



# UNIwersYTET MEDYCZNY

## IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

### Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami

kierownik: prof. dr hab. Marek BOLANOWSKI

Wrocław, dnia 17.11.2020 r.

### Ocena osiągnięcia naukowego i aktywności naukowej w postępowaniu habilitacyjnym dr n. med. Jarosława Piotra Jendrzewskiego

Recenzja zlecona przez Przewodniczącą Rady Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego prof. dr hab. M. Alicję Dębską-Ślizień, na podstawie uchwały ww. Rady nr 190/2020 z dnia 24.09.2020 r. Recenzja została opracowana na podstawie przesłanej dokumentacji (wydruki oraz pliki na nośniku elektronicznym).

Dr n. med. Jarosław Piotr Jendrzewski, adiunkt w Katedrze i Klinice Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (GUMed) urodził się w 1972 r. Po ukończeniu studiów medycznych, w latach 2002-2007 odbywał rezydenturę w Klinice Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii, następnie w latach 2007-2008 był zatrudniony w charakterze asystenta w Katedrze i Zakładzie Farmakologii Klinicznej równocześnie pracując jako wolontariusz w Regionalnym Centrum Diabetologii. W latach 2008-2014 odbył staż naukowy (*Postdoctoral Researcher*) w *Comprehensive Cancer Center, The Ohio State University* w Columbus, USA. Następnie w latach 2014-2015 pracował w *Dept. of Molecular Virology, Immunology and Medical Genetics, College of Medicine, Ohio State University (Research Assistant Professor)*. Od roku 2014 jest zatrudniony w macierzystej jednostce GUMed, od 2017 r. na stanowisku adiunkta.

Na podstawie rozprawy „Rola polimorfizmu rs944289 w predyspozycji do raka brodawkowatego tarczycy” uzyskał stopień naukowy doktora nauk medycznych na Wydziale Lekarskim z Oddziałem Stomatologicznym GUMed (23.01.2014). Posiada specjalizację z chorób wewnętrznych. W latach 2008-2009 był członkiem Towarzystwa Internistów Polskich, a w latach 2013-2015 członkiem *American Thyroid Association*.

Kandydat deklaruje, że nie ubiegał się wcześniej o stopień naukowy doktora habilitowanego.

### Ocena osiągnięcia naukowego

#### „Analiza regionu 14q13.3 w aspekcie molekularno-klinicznym w patogenezie raka brodawkowatego tarczycy”

Zainteresowania naukowe Kandydata skupiają się na genetycznym podłożu raka brodawkowatego tarczycy (*papillary thyroid carcinoma*, PTC), który jest najczęstszym nowotworem gruczołów dokrewnych. W swoich projektach próbował określić jakie polimorfizmy pojedynczego nukleotydu (*single nucleotide polymorphism*, SNP) zwiększają ryzyko rozwoju PTC, wskazać na mechanizmy w jakich wpływają na onkogenezę oraz zidentyfikować ich potencjalne związki z przebiegiem klinicznym PTC. Autor miał możliwość pracy w renomowanym ośrodku dedykowanym badaniom nad wszelkimi aspektami raka tarczycy i znakomicie wykorzystał tę możliwość czego dowodem są wartościowe publikacje i postępowanie o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego.

Przedstawione mi do oceny osiągnięcie naukowe: „Analiza regionu 14q13.3 w aspekcie molekularno-klinicznym w patogenezie raka brodawkowatego tarczycy”, stanowi cykl czterech prac angielskojęzycznych, w tym trzech oryginalnych i jednej przeglądowej, opublikowanych w latach **2015-2019** w renomowanych zagranicznych czasopismach (trzy pozycje oryginalne) i jednym krajowym o zasięgu międzynarodowym (praca przeglądowa). We wszystkich pracach jest pierwszym autorem i autorem do korespondencji. Są to następujące pozycje, o łącznym wymiarze bibliometrycznym **IF 17,549, 255 pkt MNiSW**, opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych:

