



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

KATEDRA I KLINIKA ENDOKRYNOLOGII, PRZEMIANY MATERII
I CHORÓB WEWNĘTRZNYCH
Kierownik Katedry i Kliniki – Prof. dr hab. n. med. Marek Ruchała

ul. Przybyszewskiego 49
tel.(61) 869 13 30

60-355 Poznań

fax (61) 869 16 82
endosk2@umed.poznan.pl

Dr hab. n. med. Nadia Sawicka-Gutaj, prof. UM
Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii
i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
e-mail nsawicka@ump.edu.pl
tel. +48 607 093 970

Uniwersytet Medyczny
we Wrocławiu



RPW/15579/2023 P
Data:2023-09-07

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
BIURO RADY DISCYPLINY
NAUKI MEDYCZNE

wpł.
dnia 07-09-2023

L. dz. RN-BM/ 1554/2023

WOW 12.09.2023
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DISCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
zastępca przewodniczącego
m. Podnorska-Ołofa
prof. dr hab. Małgorzata Podnorska-Ołofa

Poznań, 30.08.2023

RECENZJA ROZPRAWY NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH I NAUK
O ZDROWIU W DISCYPLINIE NAUKI MEDYCZNE
LEK. MAŁGORZATY ANNY ROLLI

„Związek powikłań metabolicznych w akromegalii z ekspresją H19 RNA”

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska została przygotowana pod opieką promotora Pana Prof. dr hab. n. med. Marka Bolanowskiego z Katedry i Kliniki Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Rozprawa doktorska składa się z cyklu trzech spójnych tematycznie publikacji. Dwa artykuły oryginalne i jedna praca pogładowa zostały opublikowane w języku angielskim w czasopismach z listy JCR o wysokich współczynnikach oddziaływania.

Cykl składa się z
- pracy poglądowej

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

- prac oryginalnych

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:10.3389/fendo.2021.642131

IF: 6,055

Pkt. MNiSW: 100

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

Doktorantka jest pierwszą autorką wszystkich publikacji. Zgodnie z deklaracją autorów wkład Doktorantki w Publikację 1 polegał na współtworzeniu koncepcji pracy, przeglądzie literatury i napisaniu draftu. W Publikacjach nr 2 oraz 3 Doktorantka projektowała badanie, zbierała dane i tworzyła bazę danych, przeprowadziła interpretację wyników, napisała manuskrypt. Układ rozprawy doktorskiej jest typowy dla typu prac doktorskich składających się z monotematycznego cyklu artykułów recenzowanych i opublikowanych w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym. Całość składa się z 74 stron maszynopisu. Praca zawiera: 1. Stronę tytułową 2. Podziękowania 3. Spis treści

4. Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską 5. Streszczenie w języku polskim 6. Streszczenie w języku angielskim 7. Wprowadzenie 8. Cele rozprawy doktorskiej 9. Materiał i Metody 10. Omówienie wyników 11. Wnioski 12. Bibliografię 13. Kopie opublikowanych prac 14. Załączniki (zgody Komisji Bioetycznej, oświadczenia współautorów, dorobek naukowy Doktorantki)

Streszczenie w języku polskim napisane jest przejrzyście, jednakże angielskie tłumaczenie zawiera błędy gramatyczne.

We wprowadzeniu Doktorantka wyjaśnia patogenezę i obraz kliniczny akromegalii. Następnie wyjaśnia pojęcie długołańcuchowych niekodujących kwasów nukleinowych ze szczególnym uwzględnieniem H19 RNA. Omówione zostały wyniki badań analizujących poziom ekspresji H19 RNA w wielu nowotworach złośliwych, przy czym podkreślono, że dane dotyczące ekspresji H19 RNA w guzach przysadki są ograniczone. Z obowiązku recenzenta należy zauważyć, że brak tutaj precyzji w rozróżnieniu, czy badana była ekspresja tkankowa, czy we krwi. **Nowatorski charakter rozprawy doktorskiej uzasadnia fakt, że dotychczas nie opublikowano badań oceniających związek pomiędzy ekspresją H19 RNA z występowaniem akromegalii i towarzyszących jej powikłań.**

Cele pracy są jasno sformułowane i konsekwentnie zrealizowane. Cykl rozpoczyna się przeglądem literatury na temat znaczenia H19 RNA jako potencjalnego biomarkera w nowotworach układu dokrewnego. **Można wyróżnić dwa kierunki badań: część kliniczną dotyczącą charakterystyki powikłań akromegalii oraz część molekularną oceniającą ekspresję H19 RNA we krwi pacjentów z próbą przełożenia otrzymanych wyników na charakter guzów przysadki i występowanie powikłań u pacjentów z akromegalią.**

