

Wdr 10.06.23  
M. Podhorska-Okołów  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE  
zastępca przewodniczącego  
prof. dr hab. Marzena Podhorska-Okołów

Uniwersytet Medyczny  
we Wrocławiu



RPW/11374/2023 N  
Data:2023-07-06

Prof. dr hab. n. med. Bogdan Marek

Katedra Patofizjologii i Endokrynologii

Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

41-808 Zabrze, ul. Jordana 19

Zabrze, 27.06.2023 r.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpl. dnia	07-07-2023
L. dz. RN-BM/	A212

## Ocena

### rozprawy doktorskiej Lek. Małgorzaty Anny Rolla

#### pt. **Związek powikłań metabolicznych w akromegalii z ekspresją H19RNA**

Rozprawa doktorska przedłożona przez Lek. Małgorzatę Annę Rolla pochodzi z Katedry i Kliniki Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, placówki znanej i cenionej nie tylko z powodu wysokiego profesjonalizmu w zakresie leczenia chorób gruczołów dokrewnych, ale również z powodu prowadzenia szeroko zakrojonych, wielokierunkowych badań dotyczących różnych aspektów endokrynologii.

Akromegalia to choroba znana od wieków, dość rzadka, najczęściej związana z obecnością gruczolaka przysadki wydzielającego hormon wzrostu. Pacjenci prezentują na ogół typowe objawy kliniczne, są narażeni na rozwój wielu powikłań, między innymi sercowo-naczyniowych, metabolicznych, onkologicznych oraz współistniejących zaburzeń endokrynologicznych. Podkreśla się, że aktywna diagnostyka i monitorowanie powikłań akromegalii są istotnymi elementami opieki nad tą grupą chorych. Wydaje się, że wszystko na temat akromegalii już powiedziano i napisano. Nauka jest jednak fascynująca, ciągle przynosi coś nowego. Otóż nowopoznanym markerem nowotworzenia jest długołańcuchowy niekodujący H19 RNA (long noncoding H19 RNA – lnc H19 RNA, H19 RNA). Jego potencjalne zastosowanie opisywano w diagnostyce oraz ocenie zaawansowania i ryzyka progresji wielu nowotworów złośliwych. Zmienna ekspresja H19 RNA może być również konsekwencją różnych zaburzeń metabolicznych, osteoporozy czy chorób mięśnia sercowego. Jak dotąd nie przeprowadzono badań oceniających związek ekspresji H19 RNA z występowaniem akromegalii oraz towarzyszących tej chorobie powikłań. Autorka podejmuje

więc temat nowy, ciekawy, będący pewnym wyzwaniem, głównie z uwagi na niedostatek piśmiennictwa dotyczącego tej tematyki.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa opiera się na 3 pracach (2 oryginalne i 1 przeglądowa) opublikowanych w latach 2021 – 2023.

Do cyklu prac stanowiących rozprawę doktorską Autorka zaproponowała następujące pozycje:

1. Rolla Małgorzata, Jawiarczyk-Przybyłowska Aleksandra, Kolačkov Katarzyna, Bolanowski Marek: H19 in endocrine system tumours, *Anticancer Research*, 2021, vol. 41, nr 2, s.557-565. DOI:10.21873/anticancerres.14808, IF: 2,435, Pkt. MNiSW: 70
2. Rolla Małgorzata, Jawiarczyk-Przybyłowska Aleksandra, Halupczok-Żyła Jowita, Kałużny Marcin, Konopka Bogumil M., Błoniecka Izabela, Zieliński Grzegorz, Bolanowski Marek: Complications and comorbidities of acromegaly - retrospective study in Polish Center, *Frontiers in Endocrinology*, 2021, vol. 12, art.642131[10 s.]. DOI: 0.3389/fendo.2021.642131 IF: 6,055 Pkt. MNiSW: 100
3. Rolla Małgorzata, Jawiarczyk-Przybyłowska Aleksandra, Kolačkov Katarzyna, Zembska Agnieszka, Bolanowski Marek: Is H19 RNA a useful marker of acromegaly and its complications? A preliminary study, *Biomedicines*, 2023, vol. 11, nr 4, art.1211 [10 s.]. DOI:10.3390/biomedicines11041211 IF: 4,757, Pkt. MNiSW: 100

We wszystkich pracach Doktorantka jest pierwszym autorem, łączny IF jest wysoki, wynosi 13,247 a punktacja MNiSW: 270. Prace są tematycznie spójne.

Z uwagi na obecność dość licznych współautorów, wszyscy oni złożyli stosowne oświadczenia dotyczące ich udziału w powstaniu w/w publikacji. Dość często współautorzy określają swój udział w powstawaniu pracy w postaci odsetkowej, tutaj tego nie znalazłem.

Autorka dołączyła również zgody Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu (KB-652/2020; KB-36/2020) na przeprowadzenie badań.

