Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie
Państwowy Instytut Badawczy
02-781 Warszawa, ul. Roentgena 5 tel. 22546-20-41
KLINIKA ENDOKRYNOLOGII ONKOLOGICZNEJ
I MEDYCYNY NUKLEARNEJ
Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Marek Dedecjus

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych mgr Kingi Hińczy

p.t. „ Wpływ polimorfizmu rs966423 genu DIRC3 na zaawansowanie i przebieg kliniczny raka brodawkowatego tarczycy"

Promotor dr hab. n. med. Aldona Kowalska prof. UJK

Rak brodawkowaty tarczycy (RBT) jest najczęstszym nowotworem złośliwym tarczycy i stanowi 70-80% wszystkich przypadków w krajach o wystarczającej podaży jodu. Zachorowalność na ten nowotwór ma w Polsce tendencje wzrostową, a podobny trend jest obserwowany również w skali globalnej. Część badaczy postuluje, że zjawisko to jest związane ze wzrostem dostępności wysokiej jakości diagnostyki obrazowej (przede wszystkim USG). Powoduje to wzrost wykrywalności zmian ogniskowych tarczycy o średnicy poniżej 15 mm - palpacyjnie niewyczuwalnych. W połączeniu z dostępnością biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej skutkuje to wzrostem wykrywalności RBT o niskim stopniu zaawansowania. Zatem, coraz częściej wykrywane są nieme klinicznie RBT, co zdaniem części epidemiologów może prowadzić to do przeceniania wartości terapii i do nieadekwatnego leczenia. Powszechna dostępność badań diagnostycznych o mniejszej specyficzności i dodatniej wartości predykcyjnej może prowadzić do zbyt agresywnego leczenia, narażając pacjentów na nieuzasadnione ryzyko powikłań terapii, zwłaszcza gdy weźmie się pod uwagę, że w badaniach autopsyjnych stwierdzono obecność zmian ogniskowych odpowiadających rakowi brodawkowatemu średnio w 10% przebadanej populacji, pacjentów zmarłych z innych przyczyn. Biorąc powyższe pod uwagę istnieje kliniczna potrzeba zdefiniowania profilu molekularnego sprzyjającego rozwojowi inwazyjnego, gorzej rokującego raka brodawkowatego tarczycy. Ze względu na powyższe, podjęta przez doktorantkę tematyka jest w pełni uzasadniona, a wyniki jej analizy mogą pomóc w zdefiniowaniu optymalnego postępowania u pacjentów z RBT

Czynniki rokownicze przyczyniające się do niekorzystnego przebiegu RBT są nadal słabo poznane. Ich poszukiwania obejmują również molekularne czynniki predykcyjne o typie germinalnym. Zakłada się, że ich znajomość pozwoliłaby na oszacowanie rokowania pacjenta przed leczeniem operacyjnym, a być może pozwoliłaby na zakwalifikowanie chorego jedynie do aktywnej obserwacji jako postępowania leczniczego. Dane literaturowe donoszą o kilkunastu molekularnych czynnikach predykcyjnych o charakterze germinalnym m.in. o polimorfizmie rs966423 w genie *DIRC3* (ang. *Disrupted In Renal Carcinoma 3*), któremu przypisuje się prognostyczne znaczenie u chorych z RBT oraz związek z gorszym rokowaniem oraz zwiększonym ryzykiem zgonu. Celem rozprawy doktorskiej była ocena znaczenia prognostycznego polimorfizmu rs966423 genu *DIRC3* u chorych z RBT.

Przedstawiona do recenzji pracy doktorska stanowi spójny tematycznie cykl dwóch publikacji dotyczących genetyki raka tarczycy. W niniejszej rozprawie doktorskiej - oprócz publikacji przeglądowej przedstawiającej aktualny stan wiedzy na ten temat – Doktorantka zawarła także wyniki badań nad znaczeniem prognostycznym polimorfizmu rs966423 genu *DIRC3* u chorych z RBT. Rozprawa doktorska liczy 69 stron i obejmuje: wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską, zestawienie dorobku Doktorantki, wstęp, omówienie publikacji składających się na rozprawę doktorską, kserokopie dwóch publikacji stanowiących rozprawę doktorską, streszczenie w języku polskim i w języku angielskim, spis piśmiennictwa oraz informacje o charakterze udziału i procentowym wkładzie współautorów w publikacjach. Tytuł pracy doktorskiej odpowiada tematyce analizowanych publikacji. W skład rozprawy przedstawionej do recenzji wchodzą dwie publikacje – jedna z tych prac jest pracą oryginalną, opublikowaną w 2019 r. w czasopismach ze współczynnikiem oddziaływania (ang. impact factor, IF): IF=6,162; (140 punktów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego - MNiSW) a druga jest pracą poglądową - IF 3,31 (100 punktów MNiSW). Łączna wartość IF publikacji wchodzących w skład niniejszej rozprawy wynosi 9,492 (240 punktów MNiSW). Prace wchodzące w skład cyklu są opracowaniami zbiorowymi, w których Doktorantka jest pierwszym autorem. Wkład Autorki niniejszej rozprawy w publikacjach został określony jako 66% i 70%, co znalazło potwierdzenie w oświadczeniach współautorów, które zostały zawarte na końcu rozprawy. W odniesieniu do pracy poglądowej, Doktorantka dokonała wyboru tematu i koncepcji publikacji, przeglądu piśmiennictwa oraz odegrała główną rolę w opracowaniu manuskryptu. Doktorantka miała wiodącą rolę w zaplanowaniu prac

