

Gdańsk, 28.08.2019

Prof. dr hab. med. Marzena Wełnicka-Jaśkiewicz
Klinika Onkologii i Radioterapii
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

**Ocena dorobku naukowego, dydaktyczno-organizacyjnego
oraz rozprawy habilitacyjnej
dr med. Michała Jarząba**

Dr Michał Jarząb jest absolwentem Wydziału Lekarskiego Śląskiej Akademii Medycznej (obecnie Śląski Uniwersytet) w Katowicach, którą ukończył w 2001 roku. W trakcie studiów wykazywał już zainteresowanie onkologią udzielając się naukowo w Studenckim Towarzystwie Naukowym, w kole przy Katedrze i Zakładzie Biochemii a następnie w Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych i Hematologii i w kole naukowym przy Instytucie Onkologii w Gliwicach. Po ukończeniu studiów Habilitant podjął pracę w Zakładzie Biologii Nowotworów Centrum Onkologii – Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie w Gliwicach kontynuując swoje zainteresowania tworzącą się wówczas onkologią translacyjną. W 2006 roku, na podstawie rozprawy pt. „Podstawowa i indukowana kwasem retinowym ekspresja symportera sodowo-jodkowego w komórkach raka piersi” uzyskał stopień doktora nauk medycznych. Promotorem pracy był prof. dr hab. med. Zdzisław Krawczyk. W tym samym roku rozpoczął również pracę w Klinice Onkologii Klinicznej i Doświadczalnej na stanowisku asystenta, a od 2011 roku - adiunkta, na którym pracuje do chwili obecnej. Specjalizację w dziedzinie onkologii klinicznej uzyskał w 2011 roku, a w 2013 otworzył specjalizację z radioterapii

nowotworów. Równocześnie, od 2001 roku dr Jarząb był zaangażowany w tworzenie od podstaw Pracowni Diagnostyki Molekularnej i Genomiki Funkcjonalnej. Od 2013 roku jest koordynatorem Centrum Chorób Piersi (*Breast Unit*).

Działalność naukowa

Na dorobek naukowy Dr Jarząba składają się 52 opublikowane prace oryginalne i 7 prac poglądowych oraz 8 rozdziałów w podręcznikach. W dwóch oryginalnych pracach Habilitant jest pierwszym autorem. Dorobek ten uzupełnia 6 pełnotekstowych publikacji pokonferencyjnych opublikowanych w suplementach czasopism medycznych. Większość oryginalnych prac z udziałem Habilitanta ukazała się w anglojęzycznych czasopismach o zasięgu światowym, znajdujących się na tzw. liście filadelfijskiej. Dominująca część prac ukazała się po doktoracie – ich łączny współczynnik oddziaływania (IF, *impact factor*) wynosi 109,41. 35 prac oryginalnych i 7 poglądowych zostało opublikowanych w czasopismach posiadających IF. Do momentu złożenia dossier habilitacyjnego Jego prace były cytowane 993 razy (bez autocytowań), a współczynnik H wynosi 16.

Naukowy dorobek Habilitanta obejmuje kilka podstawowych nurtów badawczych, które przede wszystkim dotyczyły wprowadzania i wykorzystania nowych metod onkologii translacyjnej przy udziale biostatystyki w celu poszukiwania nowych markerów potencjalnie przydatnych w planowaniu terapii onkologicznej. Pierwszy nurt obejmował badania w zakresie transkryptomiki nowotworów, głównie w odniesieniu do brodawkowego raka tarczycy. Badania te były realizowane w ramach grantu KBN pt. „Zastosowanie metod nowoczesnej genomiki funkcjonalnej do rozwiązywania istotnych problemów z zakresu biotechnologii i medycyny”. Badania były prowadzone w nowoutworzonej Pracowni Mikromacierzy DNA, z czasem przemianowanej na Pracownię Diagnostyki Molekularnej i Genomiki Funkcjonalnej. Pierwsza publikacja dotyczyła porównania transkryptomu raka brodawkowego z niezmienioną nowotworowo tarczycą, w badaniach podkreślano rolę sygnału pochodzącego z nacieku limfocytarnego w guzie i identyfikowano jego cechy transkryptomiczne. Kolejne badania prowadzone w tym samym zakresie dotyczyły badań przeprowadzanych na myszach transgenicznym rozwijających raka brodawkowego na tle mutacji *BRAF V600E*. Badanie to było finansowane przez NCN. Kolejne prace dotyczyły

indukowanych promieniowaniem różnic w transkryptomie raków brodawkowatych. Bardzo interesującym projektem realizowanym przy współpracy z Uniwersytetem Mikołaja Kopernika w Bydgoszczy była analiza transkryptomu nowotworowych limfoblastów pochodzących od dzieci chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną w celu oceny ich wrażliwości na cytostatyki. Jednocześnie Habilitant był między innymi również zaangażowany w badania mechanizmów regulacji fenotypu komórki nowotworowej. Ten etap badań zaowocował cyklem 12 publikacji w międzynarodowych czasopismach o łącznym IF = 44.

