**

#### Ocena osiągnięcia naukowego

Na osiągnięcie naukowe dr med. Jarosława Jendrzewskiego składają się 4 prace, których celem badawczym było określenie jakie polimorfizmy pojedynczego nukleotydu (SNP) zwiększają ryzyko rozwoju raka brodawkowatego tarczycy, w jaki sposób wpływają one na mechanizmy onkogenezy i czy mają one potencjalny związek z przebiegiem klinicznym choroby. Ostatnie lata określa się mianem epidemii raka zróżnicowanego tarczycy co związane jest ze znacznym wzrostem wykrywalności przede wszystkim raka

brodawkowego. Wynika to na pewno z rozwoju technik USG i BAC, ale nie można pominąć również innych czynników. Genetyczne podłoże ZRT jest tematem zainteresowania wielu zespołów badawczych nie tylko w aspekcie poznawczym, ale również w celu znalezienia związku między genotypem zwiększającym ryzyko wystąpienia raka brodawkowego a przebiegiem klinicznym i odpowiedzią/opornością na leczenie zwłaszcza jego bardziej agresywnych postaci. Należy podkreślić wykorzystanie w pracach kandydata nowoczesnych technik biologii molekularnej.

Publikacja 1 (**Jendrzewski J et al**, Thomas A, Liyanarachchi S, Eiterman A, Tomsic J, He H, Radomska HS, Li W, Nagy R, Sworzak K, de la Chapelle A. *PTCSC3 Is Involved in Papillary Thyroid Carcinoma Development by Modulating S100A4 Gene Expression.* *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Oct;100(10):E1370-7. doi: 10.1210/jc.2015-2247). W pracy pokazano, że wymuszona ekspresja PTCSC3 w komórkach PTC prowadzi do zahamowania ekspresji S100A4, a dalej do zmniejszenia ruchliwości komórek i ich inwazyjności. Wskazano również mechanizm, przez który następuje to zahamowanie - przez VEGF i MMP-9. Wcześniej wiadomo było, że PTCSC3 ulega wybiórczo ekspresji w tarczycy i jest zahamowane w PTC. Praca ta wzbogaciła dotychczasową wiedzę o kolejną cegiełkę informacji o szlaku zaangażowanym w inwazyjność PTC. W pracy badano zależność ekspresji S100A4 od PTCSC3 zarówno w komórkach pierwotnych, jak również w dwóch modelach linii komórkowych PTC - w tych ostatnich otrzymano tożsame wyniki niezależnie od zastosowanej linii komórkowej, co podkreśla powtarzalność dokonanych obserwacji. Wyniki badań tłumaczą mechanizm działania PTCSC3 poprzez szlak zarządzany przez S100A4.

Publikacja 2 (**Jendrzewski J, Liyanarachchi S, Nagy R, Senter L, Wakely PE, Thomas A, Nabhan F, He H, Li W, Sworzak K, Ringel MD, Kirschner LS, de la Chapelle A.** *Papillary Thyroid Carcinoma: Association Between Germline DNA Variant Markers and Clinical Parameters.* *Thyroid.* 2016 Sep;26(9):1276-84. doi: 10.1089/thy.2015.0665). Przedmiotem analizy było badanie powiązania 5 wariantów (wytypowanych na podstawie wcześniejszych badań) oraz ekspresji pobliskich genów z PTC z różnymi cechami klinicznymi. Dwa z tych wariantów znajdują się w regionie promotorowym genu PTCSC3 (jeden z nich badany już uprzednio). Liczne badania wskazują na możliwość rodzinnego występowania PTC stąd poszukiwanie genów powiązanych z predyspozycją do tego nowotworu jest w kręgu zainteresowań badaczy. Ponadto powiązanie cech klinicznych nowotworu z wariantem germinalnym ułatwiłoby przewidywanie przebiegu choroby u danego pacjenta bez konieczności zastosowania metod inwazyjnych niezbędnych do badania wariantów somatycznych takich jak BRAF600 (biopsja cienkoigłowa lub wręcz badanie wykonywane

dopiero po operacji). W tej publikacji wykazano powiązanie badanych SNP z PTC i brak zależności kumulatywnych SNP ze złośliwością (T1a, N0, M0 versus T3-T4 lub M1).