1. **Jendrzewski J**, Thomas A, Liyanarachichi 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;100(10):E1370-E1377. **IF 5,531, MNiSW 40**, szacowany udział własny 60%;
2. **Jendrzewski J**, Liyanarachichi 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;26:1276-1284. **IF 5,515, MNiSW 35**, szacowany udział własny 60%;
3. **Jendrzewski J**, Liyanarachichi S, Eiterman A, Thomas A, He H, Nagy R, Senter S, 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;144:503-512. **IF 4,982, MNiSW 140**, szacowany udział własny 65%;

4. **Jendrzewski J**, Sworzak K, Comiskey DF Jr, de la Chapelle A. Clinical implications of GWAS variants associated with differentiated thyroid cancer. *Endokrynol. Pol.*, 2019;70(5):423-429. **IF 1.521, MNiSW 40**, szacowany udział własny 85%.

W oparciu o uzyskane wyniki autor sformułował syntetyczne wnioski, wynikające z poszczególnych publikacji:

1. W wieloczynnikowej analizie uwzględniającej mikromacierzową ekspresję genów w dwóch liniach komórkowych raka tarczycy z odtworzoną ekspresją *PTCSC3* oraz mikromacierzowej analizie ekspresji genów w tkance tarczycowej i tkance raka brodawkowatego tarczycy (PTC) wykazano, że *PTCSC3* hamuje 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. Wykryto pięć nowych wariantów genetycznych (*rs368187*, *rs1632250*, *rs1863347*, *rs1755787* i *rs28397092*) związanych z ryzykiem powstania różnych podtypów histologicznych PTC (w tym wariant *rs368187* związany z ryzykiem rozwoju wszystkich podtypów PTC).

3. Wskazano, że powyższe SNP wpływają na ekspresję ważnych z punktu widzenia patogenezy PTC genów zlokalizowanych w locus 14q13.3 (*PTCSC3*, *MBIP* i *NKX2-1*).

4. Wykazano, 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*). Wskazano na związek czterech wariantów (*rs1632250*, *rs1863347*, *rs1755787* i *rs2439302*) z większym potencjałem złośliwości mikroPTC.

5. Wykazano, że nie zawsze allel ryzyka dla zróżnicowanego raka tarczycy (DTC) był związany z bardziej agresywnym przebiegiem klinicznym co wskazuje na złożoność genetycznego podłoża DTC z wariantami mającymi zapewne różną rolę na poszczególnych etapach nowotworowej transformacji tyreocytów i wzrostu guza.

W podsumowaniu oceny osiągnięcia naukowego „Analiza regionu 14q13.3 w aspekcie molekularno-klinicznym w patogenezie raka brodawkowatego tarczycy” stwierdzam, że jest ono oryginalnym jednotematycznym cyklem publikacji, mającym wysoką wartość naukową i poznawczą, przydatnym w praktyce klinicznej. Wszystkie publikacje w renomowanych, indeksowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym mają duże znaczenie poznawcze i praktyczne. Oryginalny dorobek Autora wnosi postęp i zwiększa wiedzę na temat raka tarczycy. Badania habilitanta pozwalają poznać bliżej jego etiologię,

mechanizmy oraz czynniki rokownicze, wnoszą znaczny wkład w rozwój badań tego problemu. Habilitant wykazał się ponadto umiejętnością współpracy z innymi badaczami w ośrodku zagranicznym, stawiania śmiałych tez naukowych, krytycznego ich weryfikowania i zdolnością publikowania swych wartościowych osiągnięć w renomowanych czasopismach.

We wszystkich pozycjach dr J. Jendrzejewski jest pierwszym autorem, równocześnie jest także podany jako autor do korespondencji, co zgodnie z deklarowanym udziałem procentowym Kandydata przemawia za jego kluczową rolą w powstaniu wymienionych publikacji składających się na osiągnięcie naukowe. Brał czynny udział we wszystkich etapach ich powstawania.

