

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lek. Mateusza Bilskiego pt. „Ekspresja składowych rodziny miR – 200 jako czynnik predykcyjny przeżycia chorych na glejaki mózgu WHO G2 i WHO G3”.

Rozprawa lek. Mateusza Bilskiego dotyczy niezmiennie ważnego tematu, jakim jest poszukiwanie czynników predykcyjnych i prognostycznych u chorych na glejaki mózgu z intencją optymalizacji wyboru leczenia. W ciągu ostatnich dekad takie czynniki predykcyjne i prognostyczne jak przykładowo mutacje IDH, kodelecje 1p19q czy inne znalazły zastosowanie w klasyfikacjach WHO guzów glejopochodnych, choć z ograniczonym jeszcze przełożeniem na dobór metody leczenia. Poszukiwania kolejnych czynników o znaczeniu rokowniczym jest jak najbardziej zasadne. Autor wybrał jako model swoich badań glejaki klasyfikowane jako WHO2 i WHO3, co jest jak najbardziej słuszne, z racji szczególnego znaczenia zaburzeń molekularnych w aspekcie wrażliwości na leczenie i rokowania w tych nowotworach. Czynniki analizowanymi w rozprawie lek. Mateusza Bilskiego są składowe rodziny miR-200 które, jak wynika z obecnego stanu wiedzy, mogą wpływać na zmienne czasu przeżycia, a także na wrażliwość nowotworu na leki alkilujące oraz promieniowanie jonizujące.

Układ rozprawy doktorskiej lek. Mateusza Bilskiego jest typowy dla tego rodzaju opracowań. Praca składa się ze wstępu, będącego wprowadzeniem do głównego tematu, przedstawienia celów, materiału i metodologii, następnie prezentacji wyników, dyskusji i wniosków. Manuskrypt uzupełniają streszczenia w języku polskim i angielskim, bibliografia, spis rycin i tabel oraz wykaz skrótów. Przejrzystości pracy sprzyja zastosowanie podrozdziałów w częściach rozbudowanych objętościowo.

We wstępie Autor przedstawia podstawowe informacje na temat epidemiologii i etiopatogenezy guzów mózgu, ich klasyfikacji z uwzględnieniem obrazu molekularnego, znaczenia zaburzeń molekularnych w kontekście przebiegu choroby i podatności na leczenie oraz szczegółowe dane odnośnie cząsteczek miRNA oraz ich znaczenia. Ta część pracy napisana jest w sposób przejrzysty i zgodny z obecnym

stanem wiedzy. Drobna uwaga z obowiązku recenzenta; zespół von Hippel – Lindau w zakresie centralnego układu nerwowego skutkuje występowaniem naczynek zarodkowych, ale niekoniecznie glejaków. Troszkę drażniące jest także używanie slangowego sformułowania *grading*, choć niewątpliwie stanowi to uproszczenie polskiego odnośnika „stopień złośliwości”. Ogólnie, nie mam istotnych zastrzeżeń merytorycznych i wysoko oceniam tę część pracy.

Cele pracy są sformułowane jasno i logicznie, nie mam jakichkolwiek zastrzeżeń. Dobór materiału łącznie z kryteriami włączenia i wyłączenia jest adekwatny do realizowania tematu wiodącego rozprawy i nie budzi wątpliwości, podobnie jak opis technik oznaczeń molekularnych. Dobór metod statystycznych jest typowy i wystarczający dla zaplanowanych analiz.

Wyniki są przedstawione bardzo starannie. Badanie objęło 53 pacjentów, co mogłoby wydawać się liczbą zbyt małą. Biorąc jednak pod uwagę zakres przeprowadzonych analiz molekularnych łączy się z koniecznością dostępu do odpowiedniego materiału histopatologicznego, a także pilotowy charakter badania liczebność grupy mogę uznać za wystarczającą dla przeprowadzenia oceny statystycznej. Warto podkreślić, że analizie poddano wszystkie składowe rodziny miR-200, zarówno w zakresie korelacji z innymi zaburzeniami molekularnymi, jak też wpływem na zmienne przeżycia. Bardzo dobrym zabiegiem ułatwiającym odbiór analiz jest zwięzłe podsumowanie wyników.

Dyskusja zasługuje na bardzo wysoką ocenę. Poszczególne zagadnienia zostały zgrupowane w podrozdziałach, a wyniki własne skonfrontowano z aktualnymi doniesieniami literaturowymi. Omówienie jest bardzo szczegółowe i logicznie powiązane z kolejnymi założonymi celami pracy. Dobrym pomysłem jest zakończenie dyskusji przedstawieniem mocnych i słabych stron przeprowadzonej analizy. Wyjaśniono tu między innymi przyczynę ograniczenia liczbowego materiału klinicznego, autokrytycznie podkreślono też wpływ liczby przypadków na wiarygodność badania oraz zasugerowano kontynuację prac w systemie wielośrodkowym, z czym nie sposób się nie zgodzić.

Wnioski są sformułowane jasno i logicznie oraz znajdują oparcie w uzyskanych wynikach. Za cenne obserwacje należy uznać stwierdzone różnice w ekspresji

składowych rodziny miR-200 pomiędzy tkanką nowotworową glejaków WHO2 i WHO3 a sąsiadującymi tkankami zdrowymi oraz korelację wybranych składowych z czynnikami histoklinicznymi. Istotne jest także wykazanie prognostycznego znaczenia składowych rodziny miR-200 i przedstawienie modeli przeżycia ze słusznym podkreśleniem, że wymagają one potwierdzenia w dalszych badaniach opartych na reprezentatywnych grupach chorych.

Bibliografia liczy 180 pozycji w przewadze pochodzących z ostatniego dziesięciolecia i w pełni związanych z tematem wiodącym rozprawy. Praca jest bardzo starannie przygotowana z edytorskiego punktu widzenia.

W podsumowaniu stwierdzam, że rozprawa na stopień doktora nauk medycznych lek. Mateusza Bilskiego jest wartościowym, oryginalnym opracowaniem, które potwierdza dobre przygotowanie Doktoranta do tworzenia i realizowania projektów badawczych. Z przyjemnością wnoszę do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek. Mateusza Bilskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie mając na uwadze wysoką jakość i oryginalność rozprawy doktorskiej wnioskuję o jej wyróżnienie.

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Kawecki
Specjalista
Radioterapii i Onkologii Klinicznej
8176737

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Kawecki