Należy podkreślić, że w pracy przebadano wysoce reprezentatywną próbę 1216 pacjentów z PTC oraz 1416 kontroli. We wcześniejszych badaniach nie wiązano tych polimorfizmów z przebiegiem klinicznym PTC. Ciekawą obserwacją było także m.in. wykazanie, że ekspresja *MBIP* i *PTCSC3* zlokalizowanych blisko wariantu rs944289 w locus 14q13.3 była związana z silniejszą ich supresją w tkance guza u mężczyzn w porównaniu z kobietami. Autor podkreślił, że dotychczas nie udowodniono odmienności w genetycznym podłożu PTC w zależności od płci.

Publikacja 3 (**Jendrzewski J, Liyanarachchi S, Eiterman A, Thomas A, He H, Nagy R, Senter L, Sworzak K, de la Chapelle A.** *Fine mapping of 14q13 reveals novel variants associated with different histological subtypes of papillary thyroid carcinoma. Int J Cancer. 2019 Feb 1;144(3):503-512. doi: 10.1002/ijc.31933*). W pracy dokonano "fine-mapping" regionu wytypowanego wcześniej w GWAS, powiązanego z PTC. Metodycznie praca jest wymiennie przeprowadzona (polimorfizmy dobrze przesiane bioinformatycznie). Można by się zastanowić czy przy interpretacji danych nie zastosować poprawek na wielokrotne porównania, w badaniu bowiem wykonano bardzo wiele porównań i pojawiło się bardzo wiele p na granicy istotności. Nowatorskie badania oparte było na założeniu, że jeśli w 14q13.3 znajdują się dwa warianty związane z PTC zidentyfikowane w dwóch niezależnych badaniach GWAS to możliwe, że w powyższym regionie genomu mogą znajdować się inne dotychczas niezidentyfikowane polimorfizmy istotne z punktu widzenia rozwoju tego podtypu ZRT. Podkreślenia wymaga fakt, że badanie to wykonane było w ramach grantu Amerykańskiego Towarzystwa Tyreologicznego (ThyCa-ATA 2013 Grants), którego kierownikiem był dr med. Jarosław Jendrzewski.

Publikacja 4 (**Jendrzewski JP, Sworzak K, Comiskey DF, de la Chapelle A.** *Clinical implications of GWAS variants associated with differentiated thyroid cancer. Endokrynol Pol. 2019;70(5):423-429. doi: 10.5603/EP.a2019.0027. PMID: 31681970* Review).

Czwartą publikacją włączoną do osiągnięcia naukowego jest bardzo dobrze opracowana praca poglądowa bazująca na poprzednich publikacjach kandydata, w tym opisanych powyżej. Jest to kompendium wiedzy i podsumowanie historii badań genetycznych nad PTC. Autorzy odnoszą się w nim do wcześniejszych obserwacji, wiążących różne warianty z cechami klinicznymi PTC. Należy zwrócić uwagę, że część danych bazuje na wartościach p oscylujących na granicy istotności. W badaniach genetycznych, gdzie analizowany jest szereg wariantów w różnych kombinacjach, kumuluje się 5% prawdopodobieństwo błędu

zastosowane do każdego testu. Należy zadać pytanie czy nie przeanalizować dodatkowo łącznego wpływu wielu SNP na daną cechę kliniczną (tak jak zrobiono to dla predyspozycji do PTC).