Drugi nurt zainteresowań naukowych Dr Jarzab zatytułował „Ekspresja genów a fenotyp kliniczny raka piersi”. W głównej mierze badania ogniskowały się wokół możliwości indukowania w komórkach raka piersi ekspresji genu symportera sodowo-jodkowego (*NIS*, *SLC5A5*) za pomocą kwasu retinowego. W efekcie to zagadnienie stało się przedmiotem rozprawy doktorskiej Habilitanta. W kolejnych latach Dr Jarzab dołączył do zespołu implementującego technikę mikromacierzy DNA do analizy transkryptomu raka piersi, co zaowocowało kolejnymi publikacjami dotyczącymi przede wszystkim poszukiwaniami czynników predykcyjnych w terapii raka piersi i przewidywania odpowiedzi na neoadiuwantową chemioterapię. Co ważne, wiele z tych badań było możliwe do przeprowadzenia dzięki przyznanym grantom naukowym i współpracą z innymi ośrodkami badawczymi.

Wykorzystanie wyników badań genomicznych i transkryptomicznych to kontynuacja naukowych zainteresowań Habilitanta. We współpracy z naukowcami Politechniki Śląskiej udało się ustalić hierarchię przydatności markerów transkryptomicznych do diagnostyki molekularnej w odniesieniu do raków tarczycy. Naturalną konsekwencją zachęcających wyników były dalsze badania transkryptomu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci, raka piersi z mutacją *BRCA1/2* i jajnika a następnie poszukiwania molekularnych czynników predykcyjnych w rzadkich nowotworach, takich jak np. gwiaździaki pilocytarne oraz glejaki OUN.

Na szczególne podkreślenie zasługuje cecha dość rzadka ale charakteryzująca prawdziwego naukowca, mianowicie otwartość na naukową współpracę z innymi naukowymi jednostkami i kolegami.

Rozprawa habilitacyjna

Rozprawa habilitacyjna Dr Jarząba pt. „*Chemioterapia przedoperacyjna raka piersi u młodych kobiet*” stanowi monografię opublikowaną w ramach projektu „*Nowe narzędzia diagnostyki molekularnej i obrazowania w indywidualizowanej terapii raka piersi, tarczycy i gruczołu krokowego (Milestone)*”. Wybór tematu rozprawy habilitacyjnej z jednej strony doskonale wpisuje się w szeroki nurt zainteresowań Habilitanta a z drugiej dotyka bardzo aktualnego trendu związanego z rolą przedoperacyjnej chemioterapii u chorych na raka piersi. Obszerna, elegancko wydana praca obejmuje 235 stron z czego 1/3 stanowi wstęp poprzedzony szczegółowym streszczeniem mogącym stanowić gotową publikację. Podobnie zresztą tzw. część przeglądowa jest dogłębnym opracowaniem opisującym historię i miejsce przedoperacyjnej chemioterapii, z której korzystać powinni adepci onkologii.

Celem pracy była szeroka analiza leczonej przedoperacyjnie grupy chorych na raka piersi z uwzględnieniem wielu parametrów, w tym fenotypu guza, odpowiedzi na leczenie, wieku chorych czy oceny czasu do progresji. Co ciekawe, Autor postanowił również ocenić przydatność badania PET/TK do wstępnej i kolejnej oceny zaawansowania choroby, co dotychczas nie było rutynowo stosowane. Chore były rekrutowane do badania przez siedem lat, od 2009 roku. Łącznie, w badaniu udział wzięło 490 kobiet, w ogromnej większości (90%) z rozpoznaniem raka bez szczególnego podtypu (NOS), zaledwie 8% stanowiły chore na raka zrazikowego – tak mały udział w badaniu chorych na raka zrazikowego z jednej strony wpływa na większą homogenność badanej grupy z drugiej strony jednak trochę dziwi. Pomimo, że w tytule rozprawy Autor zaznaczył, że badanie dotyczy chorych młodych, to jednak udział kobiet pomenopauzalnych wynosił 41%.

W omówieniu materiału zabrakło mi informacji na temat jednoznacznych kryteriów jakimi kierowano się kwalifikując chore do przedoperacyjnej chemioterapii jak również stopni zaawansowania klinicznego pacjentek.

Bardzo ciekawą obserwacją jest spostrzeżenie zależności pomiędzy wiekiem leczonych chorych a możliwością uzyskania pCR, odsetek pCR u chorych młodych (<40 r.ż.) w porównaniu do starszych wynosił odpowiednio 30,1% i 21,7% ($p=0,067$). Znamienne częściej obserwowano również wyższą frakcję proliferacyjną i częstsze występowanie raków potrójnie ujemnych wśród młodych chorych. Z kolei, jak wykazał Habilitant, wśród tzw.

czynników klinicznych wpływających na zwiększenie szansy na uzyskanie pCR znajdują się niski stopień zróżnicowania raka, niska ekspresja receptora estrogenowego, postać raka potrójnie ujemnego oraz mniejsza średnica guza.