Pierwsza praca z cyklu prezentuje wyniki przeglądu artykułów opublikowanych do listopada 2020 roku w bazie PubMed. Analizowano ekspresję H19 w guzach przysadki, rakach tarczycy, guzach nadnerczy i guzach neuroendokrynych. Na uznanie zasługuje próba wyjaśnienia potencjalnych przyczyn rozbieżności wyników. Wartość naukowo-poznawczą pracy podniosłoby sprecyzowanie słów kluczowych/zastosowanie metodologii przeglądu systematycznego. Wobec rozbieżnych wyników cytowanych badań zamieszczenie tabeli podsumowującej wyniki w poszczególnych nowotworach znacznie ułatwiłoby czytelnikowi zrozumienie tematu. Czy Doktorantka mogłaby przedstawić, jakie

artykuły – istotne w temacie- opublikowano w ostatnich trzech latach (po 11.2020 r.)?

W drugiej pracy Autorzy podjęli bardzo istotny problem oceny powikłań towarzyszących akromegalii oraz narzędzi stosowanych w ich diagnostyce i monitorowaniu. W tym celu przeprowadzono retrospektywną analizę dokumentacji medycznej 179 pacjentów hospitalizowanych w Klinice Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami we Wrocławiu w latach 1976-2018. Szczegółowo przedstawiono wyniki, jednoznacznie przemawiające za tym, że pacjent chorujący na akromegalię obciążony jest współistniejącymi schorzeniami. Prosiłabym Doktorantkę o przybliżenie zastosowanych definicji w analizie powikłań endokrynologicznych: wola (czy odrębnej analizie poddano wole guzkowe?) oraz hipogonadyzmu hipogonadotropowego u mężczyzn (biorąc pod uwagę wpływ GH na SHBG). Ponadto w artykule przyjęto kryterium dla makrogruczolaków jako wymiar >10 mm (a nie ≥ 10 mm)- proszę o komentarz.

Trzecia praca to oryginalne badanie oceniające ekspresję H19 we krwi obwodowej pacjentów z akromegalią i w grupie kontrolnej. Wstępne wyniki nie wykazały, aby H19 był potencjalnym biomarkerem w guzach somatotropowych. We *Wprowadzeniu* szeroko omówiono wyniki badań oceniających ekspresję tkankową H19- prosiłabym Doktorantkę o przybliżenie przesłanek uzasadniających decyzję o ocenie H19 we krwi obwodowej.

Wnioski ujęto w trzech podpunktach- po jednym dla każdej publikacji. Są one jasno sformułowane i pozostają w bezpośrednim związku z celami prac oraz otrzymanymi wynikami.

Po wnioskach zamieszczono piśmiennictwo, w którym wymieniono 40 pozycji. Następnie znajdujemy kopie publikacji, opinie Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu dotyczące zgody na realizację podjętych działań naukowych. Rozprawę zamykają oświadczenia pozostałych współautorów o wkładzie w poszczególne artykuły oraz dorobek naukowy Doktorantki poświadczony przez Bibliotekę Główną UM we Wrocławiu.

Uwagi redakcyjne:

Praca napisana jest poprawną polszczyzną i występują nieliczne błędy edytorskie:

Str 15

„niedoczynność przysadki, ..., panhipopituitarizm” nie jest jasna intencja Doktorantki w odrębnym wymienianiu tych terminów - wyjaśnienie jest podane w

artykule oryginalnym, ale powinno być to również opisane w podrozdziale *Material i metody*

Przy korelacjach wielkości guza z IGF-1 i GH nie podano współczynnika r.

W podsumowaniu stwierdzam, że przedłożona do oceny rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668) i wnoszę o dopuszczenie lek. Małgorzaty Rolli do dalszych etapów obrony pracy doktorskiej przed Wysoką Radą Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Jednocześnie ze względu na wysoką wartość merytoryczną rozprawy doktorskiej wnoszę o jej wyróżnienie.

Dr hab. n. med. Nadia Sawicka-Gutaj, prof. UM

*z wyrazami szacunku,
Nadia Sawicka-Gutaj*

Prof. UM dr hab. n. med. **Nadia Sawicka-Gutaj**
specjalista chorób wewnętrznych
i endokrynologii, androlog kliniczny
2601361