Podsumowując, należy podkreślić aspekty poznawcze przeprowadzonych badań przez dr med. Jarosława Jendrzejewskiego, a uzyskane wyniki będą miały wpływ na planowanie/rozwój dalszych prac nad onkogenezą w PTC. Osiągnięcie naukowe kandydata oceniam wysoko i jestem przekonana, że odgrywał on wiodącą rolę w powstawaniu tych współautorskich pracach naukowych.

Prace naukowe i publikacje nie włączone do osiągnięcia naukowego dotyczą przede wszystkim badań nad podłożem genetycznym w raku tarczycy. Dotyczyły one m.in. roli długich niekodujących RNA, genów z klasy microRNA oraz długości telomerów i odwrotnej telomerazy w predyspozycji do PTC oraz roli rzadkich mutacji o wysokiej penetracji w rodzinnej postaci PTC.

W dorobku naukowym dr med. J. Jendrzejewskiego zwraca uwagę jego udział w czterech grantach badawczych podczas pobytu naukowego w *Ohio State University* (2008 – 2015). W 3 z nich był on współwykonawcą, a w jednym pełnił rolę kierownika naukowego projektu. Wszystkie prace badawcze były związane z genetycznymi aspektami nowotworów w tym przede wszystkim w PTC. W 2013 kandydat został zaproszony do wygłoszenia wykładu na 83 konferencji ATA na temat genetycznego podłoża raka tarczycy (*Large Non-Coding TNAs: Novel Genes Involved in Papillary Thyroid Carcinoma Pathogenesis*).

Za pracę naukową dr med. J. Jendrzejewski był trzykrotnie nagrodzony nagrodą zespołową: dwukrotnie nagrodą JM Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego i jeden raz nagrodą JM Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

### **Osiągnięcia dydaktyczne, organizacyjne i popularyzujące**

#### Osiągnięcia dydaktyczne:

Dr med. Jarosław Jendrzejewski prowadził/prowadzi zajęcia z propedeutyki chorób wewnętrznych (2004 – 2006, 2017 – 2019), farmakologii (2007 – 2008), chorób wewnętrznych (2017 – 2019) i endokrynologii (2017 – nadal). W latach 2017 – 2019 prowadził ćwiczenia z przedmiotu *Introduction to Internal Medicine*, a obecnie ćwiczenia i seminaria z zakresu endokrynologii dla obcokrajowców w ramach *English Division* Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Kandydat jest opiekunem naukowym dwóch studentów prowadzących pod jego kierownictwem prace badawcze związane z genetycznym podłożem ZRT. Jest opiekunem specjalizacji z endokrynologii jednego lekarza rezydenta. Dr med. Jarosław Jendrzewski jest współautorem rozdziału w skrypcie dla studentów z zakresu endokrynologii (raka tarczycy). Był wkładowcą na kursach doszkalających dla lekarzy (2003, 2005) i wykładowca na XVIII Kursie Kształcenia Ustawicznego z Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Metabolicznych w 2017 r. Recenzuje prace dla kilku renomowanych czasopism naukowych.

W dorobku brakuje mi większej aktywności organizacyjnej i większego udziału w życiu naukowym środowiska endokrynologicznego co na pewno w pewnej mierze można tłumaczyć relatywnie długim pobytem naukowym zagranicą.

Po zapoznaniu się z dokumentacją złożoną przez dr med. Jarosława Jendrzewskiego oceniam jego dotychczasowy dorobek naukowy jako wyróżniające osiągnięcie na polu naukowym i mające wkład w rozwój nauki. Osiągnięcia dydaktyczne i organizacyjne uważam za wystarczające.

Prace składające się na osiągnięcie naukowe kandydata oceniam jako oryginalne, własne i nowatorskie pod względem merytorycznym, jak również wartościowe w ocenie bibliometrycznej.

W mojej ocenie kandydat spełnia wymagania upoważniające go do ubiegania się o tytuł naukowy doktora habilitowanego.



Prof.n.med. Alicja Hubalewska-Dvdeiczuk