Za bardzo interesujący uważam aspekt związany z monitorowaniem odpowiedzi metabolicznej i morfologicznej dokonywanej w trakcie przedoperacyjnej chemioterapii. W pierwszym przypadku wykonywano badanie PET/TK, w drugim RM. Jak podaje Autor, u chorych, u których uzyskano lub nie uzyskano pCR mediana regresji standaryzowanego współczynnika wychwytu SUVmax wynosiła odpowiednio 50 i 21% ($p < 0,0001$), natomiast w przypadku badań RM mediana regresji największego wymiaru guza wynosiła u chorych z pCR 41,4% a w przypadku braku pCR – 23,7% ($p < 0,00001$). Wyniki tych badań mogą stanowić wartość dodaną we wczesnej ocenie odpowiedzi na leczenie.

Dodatkowo Habilitant wykonał także analizę transkryptomu metodą mikromacierzy oligonukleotydowych dokonując porównania z oceną immunohistochemiczną takich markerów jak ER, PR i HER2. Okazało się, że ekspresja receptorów steroidowych korelowała z wysokim stopniem barwienia receptora w ocenie immunohistochemicznej. Ponadto Dr Jarzab zdecydował się na przeprowadzenie analizy zgodności dla klasyfikatorów wielogenowych wyróżniając podtypy genomiczne, z których najczęściej reprezentowanym był podtyp bazalny stanowiący 87%, gdzie również najczęściej obserwowano pCR. Autor podkreśla, że „w przeprowadzonych badaniach genomicznych obserwowano rozbieżności między genomiczną a histopatologiczno-kliniczną predykcją fenotypu raka, jednak dla dużej części chorych nie były one powiązane z heterogennością utkania guza”.

W przeprowadzonym badaniu wyniki dotyczące czasu przeżycia nie różniły się istotnie od tych obserwowanych przez innych autorów. 5-letnie przeżycia bez nawrotu lub progresji wśród chorych, u których osiągnięto lub nie osiągnięto pCR wynosiły odpowiednio 87,1 i 69,8% ($p = 0,01$). Rokowniczo, najgorsze wyniki obserwowano w grupie chorych na potrójnie ujemnego raka piersi, u których nie stwierdzono pCR, po pięciu latach obserwacji PFS wynosił 59,3%, w tej grupie najszybciej też dochodziło do progresji.

Część rozprawy dotycząca dyskusji jest rozdziałem zdecydowanie zdominowanym przez element wieku chorych ocenianym w wielu aspektach, zarówno rokowniczych jak i nieco filozoficznych.

Działalność dydaktyczno-organizacyjna

Dr Jarząb był opiekunem trzech prac magisterskich realizowanych w Pracowni Diagnostyki Molekularnej i Genomiki Funkcjonalnej, nadzorował również prace naukowe prowadzone w Kole Studenckiego Towarzystwa Naukowego ŚUM.

Habilitant był współorganizatorem i organizatorem cyklicznych seminariów „Genomika w medycynie”, konferencji naukowej poświęconej mikromacierzom DNA, warsztatów dydaktycznych dotyczących analizy danych mikromacierzowych i warsztatów Studium Medycyny Molekularnej.

Kandydat jest współautorem „Zaleceń diagnostyczno-terapeutycznych w onkologii” i zaleceń dotyczących nowotworów neuroendokrynnych, był wielokrotnie wykładowcą na edukacyjnych konferencjach, gdzie dał się poznać jako świetny dydaktyk.

Dr Jarząb jest członkiem polskich i międzynarodowych towarzystw naukowych, w tym Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, Polskiego Towarzystwa Radioterapii Onkologicznej, American Association of Clinical Oncology, European Society of Medical Oncology i European Society for Radiotherapy and Oncology. Był też członkiem Zespołu Ekspertów Narodowego Centrum Nauki, członkiem zespołu ekspertów ds. onkologii molekularnej przy Konsultancie Krajowym ds. Onkologii Klinicznej.

W 2006 roku odbył szkolenie w Ośrodku Radioterapii i Laboratorium Hematoonkologii Thomas Jefferson University w Filadelfii, rok później otrzymał stypendium American Society of Clinical Oncology, które zrealizował w MD Anderson Cancer Center w Houston.

Dr Jarząb jest laureatem wielu wyróżnień i nagród, prywatnie jest człowiekiem niezwykle kulturalnym, życzliwym, wspaniałym rozmówcą pełnym ciepła i błyskotliwego poczucia humoru. Jego wykłady są zawsze interesujące i przyciągają słuchaczy.

Podsumowanie

Dorobek naukowy, organizacyjny i dydaktyczny Dr Michała Jarząba w pełni odpowiada wymaganiom stawianym kandydatom do stopnia doktora habilitowanego. Na podstawie tej oceny wnoszę do Rady Naukowej Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie o dopuszczenie Kandydata do kolejnych etapów przewodu habilitacyjnego.



Prof. dr hab. med. Marzena Wetnicka-Jaśkiewicz