

**Prof. dr hab. n. med. Przemysław Witek**

**Specjalista chorób wewnętrznych, endokrynologii i diabetologii**

**Kierownik Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii**

**Wydział Lekarski; Warszawski Uniwersytet Medyczny**

**Mazowiecki Szpital Bródnowski; ul. L. Kondratowicza 8; 03-242 Warszawa**



## **RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ**

**lek. Małgorzaty Anny Rolli**

**Po zapoznaniu się z rozprawą na stopień doktora nauk medycznych**

**lek. Małgorzaty Anny Roli pt.:**

***„Związek powikłań metabolicznych w akromegalii z ekspresją H19 RNA”***

**poniżej przedstawiam swoją opinię.**

A handwritten signature in blue ink, consisting of a stylized, cursive script.

## **Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych**

**lek. Małgorzaty Anny Rolli**

**pt: „Związek powikłań metabolicznych w akromegalii z ekspresją H19 RNA”**

### **I.UWAGI OGÓLNE**

W związku z powołaniem mnie przez Radę Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu na recenzenta rozprawy doktorskiej Pani lek. Małgorzaty Anny Rolli poniżej przedstawiam swoją opinię.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lek. Małgorzaty Anny Rolli pt.: „Związek powikłań metabolicznych w akromegalii z ekspresją H19 RNA” powstała pod kierunkiem naukowym prof. dr. hab. n. med. Marka Bolanowskiego w Katedrze i Klinice Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, której Kierownikiem jest Promotor niniejszej rozprawy.

Akromegalia to choroba rzadka związana w większości przypadków z obecnością gruczolaka przysadki wydzielającego hormon wzrostu. Stymuluje on produkcję w wątrobie czynnika wzrostowego IGF-1, który wraz z GH odpowiada za typowe objawy kliniczne choroby, a także za rozwój wielu powikłań, między innymi powikłań sercowo-naczyniowych, metabolicznych i endokrynologicznych. Dlatego też sprawna diagnostyka i monitorowanie powikłań tej rzadkiej, ale wyniszczającej choroby są jak najbardziej wskazane i mogą przełożyć się na poprawę rokowania pacjentów z akromegalią. Wydaje się, iż szczególnie korzystne byłoby zidentyfikowanie markera potwierdzającego obecność aktywnego procesu akromegalii, jego nasilenia, ocenę doszczętności operacji przezklinowej czy wczesne rozpoznanie wznowy po uprzednim, skutecznym leczeniu operacyjnym.

Oceniany w niniejszej rozprawie długołańcuchowy niekodujący H19 RNA (long noncoding H19 RNA – lnc H19 RNA, H19 RNA) jest stosunkowo nowym markerem nowotworzenia, którego zastosowanie opisywano już w diagnostyce, ocenie zaawansowania i ryzyka progresji nowotworów złośliwych. Z kolei zmienność ekspresji H19 RNA może być związana z występowaniem zaburzeń metabolicznych, osteoporozy czy chorobami sercowo-naczyniowymi. Jednakże dotychczas nie przeprowadzono badań oceniających związku ekspresji H19 RNA z stopniem aktywności akromegalii czy rodzajem i nasileniem jej powikłań. Z tego powodu podjęty przez lek. Małgorzatę Annę Rollę temat pracy naukowej dotyczący oceny ekspresji H19 RNA i jego związków z powikłaniami akromegalii jest bardzo interesujący, ma oryginalny charakter i zasługuje na uznanie.



## II. OCENA FORMALANA PRACY

Rozprawa liczy ogółem 74 strony tekstu i ma charakter typowy dla rozpraw doktorskich opartych na opublikowanych pełnotekstowych pracach naukowych. Obejmuje zatem: wykaz artykułów wraz z punktacją, streszczenie w języku polskim i angielskim, właściwą część rozprawy z omówieniem wyników poszczególnych publikacji i wniosków z nich wynikających, same publikacje, spis piśmiennictwa oraz załączniki.

**Streszczenie** tak w języku polskim jak angielskim ma prawidłowy układ i pozwala na zwięzłe zapoznanie się z tematem i wynikami badań. **Wprowadzenie** obejmuje 3 strony tekstu, które syntetycznie opisują powikłania akromegalii a także historię odkrycia i znaczenie H19 RNA co prawidłowo wprowadza do omawianych w dalszej części rozprawy zagadnień. **Cele** pracy zostały sformułowane w sposób precyzyjny; Doktorantka wyznaczyła cel główny i 5 celów szczegółowych. W dalszej części rozprawy, oddzielnie dla każdej z 3 publikacji Doktorantka scharakteryzowała badaną populację i opisała metody badawcze. Uczyniła to językiem konkretnym i nie budzącym wątpliwości. **Wnioski** w liczbie 3 odpowiadają celom rozprawy. Końcową częścią pracy jest trafnie dobrane, specjalistyczne **piśmiennictwo** obejmujące 40 pozycji, z których większość stanowią artykuły opublikowane po 2015 roku. Niezależnie od tego w każdej z 3 publikacji przywołano bardzo bogate piśmiennictwo w liczbie 101 pozycji dla publikacji 1, 49 pozycji dla publikacji 2 oraz 62 pozycji dla publikacji 3.

