

Bydgoszcz, dnia 14 sierpnia 2023 r.

**prof. dr hab. Robert Ślusarz**

Zakład Pielęgniarstwa Neurologicznego i Neurochirurgicznego  
Wydział Nauk o Zdrowiu, Collegium Medicum,  
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

**Recenzja**

rozprawy doktorskiej

**mgr Patrycji Milewskiej**

*pt. „Ocena stężenia leptyny w surowicy krwi oraz ekspresji receptora leptynowego  
w komórkach nowotworowych w korelacji z danymi klinicznymi u pacjentów z pierwotnymi  
nowotworami ośrodkowego układu nerwowego”*

napisanej pod kierunkiem

Promotor:

**dr hab. n. o zdr. Jolanta Lewko**

Białystok 2023, stron 110

Przedłożona do recenzji praca doktorska pt. *„Ocena stężenia leptyny w surowicy krwi oraz ekspresji receptora leptynowego w komórkach nowotworowych w korelacji z danymi klinicznymi u pacjentów z pierwotnymi nowotworami ośrodkowego układu nerwowego”* odnosi się do istotnych zagadnień związanych z wyjaśnieniem roli leptyny w rozwoju i progresji nowotworów ośrodkowego układu nerwowego.

Z przeprowadzonych badań wynika, że dysregulacja leptyny/receptora leptyny odgrywa rolę w patogenezie wielu różnych nowotworów złośliwych (np. rak piersi, rak tarczycy czy nowotwory przewodu pokarmowego). Chociaż leptyna i jej receptor stały się ważnymi biomarkerami nowotworowymi, to rola układu leptyny w rozwoju guza mózgu pozostaje nie do końca wyjaśniona.

Z powyższych powodów podjęcie przez mgr Patrycję Milewską próby oceny stężenia leptyny w surowicy krwi oraz oceny ekspresji receptora leptyny w komórkach glejaka i oponiaka jak również skorelowanie ich z wybranymi parametrami klinicznym, należy uznać za w pełni uzasadnione.

## Ocena formalna rozprawy

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska zawiera 110 stron komputeropisu. Układ pracy można nazwać konwencjonalnym, powszechnie przyjętym w dysertacjach doktorskich z dziedziny nauk medycznych i nauk o zdrowiu. Praca zawiera: wstęp jako część teoretyczną (17 stron), założenia i cel pracy (1 strona), materiał i metodykę badań (5 stron), wyniki badań własnych (56 stron), dyskusję (6 stron), podsumowanie (2 strony), wnioski (1 strona), streszczenie w języku polskim i angielskim (4 strony) oraz piśmiennictwo (8 stron). Praca zawiera również wykaz skrótów (1 strona) wykaz tabel (5 stron) i wykaz rycin (2 strony). Przywołane treści tworzą logicznie powiązaną całość.

## Ocena merytoryczna rozprawy

**Wstęp** (str. 4-20) poprzedzony **wykazem skrótów stosowanych w pracy** (str. 1), to część teoretyczna, połączona z przeglądem piśmiennictwa która podzielona została na sześć podrozdziałów. Poszczególne podrozdziały zawierają treści nawiązujące do charakterystyki nowotworów ośrodkowego układu nerwowego (podrozdziały 1.1., 1.2., 1.3.), przedstawienia otyłości jako czynnika ryzyka rozwoju nowotworów (podrozdział 1.4.) oraz opisu leptyny i jej roli w otyłości i rozwoju glejaka i oponiaka (podrozdziały 1.5., 1.6.). *Należy dodać, że zaprezentowana część teoretyczna, poparta przeglądem światowego piśmiennictwa bardzo dobrze komponuje się z tematyką dysertacji i świadczy o bardzo dobrej znajomości zagadnienia poruszanego przez Doktorantkę.*

## Ocena metodologiczna rozprawy

**Część metodologiczna** pracy, poprzedzona założeniami i celem pracy uwzględnia materiał i metodykę badań.

Przedstawione **Założenia i cel pracy** (str. 21) w formie celu głównego, ukonkretnione zostały 7 celami szczegółowymi. *Zdaniem recenzenta, cel badań powinien być wzbogacony/poszerzony o hipotezy i zmienne badawcze.*

W **Materiale i metodyce badań** (str. 22-26), Doktorantka opisuje badaną grupę, zastosowane metody gromadzenia i oceny materiału biologicznego oraz analizę statystyczną. Badania przeprowadzono w latach 2016-2019 i stanowiły one część projektu badawczego pt: *Stworzenie referencyjnego modelu Diagnostyki Personalizowanej Guzów Nowotworowych w oparciu o analizę heterogenności guza z wykorzystaniem biomarkerów genomowych, transkryptomu i metabolomu oraz badań obrazowych PET/MRI jako narzędzia do wdrażania*