doświadczalnych będących przedmiotem tych publikacji, w opracowaniu i analizie wyników uzyskanych w badaniach oraz przygotowaniu manuskryptów do publikacji. Badanie obejmowało 1466 chorych na zróżnicowanego raka tarczycy i 309 zdrowych osób pochodzących z jednego ośrodka. Źródłem danych demograficznych i histoklinicznych była dokumentacja medyczna. Po uprzedniej izolacji DNA z leukocytów krwi obwodowej oraz z bloczków parafinowych wykonano analizę genetyczną w oparciu o reakcję qPCR (ang. *quantitative Polimerase Chain Reaction*) oraz sekwencjonowanie Sangera.

W toku przeprowadzonych badań nie wykazano statystycznie istotnej zależności pomiędzy występowaniem wariantów (CC, CT i TT) polimorfizmu rs966424, a czynnikami histoklinicznymi, odpowiedzią na leczenie, wznową oraz śmiertelnością, nie wykazano także znaczącej różnicy w występowaniu poszczególnych wariantów polimorficznych w genie *DIRC3* między grupą badaną, a grupą kontrolną. Uzyskane wyniki badań wskazują na brak związku pomiędzy obecnością wariantu TT, a ryzykiem wystąpienia DTC, wyższym stopniem jego zaawansowania i gorszym przebiegiem klinicznym. Metodyka i wyniki zawarte w tych publikacjach zostały już ocenione przez recenzentów czasopism, w których ukazały się, i merytorycznie nie budzą żadnych zastrzeżeń. Autorka rozprawy opisała tematykę, cel pracy, materiał i metody, wyniki i wnioski wynikające z pracy oryginalnej, zawartej w cyklu publikacji. W streszczeniu (w języku polskim i angielskim) Doktorantka zawarła podsumowanie zagadnień omawianych w rozprawie oraz wnioski z przeprowadzonych badań. Są one poprawnie sformułowane i w pełni uzasadnione. Rozprawa doktorska zawiera piśmiennictwo obejmujące 22 pozycje literatury wymienione według kolejności cytowania w tekście rozprawy. Bibliografia zawiera publikacje bardzo aktualne, jedynie praca epidemiologiczna pochodzi z XX wieku. Należy zaznaczyć, że większość pozycji piśmiennictwa stanowią publikacje z ostatnich 5 lat (2015-2020). Literatura naukowa cytowana w niniejszym opracowaniu jest odpowiednio dobrana i właściwie wykorzystana w tekście rozprawy. Dodatkowo piśmiennictwo zawarte jest w każdej z opublikowanych prac. Praca jest napisana starannie, choć autorka nie ustrzegła się drobnych błędów stylistycznych i interpunkcyjnych. Z obowiązku recenzenta należy wymienić stosunkowo drobne niedociągnięcia w spisie publikacji - cytowanie prac 5, 7, 8 i 17 bez podania autorów. Uwagi te jednak nie zmniejszają wartości merytorycznej recenzowanej rozprawy.

W podsumowaniu stwierdzam, że praca dowodzi umiejętności stawiania problemów badawczych, organizacji warsztatu badawczego, przedstawienia wyników badań i ich

rzetelnej, krytycznej interpretacji. Rozprawa doktorska mgr Kingi Hińczy charakteryzuje się trafnością wyboru tematu. Mimo negatywnego wyniku badania (brak związku występowania wariantu TT polimorfizmu rs966423 w genie *DIRC3*, a wyższym zaawansowaniem i gorszym przebiegiem klinicznym wśród chorych z ZRT w polskiej populacji) praca jest cennym uzupełnieniem dostępnego piśmiennictwa naukowego ima dużą wartość poznawczą.

Stwierdzam, że przedłożona do recenzji rozprawa doktorska autorstwa mgr Kingi Hińczy spełnia wszystkie ustawowe wymogi i kryteria, jakim powinna odpowiadać praca na stopień doktora nauk medycznych. Zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie mgr Kingi Hińczy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

20200720

Prof. dr hab. n. med.
MACIEK DEDECIUS
Specjalista chirurgii
ogólnej i onkologicznej
Specjalista endokrynolog
Nr 1056424