### Ocena aktywności naukowej

Dorobek naukowy dr. n. med. Jarosława Jendrzejewskiego po doktoracie obejmuje (po wyłączeniu osiągnięcia naukowego) 8 pełnotekstowych pozycji, w tym 3 prace oryginalne (IF 6,758), 3 opisy przypadków (IF 9,569), 1 list do redakcji (IF 3,638) oraz współautorstwo 1 rozdziału podręcznika. Przed doktoratem był współautorem 6 prac oryginalnych (IF 25,728) oraz 2 opisów przypadków (IF 17,157). W 4 publikacjach jest pierwszym autorem, 13 z tych pozycji wydane jest w czasopismach zagranicznych lub w języku angielskim. Kandydat publikował w takich renomowanych czasopismach indeksowanych jak min.: *Journal of Clinical Oncology*, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *Proceedings National Academy Sciences USA*, *PLoS One*, *Endocrine Practice*, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, *Polish Archives of Internal Medicine*, *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, *European Journal of Translational and Clinical Medicine*. W wykazie publikacji Kandydat błędnie podaje angielskie tytuły dwóch publikacji (Pol. Arch. Med. Wewn., 2006; Folia Cardiologica 2006), które w rzeczywistości były wydane w języku polskim.

Wymiar bibliometryczny dorobku naukowego Kandydata z wyłączeniem prac wchodzących w skład rozprawy habilitacyjnej wyraża się następującymi liczbami: **418 pkt. KBN/MNiSW** oraz **IF 62,85** za prace pełnotekstowe. Znacząca część oryginalnego dorobku naukowego Kandydata jest opublikowana w języku angielskim, w czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Liczba **cytowań** z wyłączeniem autocytowań: **339**, wskaźnik Hirscha: **9**.

Analiza całości dorobku naukowego dr. n. med. Jarosława P. Jendrzejewskiego wykazuje, że głównymi kierunkami jego zainteresowań po doktoracie były badania aspektów genetycznych raka tarczycy. Badał: rolę długich niekodujących RNA w predyspozycji do PTC; rolę genów z klasy mikroRNA w predyspozycji do PTC; rolę długości telomerów i odwrotnej telomerazy w predyspozycji do PTC; rolę rzadkich mutacji o wysokiej penetracji w rodzinnej postaci PTC. Jest uznanym ekspertem w dziedzinie badań podstawowych nad rakiem tarczycy. Badania naukowe realizował we współpracy z innymi badaczami. Wyniki badań zostały opublikowane w czasopismach zagranicznych i krajowych o dużym zasięgu.

Są to ważne prace, na wysokim poziomie, o dużym znaczeniu poznawczym i mające istotne zastosowanie w praktyce klinicznej. Wyniki badań własnych przedstawiał także na zjazdach i konferencjach w kraju i za granicą.

W latach 2008-2015 odbywał staże naukowe za granicą. W czasie pobytu naukowego w *Department of Molecular Virology, Immunology and Medical Genetics, College of Medicine, Ohio State University, Ohio, USA* zajmował się badaniami nad genetycznym podłożem wysokozróżnicowanego raka 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.

W roku 2012 zaliczył kurs *Regulatory & Non-coding RNAs* w *The Cold Spring Harbor Laboratory, Long Island, USA*.

Uczestniczył w następujących w projektach badawczych w *Ohio State University*:

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

Prowadził wykład „*Large Non-Coding RNAs: Novel Genes Involved in Papillary Thyroid Carcinoma Pathogenesis*” w sesji głównej poświęconej genetycznemu podłożu raka tarczycy na 83 konferencji Amerykańskiego Towarzystwa Tarczycowego w Puerto Rico w 2013 r.

Wyrazem uznania dla Kandydata było zaproszenie Go do recenzowania prac zgłaszanych do czasopism międzynarodowych i krajowych: *International Journal of Cancer, Journal of the Endocrine Society, BMC Medical Genomics, Polish Archives of Internal Medicine, OncoTargets and Therapy, Journal of Orthopaedic Surgery and Research*.