Rozprawa doktorska w zakresie polskojęzycznej części opisowej jest prawidłowo napisana pod względem językowym: język pracy jest poprawny i precyzyjny, argumentacja jest przejrzysta, a strona edytorska jest staranna. To samo odnosi się do wszystkich 3 publikacji stanowiących trzon recenzowanej rozprawy, które oczywiście podlegały już wcześniej niezależnym recenzjom. Z punktu widzenia formalnego rozprawa doktorska lek. Małgorzaty Anny Rolli nie budzi wątpliwości.

## OCENA MERYTORYCZNA PRACY

Jak już wspomniano **streszczenie** recenzowanej pracy obejmuje 3 strony tekstu, jest czytelne, przejrzyste. W dalszej części pracy Doktorantka formułuje **cele** przeprowadzonych badań.

Za cel główny Doktorantka uznała:

1. Scharakteryzowanie powikłań akromegalii oraz ocenę związku pomiędzy poziomem ekspresji długołańcuchowego niekodującego H19 RNA a występowaniem akromegalii i jej powikłań.



Za cele szczegółowe z kolei uznano:

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

Wszystkie te cele zostały prawidłowo i wyczerpująco zrealizowane w prezentowanej rozprawie doktorskiej opartej na 3 publikacjach, które ukazały się w punktowanych czasopismach z listy filadelfijskiej o łącznym wskaźniku wpływu 13,247 i punktacji Ministerstwa Edukacji i Nauki wynoszącej 270.

Następnie Doktorantka precyzyjnie charakteryzuje grupę badaną oraz zastosowane metody badawcze. W publikacji pierwszej Doktorantka przeanalizowała i podsumowała piśmiennictwo opisujące nowotwory neuroendokrynne przy wykorzystaniu bazy danych Pub Med. W drugiej publikacji materiał badawczy obejmował grupę 179 pacjentów hospitalizowanych w macierzystym Ośrodku Doktorantki w latach 1976-2018. Praca ta miała charakter retrospektywny. W publikacji trzeciej z kolei grupa badana obejmowała 32 pacjentów z akromegalią oraz grupę kontrolną obejmującą 25 zdrowych osób. Warto nadmienić, iż na realizację tej części pracy Doktorantka uzyskała grant dla młodych naukowców.

W dalszej części rozprawy Doktorantka przedstawia uzyskane **wyniki**, a następnie przeprowadza dyskusję. Ze względu na charakter rozprawy zarówno wyniki jak i ich omówienie są prezentowane w polskojęzycznej części opisowej jak też w każdym z artykułów źródłowych wchodzących w skład recenzowanej rozprawy.

W artykule pierwszym, który ma formę pracy poglądowej Doktorantka dokonała przeglądu dotychczasowych badań nad rolą H19 RNA w nowotworach układu endokrynego głównie na liniach komórkowych oraz modelach zwierzęcych, a także nielicznych prac omawiających funkcję H19 z udziałem ludzi. Dla zasadniczego tematu recenzowanej rozprawy istotne są przede wszystkim te fragmenty, które dotyczą guzów przysadki i przedstawiają H19 jako potencjalny marker diagnostyczny, zwłaszcza w aspekcie



obserwowanej istotnie niższej ekspresji H19 w tkankach gruczolaków przysadki, co było opisywane w części analizowanego piśmiennictwa. Doktorantka opisała i przedyskutowała także doniesienia nt. supresyjnego działania H19 na rozwój gruczolaków przysadki co mogłoby ewentualnie wskazywać na potencjał terapeutyczny omawianego związku, a także znaczenie H19 jako ewentualnego markera różnicującego inwazyjne gruczolaki somatotropowe z gruczolakami nieinwazyjnymi. W mojej ocenie publikacja nr 1 jest wartościową pracą, podsumowującą najważniejsze piśmiennictwo dotyczące tego niezwykle interesującego zagadnienia.