**Jako Recenzent nie mam krytycznych uwag co do tych prac, ich wartość została zresztą zweryfikowana przez recenzentów powołanych przez zespoły redakcyjne czasopism, w których się ukazały.**

Dla porządku dodam, że Rozprawa zawiera klasyczne części (rozdziały) stosowane w tego typu opracowaniach. Rozpoczyna ją strona tytułowa. Po niej następują bardzo miłe i piękne w treści podziękowania dla Promotora – prof. dr hab. n. med. Marka Bolanowskiego, dla współpracownicy oraz dla członków rodziny. Spis treści jest krótki i czytelny. W części ośrodków przyjmuje się, że rozprawa nie będąca monografią, a opierająca się na opublikowanych już pracach jest na tyle syntetyczna, że spis treści można by pominąć, ja

jednak jestem tradycjonalistą. Wykaz publikacji składających się na rozprawę jest przejrzysty i zawiera dane z punktacją IF i MNiSW oraz numeracją DOI. Rozdziały „Streszczenie” i jego odpowiednik w języku angielskim „Summary” obejmują po 2 strony i są odpowiednio zwarte. Przed określeniem założeń i celu pracy Autorka moim zdaniem bardzo słusznie dokonuje krótkiego wprowadzenia, w którym definiuje akromegalię, chorobę dość rzadką, opisuje jej objawy i powikłania oraz następstwa. Autorka słusznie zauważa, że nadal poszukujemy nowych narzędzi diagnostycznych oraz monitorujących przebieg choroby. Krótko wprowadza czytelnika w świat biologii molekularnej, w szczególności w znaczenie długołańcuchowych RNA. To bardzo ułatwia późniejszą ocenę i interpretację Jej dokonań.

Doktorantka zwraca uwagę na fakt, że badania oceniające poziom ekspresji H19RNA w nowotworach układu endokrynnego oraz w gruczolakach przysadki są nieliczne, publikowane dotąd wyniki rozbieżne, natomiast publikacji oceniających związek ekspresji H19RNA z akromegalią i jej powikłaniami po prostu brak.

Założenia i cele swoich badań dr Rolla przedstawia bardzo klarownie:

1. Przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat znaczenia H19 RNA jako potencjalnego biomarkera w nowotworach układu dokrewnego.
2. Charakterystyka powikłań akromegalii oraz metod stosowanych w ich diagnostyce.
3. Ocena przydatności zastosowania analizy ekspresji H19 RNA we krwi pełnej obwodowej w diagnostyce akromegalii.
4. Ocena korelacji między ekspresją H19 RNA a wielkością i ekspansją gruczolaków somatotropowych.
5. Analiza związku między poziomem ekspresji H19 RNA a występowaniem powikłań akromegalii.

W kolejnej części rozprawy Doktorantka opisuje skrótowo materiał i metody wykorzystane we wszystkich 3 publikacjach stanowiących trzon rozprawy.

W omówieniu wyników artykułu pierwszego (przeglądowego) Autorka zwraca uwagę, że dotychczas badania nad rolą H19RNA były prowadzone głównie na liniach komórkowych lub na modelach zwierzęcych. Dotychczasowe, bardzo rzadkie prace określają H19 jako potencjalny marker diagnostyczny, m.in. w gruczolakach przysadki, ale również w rakach tarczycy, guzach nadnerczy czy też w guzach neuroendokrynnych. Ni dziwię się, że ten nowatorski temat zainteresował redakcję Anticancer Research.

W artykule drugim Doktorantka dokonuje bardzo dokładnej i wnikliwej analizy materiału klinicznego, którym dysponuje. Są to chorzy na akromegalię w imponującej grupie 139 diagnozowani i leczeni w latach 2000-2018. Niewiele ośrodków może pochwalić się tak

dużym, w dodatku dość homogennym materiałem. Ta praca jest nieocenionym źródłem praktycznej wiedzy endokrynologicznej, tak cenionej przez klinicystów. Ona również znalazła uznanie w cenionym przez endokrynologów czasopiśmie jakim jest *Frontiers in Endocrinology*.

Wreszcie trzecia praca, która ukazała się w *Biomedicines* próbuje powiązać H19RNA z występowaniem, objawami oraz powikłaniami akromegalii. Autorka nie stwierdziła istotnej statystycznie różnicy w poziomie ekspresji H19 RNA pomiędzy grupą kobiet i mężczyzn. W grupie badanej zaobserwowano dodatnią korelację pomiędzy wiekiem chorych a poziomem ekspresji H19 RNA. Nie stwierdzono istotnej różnicy w poziomie ekspresji H19 RNA pomiędzy grupą chorych na akromegalię a grupą kontrolną. Nie udowodniono też, by poziom ekspresji H19 RNA zależał od aktywności choroby, wyników badań hormonalnych czy biochemicznych. Nie stwierdzono również związku pomiędzy poziomem ekspresji H19 RNA a wielkością guza przysadki ani jego ekspansją pozasiodłową. Nie wykazano, by ekspresja H19 RNA zależała od zastosowania leczenia chirurgicznego, farmakologicznego czy radioterapii ani od skuteczności powyższych terapii.