Otrzymał zespołowe Nagrody Naukowe pierwszego stopnia JM Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego za badania nad optymalizacją rozpoznawania nowotworów złośliwych (2009), za współautorstwo publikacji opisujących mechanizm powstawania raka tarczycy związany z zaburzeniem genów z klasy mikroRNA (2012), zespołową Nagrodę Naukową drugiego stopnia JM Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego za współautorstwo skryptu „*Endokrynologia*” (2017).

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

### **Ocena działalności dydaktycznej i organizacyjnej**

Dr n. med. Jarosław P. Jendrzejewski prowadzi zajęcia dydaktyczne ze studentami macierzystej Uczelni. Początkowo były to ćwiczenia z przedmiotu Propedeutyka Chorób Wewnętrznych, Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Gdańsku (obecnie Gdański Uniwersytet Medyczny) w latach 2004-2006; ćwiczenia z przedmiotu Farmakologia, WL AM w Gdańsku w latach 2007-2008; ćwiczenia z przedmiotu *Pharmacology* Oddział *English Division* w latach 2007-2008. Obecnie prowadzi ćwiczenia z przedmiotu *Introduction to Internal Medicine*, Oddział ED GUMed w latach 2017-2019; ćwiczenia z przedmiotu Propedeutyka Chorób Wewnętrznych, WL GUMed w latach 2017-2019; ćwiczenia z przedmiotu Choroby Wewnętrzne, WL Oddział Stomatologiczny (kierunek lekarsko-dentystyczny), GUMed w latach 2017-2019; ćwiczenia i seminaria z przedmiotu *Internal Medicine, Endocrinology*, WL Oddział ED GUMed, od 2017 r.; ćwiczenia z przedmiotu Choroby Wewnętrzne, Endokrynologia, WL GUMed, od 2017 r.

W czasie pobytu w Uniwersytecie Stanowym Ohio był opiekunem naukowym dwóch studentów prowadzących badania w ramach projektu „*Locus 14q13.3 in papillary thyroid cancer predisposition*”. Tematy studenckich ramion projektu: 1. *The role of PTCSC3 in thyroid carcinogenesis*; 2. *Fine mapping of 14q13.3 locus in search for novel variants associated with papillary thyroid cancer*.

Od 2014 r. jest opiekunem naukowym kółka endokrynologicznego *Student Endocrine Society of the Medical University of Gdańsk*, Wydział Lekarski, Oddział English Division, Gdański Uniwersytet Medyczny. Jest współautorem rozdziału o raku tarczycy w skrypcie dla studentów medycyny GUMed pod red. R. Świątkowskiej-Stodulskiej i K. Sworzaka (2016). Jest kierownikiem specjalizacji z chorób wewnętrznych jednego rezydenta.

Był wykładowcą na kursie szkoleniowym dla lekarzy w ramach Gdańskich Dni Nadciśnienia Tętniczego i Cukrzycy (2003, 2005) oraz na XVIII Kursie Kształcenia Ustawicznego z Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Metabolicznych w Toruniu (2017).

## Podsumowanie

Z satysfakcją stwierdzam, że osiągnięcie naukowe „Analiza regionu 14q13.3 w aspekcie molekularno-klinicznym w patogenezie raka brodawkowego tarczycy”, sylwetka akademicka i istotna aktywność naukowa dr. n. med. Jarosława Piotra Jendrzejewskiego spełniają ustawowe wymogi stawiane w przewodzie habilitacyjnym. Popieram starania kandydata o uzyskanie stopnia doktora habilitowanego. Dokonania autora wnoszą znaczny wkład w rozwój badań nad rakiem tarczycy, a habilitant wykazał się istotną aktywnością naukową.

W związku z moją pozytywną oceną osiągnięcia naukowego i całego dorobku naukowego dr. n. med. Jarosława Jendrzejewskiego przedkładam Radzie Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego wnioski o nadanie Mu stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk medycznych w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.



*Prof. dr hab. n. med. Marek Bolanowski*