W artykule drugim, który ma postać oryginalnej pracy opartej na retrospektywnym, bogatym materiale macierzystej Kliniki Doktorantka charakteryzuje pod względem epidemiologicznym i klinicznym grupę chorych z akromegalią i dokładnie analizuje związki pomiędzy aspektami klinicznymi i konkretnymi powikłaniami akromegalii. I tak, najczęstszą grupą powikłań obserwowanych w badanej populacji były powikłania metaboliczne, następnie sercowo-naczyniowe i endokrynologiczne. Hiperlipidemia była najczęściej diagnozowanym powikłaniem, stwierdzanym u 74% chorych. U kobiet najczęstszymi chorobami towarzyszącymi były hiperlipidemia, nadciśnienie tętnicze i wole guzkowe. W dalszej części artykułu Doktorantka opisuje częstość powikłań i komplikacji endokrynologicznych w badanej grupie chorych z akromegalią trafnie zauważając, iż powikłania z zakresu niedoczynności przysadki były związane z liczbą przebytych operacji przezklinowych czy też radioterapii okolicy siodła tureckiego.

Istotnym wnioskiem praktycznym z artykułu drugiego jest obserwacja, że współwystępowanie powikłań ze strony różnych układów i narządów w badanej grupie wskazują na niezbędny udział zespołów wielodyscyplinarnych w opiece nad chorymi na akromegalię, a także, że pacjenci z tą rzadką, ale wyniszczającą chorobą powinni znajdować się pod regularną, precyzyjnie ustaloną i zaplanowaną kontrolą kliniczną.

A artykule trzecim mającym formę pracy oryginalnej Doktorantka nie potwierdziła istotnej statystycznie różnicy w stopniu ekspresji H19 RNA pomiędzy grupą kobiet i mężczyzn wykazując jednocześnie dodatnią korelację pomiędzy wiekiem chorych a poziomem ekspresji H19 RNA. Co istotne, nie stwierdzono istotnej różnicy w poziomie ekspresji H19 RNA pomiędzy grupą chorych na akromegalią a grupą kontrolną. Stanowi to odpowiedź na hipotezę badawczą postawioną przez Doktorantkę w początkowej części pracy. Nie stwierdzono także zależności pomiędzy poziomem ekspresji H19 RNA i aktywnością choroby, czy wynikami badań hormonalnych lub biochemicznych, a także pomiędzy



poziomem ekspresji H19 RNA a wielkością guza przysadki lub jego inwazyjnością. Ciekawym spostrzeżeniem jest fakt, że chorych z kamicą żółciową cechowała wyższa ekspresja H19 RNA, czego nie potwierdzono dla innych powikłań akromegalii.

Na zakończenie swej pracy Doktorantka przedstawiła **3 wnioski** wynikające z przeprowadzonych badań. Wnioski te odpowiadają postawionym celom rozprawy doktorskiej. Istotne z klinicznego punktu widzenia jest stwierdzenie (będące wynikiem opublikowanych przez Doktorantkę prac), że o ile ocena ekspresji H19 RNA może znaleźć zastosowanie w ocenie aktywności i przebiegu klinicznego nowotworów złośliwych to w przypadku akromegalii będącej następstwem rozrostu nowotworowego o charakterze histologicznie łagodnym ocena ekspresji H19 RNA nie wydaje się być przydatna.

W odniesieniu do drugiej części wniosku 3 – a więc znamienne wyższego poziomu ekspresji H19 RNA u pacjentów z akromegalią powikłaną kamicą żółciową – warto byłoby w mojej ocenie rozbudować nieco ewentualne wyjaśnienie tego istotnego statystycznie znaleziska.

#### **IV. WNIOSKI KOŃCOWE**

W podsumowaniu mojej recenzji stwierdzam że Doktorantka lek. Małgorzata Anna Rola potwierdziła umiejętność samodzielnego planowania i prowadzenia badań naukowych, prawidłowo gromadziła dane oraz prawidłowo dobrała i zastosowała metody statystyczne, które pozwoliły na uzyskanie oryginalnych wyników i sformułowanie wniosków, które odpowiadają założonym celom dysertacji. Warto tu podkreślić, że wszystkie badania Doktorantki zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach z Listy Filadelfijskiej, a Doktorantka w swoim dorobku posiada jeszcze inne publikacje z punktacją MEiN oraz IF.

Przedstawiona do mojej oceny rozprawa doktorska lek. Małgorzaty Anny Rolli spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. (Dz. U. 2018 poz. 1668) stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych.

**Zwracam się zatem do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie Pani lek. Małgorzaty Anny Rolli do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

Z wyrazami szacunku-

WARSZAWSKI  
UNIWERSYTET MEDYCZNY  
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,  
Endokrynologii i Diabetologii  
Wydział Lekarski  
ul. Kondratowicza 8, 03-242 Warszawa

KIEROWNIK  
Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych  
Endokrynologii i Diabetologii  
*Przemysław Witek*  
prof. dr hab. n. med. Przemysław Witek

*26/09/2023*