Najczęstszymi powikłaniami obserwowanymi w grupie chorych z akromegalią były wole, dyslipidemia i nadciśnienie tętnicze. Pacjenci z akromegalią istotnie częściej chorowali na nadciśnienie tętnicze, wole i kamicy żółciową. Ponadto stwierdzono, że obecność akromegalii jest niezależnym od wieku czynnikiem predysponującym do występowania dyslipidemii i wola. Chorych z kamicy żółciową cechowała wyższa ekspresja H19 RNA. Nie stwierdzono, by jej poziom był powiązany z innymi powikłaniami akromegalii.

Wnioski w liczbie trzech są odpowiedzią na założone cele i wydają się mieć spore znaczenie praktyczne. Są wyważone i ostrożne.

1. Ocena ekspresji H19 RNA to nowatorska metoda, która może znaleźć zastosowanie w diagnostyce i monitorowaniu nowotworów złośliwych. Jak dotąd prace dotyczące zastosowanie H19 RNA w guzach układu endokrynnego nie są liczne, dotyczą głównie modeli komórkowych lub badań na zwierzętach, dostarczają niejednoznacznych wyników.
2. U większości pacjentów z akromegalią rozwijają się powikłania z kręgu chorób metabolicznych, układu krążenia i endokrynologicznych. Chorzy na akromegalię powinni być objęci wielospecjalistyczną opieką celem aktywnego wykrywania, leczenia i monitorowania współistniejących schorzeń.

3. Dotychczasowo uzyskane wyniki we wstępnej analizie ekspresji H19 RNA we krwi pełnej obwodowej pacjentów z akromegalią nie wskazują, by była to metoda przydatna w diagnostyce i monitorowaniu tej grupy chorych. Ciekawym i po raz pierwszy opisanym odkryciem było uzyskanie znamienne wyższego poziomu ekspresji H19 RNA u pacjentów z kamicią żółciową. Nie stwierdzono zależności pomiędzy poziomem ekspresji H19 RNA a obecnością innych powikłań typowych dla akromegalii.

Piśmiennictwo w liczbie 40, anglojęzyczne, uwzględnia również polskie doniesienia.

Kolejną częścią Rozprawy są załączone kopie 3 prac opublikowanych w recenzowanych czasopismach medycznych, kopie opinii Komisji Bioetycznej, oświadczenia współautorów tych prac dotyczące ich udziału w realizacji publikacji oraz wykaz dotychczasowych publikacji Doktorantki.

Przechodząc do zbiorczej oceny rozprawy doktorskiej przedłożonej przez Lek. Małgorzatę Annę Rolla stwierdzić trzeba, że dysertacja zawierająca zestawienie publikacji pod wspólnym tytułem „**Związek powikłań metabolicznych w akromegalii z ekspresją H19RNA**” jest nowatorska i ambitna. Oceniana rozprawa wskazuje na bardzo dobrą ogólną wiedzę Doktorantki w zakresie endokrynologii i chorób wewnętrznych, a także dowodzi umiejętności prowadzenia przez Nią prac badawczych. Metodyka postępowania badawczego jest dobrana właściwie oraz precyzyjnie opisana. Wywody i przemyślenia Doktorantki prezentowane w przedłożonych publikacjach są ułożone logicznie i konsekwentnie przyczyniają się do realizacji założeń i celów projektów badawczych. Autorkę cechuje dbałość o zawartość merytoryczną publikacji. Wyniki badań Doktorantka opublikowała w szanowanych czasopismach medycznych. Publikacje zawarte w dysertacji mają walory wartościowych, zarówno oryginalnych jak i przeglądowych prac klinicznych. Doktorantka wpisała się w aktualne trendy badawcze. Jej zasługą jest więc dokonanie badań rozszerzających nasz pogląd na ewentualne znaczenia H19RNA w diagnostyce i monitorowaniu akromegalii.

Oceniana rozprawa nosi cechy samodzielnego dorobku naukowo-badawczego jej Autorki.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy 1-4 z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668).

Zgłaszam przeto do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, wniosek o dopuszczenie Lek. Małgorzaty Anny Rolla do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z uwagi na nowatorski charakter pracy, jej pracowalność, publikacje w znaczących czasopismach zgłaszam wniosek o wyróżnienie pracy.

27.06. 2023

Prof. dr hab. n. med. Bogdan Marek  
Specjalista chorób wewnętrznych  
ENDOKRYNOLOG  
5364307

