

Zakład Patologii

Instytut Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka

Recenzja pracy doktorskiej lek.med. Michała Bieńkowskiego pt., „**Znaczenie amplifikacji *EGFR* w glejaku wielopostaciowym**”.

Glejak wielopostaciowy ( ang. *glioblastoma* GB) to najczęstszy i najbardziej złośliwy pierwotny nowotwór ośrodkowego układu nerwowego u ludzi dorosłych. Pomimo dużego postępu w diagnostyce obrazowej, w neurochirurgii, radio i chemioterapii oraz w badaniach molekularnych, wyniki leczenia tego nowotworu nie zmieniły się zasadniczo od czasów Bailey'a i Cushinga ( rok 1925). Przeciętnie od chwili rozpoznania nowotworu do śmierci pacjenta upływa zwykle 12-24 miesiące. Ze względu na tak złe rokowanie nowotwór ten jest celem zainteresowań i badań wielu naukowców oraz lekarzy zajmujących się jego terapią. Szczególne oczekiwania związane są z poznaniem mechanizmów molekularnych związanych z patogenezą, biologią i terapią celowaną tego nowotworu. Praca lek. med. Michała Bieńkowskiego wpisuje się w nurt nowoczesnych badań molekularnych związanych z terapią glejaków wielopostaciowych. Temat pracy jest bardzo ważny i nowatorski. Doktorant podjął się trudnego zadania oceny różnych alteracji molekularnych w tych niezwykle agresywnych nowotworach pochodzenia glejowego.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa jest tłumaczeniem publikacji, która ukazała się w renomowanym czasopiśmie PLOS One (IF 3.730) w 2013 roku. Zawiera ona wersję polską i angielską pracy wraz z załącznikiem kserokopii oryginalnej publikacji. Lek. med. Michał Bieńkowski jest pierwszym autorem wcześniej opublikowanej pracy.

Materiał do badań obejmował tkanki GB pochodzące od 83 pacjentów, operowanych z powodu tego nowotworu. Grupa badana była w pełni reprezentatywna. Prawidłowo została przeprowadzona również analiza jakości badanego materiału pod względem zawartości komórek nowotworowych. Opis metodyki zawiera sposób uzyskania DNA i RNA z mrożonego materiału pochodzącego z glejaków wielopostaciowych. Doktorant zastosował i szczegółowo opisał nowoczesne metody badań dotyczące ilościowej oceny kopii genu *EGFR* takie qRT-PCR oraz fluorescencyjną hybrydyzację in situ (FISH). **Jego niewątpliwą zasługą jest zaproponowanie nowego podejścia do analizy liczby kopii genu *EGFR* oraz precyzyjnego rozróżnienia pomiędzy amplifikacją genu *EGFR* a polisomią chromosomu 7.** Według autora dotychczas podobna metoda rozróżnienia pomiędzy amplifikacją *EGFR* a polisomią chromosomu 7 za pomocą ilościowego PCR w czasie rzeczywistym na matrycy DNA nie została opisana. Część metodyczną kończy opis technik sekwencjonowania genów *IDH1* i *TP53* w celu wykrycia ich mutacji oraz opis metody ilościowego PCR w czasie rzeczywistym zastosowanej w

celu analizy delekcji genu *CDKN2a* oraz ekspresji *EGFRvIII*. Metody statystyczne zastosowane w pracy zostały dobrane właściwie.

Najistotniejszym wynikiem uzyskanym przez doktoranta było stwierdzenie związku amplifikacji genu *EGFR* z gorszym rokowaniem u chorych w młodszym wieku i poddanych radioterapii oraz dłuższego przeżycia chorych z homozygotyczną delecją genu *CDKN2a* jedynie w przypadku obecności amplifikacji genu *EGFR*. Zaproponowana przez doktoranta nowa metoda detekcji oraz rozróżnienia pomiędzy amplifikacją genu *EGFR* i polisomią chromosomu 7 okazała się wydajna i wiarygodna.

Dyskusja zawiera istotne kwestie dotyczące uzyskanych wyników i ich porównania z danymi z piśmiennictwa. Doktorant ostrożnie formułuje oceny wyników swoich badań, co świadczy o jego odpowiedzialności i dojrzałości naukowej.

Nie mam zastrzeżeń do strony merytorycznej opisanych badań dotyczących zaburzeń molekularnych analizowanych glejaków wielopostaciowych. Jednak przedstawiony mi do oceny manuskrypt zawiera pewne uchybienia:

- tytuł pracy „Znaczenie amplifikacji *EGFR* w glejaku wielopostaciowym” nie koresponduje z krótko sformułowanym jednozdaniowym celem dotyczącym analizy różnorodnych zaburzeń molekularnych charakterystycznych dla glejaków wielopostaciowych
- praca doktorska jest tłumaczeniem tylko jednej, choć bardzo wartościowej publikacji, lecz manuskrypt powinien zawierać szersze opracowanie poruszanych zagadnień
- wstęp pracy jest zbyt krótki (zajmuje ½ strony); w tak skróconym opisie nie można zawrzeć ważnych informacji dotyczących podłoża molekularnego, biologii czy terapii stosowanych w glejakach wielopostaciowych
- praca zawiera liczne błędy językowe i nieprawidłowości wynikające z tłumaczenia oryginału na język polski
- piśmiennictwo obejmuje tylko 42 pozycje

W przypadku pracy doktorskiej na podstawie jednej publikacji w renomowanym czasopiśmie, oczekiwałabym w polskim manuskrypcie znacznego poszerzenia wstępu oraz poszerzenia piśmiennictwa, z uwzględnieniem znaczących prac polskich badaczy zajmujących się problemami glejaka wielopostaciowego.

Po wnikliwej ocenie przedstawionej mi do recenzji pracy lek. med. Michała Bieńkowskiego jestem przekonana, że pomimo wyżej wymienionych uwag krytycznych praca ta w pełni spełnia wymogi stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych w świetle zmodyfikowanej ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym z dnia 18 marca 2011 roku. Zwracam się zatem do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lekarza Michała Bieńkowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

*W. Oprzyłuszka*