*i monitorowania terapii zindywidualizowanej*”, akronim: MOBIT. Badaniem objętych zostało łącznie 82 pacjentów (41 osób z glejakiem mózgu i 41 osób z oponiakiem mózgu), leczonych operacyjnie w Klinice Neurochirurgii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku. Grupę kontrolną stanowiło 60 pacjentów bez występowania chorób nowotworowych (str. 22). **Zdaniem recenzenta, wartym byłoby uzupełnienie tej części o informację dotyczącą kryteriów włączenia i wyłączenia osób z badań.** Stężenie leptyny zostało ocenione za pomocą metody immunoenzymatycznej (ELISA) w surowicy krwi pochodzącej od chorych z rozpoznany nowotworem ośrodkowego układu nerwowego, natomiast ekspresję leptyny oznaczono w tkankach glejaka i oponiaka metodą immunohistochemiczną, co dokładnie zostało opisane w części **Materiał biologiczny i dane kliniczne** (str. 22-24). Dane socjodemograficzne i kliniczne (np. płeć, wiek, miejsce zamieszkania, współczynnik BMI) zebrano w trakcie wywiadu z pacjentem za pomocą formularza wykorzystywanego w projekcie MOBIT oraz uzupełniono z dostępnej dokumentacji medycznej. **Zdaniem recenzenta zabrakło informacji dotyczącej zbierania danych i pozyskiwania materiału biologicznego od grupy kontrolnej – jak i kiedy?** Przedstawiona została również informacja dotycząca zgody na przeprowadzenie badań Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku (Nr R-I-002/396/2018) (str. 26). **Zdaniem recenzenta warto byłoby uzupełnić w formie załącznika skan Zgody Komisji Bioetycznej, tym bardziej, że w dysertacji doktorskiej pojawiają się sygnatury dwóch zgód (str. 22 i str. 26).** Otrzymane wyniki poddano **Analizie statystycznej** (str. 24-26), wykorzystując odpowiednie testy korelacyjne oraz istotności różnic wartości średnich. Za statystycznie istotną przyjęto wartość  $p < 0,05$ . **Zdaniem recenzenta, istotnym byłoby uzupełnienie tej części o informację dotyczącą licencji i programu statystycznego zastosowanego w obliczeniach.**

W kolejnej części - **Wyniki** (str. 27-82), przedstawiono w sposób bardzo szczegółowy rezultaty wszystkich przeprowadzonych badań. Ta część pracy zgodna jest z zamierzeniami zawartymi w celu oraz z problemami szczegółowymi. W kolejnych podrozdziałach Doktorantka w 80 tabelach i 19 rycinach przedstawia poszczególne zagadnienia z uwzględnieniem wszystkich etapów badania. Otrzymane dane liczbowe, oraz przeprowadzona analiza statystyczna wykazują, że badana grupa różni się pod względem analizowanych danych (zmiennych) oraz dynamiki ich zmian.

W rozdziale **Dyskusja** (str. 83-88) Doktorantka poddała wnikliwej i krytycznej analizie wyniki badań własnych, konfrontując je z doniesieniami innymi Autorów. *Na uwagę zasługuje ostatni podrozdział dyskusji (str. 87-88) – w którym Doktorantka zauważa pewne*

*ograniczenia przeprowadzonych badań i wynikające z niego przesłanki dotyczące dalszej kontynuacji projektu badawczego.*

Rozdział **Podsumowanie** (str. 89-90) to właściwie kontynuacja dyskusji tylko bez odniesienia do wyników innych Autorów.

Rozprawę doktorską Doktorantka kończy sześcioma **Wnioskami** (str. 91). Należy podkreślić, że wysunięte wnioski są odpowiedzią na pytania zawarte w celach pracy. Wszystkie wymienione wnioski są ciekawe, warte do uwzględnienia w opracowywaniu kolejnego projektu badawczego z zakresu przedstawionej problematyki.

Wykaz **Piśmiennictwa** (str. 96-103), starannie dobrane stanowi 90 pozycji polskich i zagranicznych ułożonych w kolejności cytowania w tekście.

Dysertacja doktorska zawiera również **Streszczenie** (str. 92-95) w języku polskim i angielskim odzwierciedlające strukturalnie układ pracy oraz **Wykaz tabel** (str. 104-108) i **Wykaz rycin** (str. 109-110).

### **Wniosek końcowy**

Podsumowując – zarówno merytoryczna jak i metodologiczna strona pracy zasługuje na uznanie i nie budzi większych zastrzeżeń. Praca akcentuje istotny aspekt roli leptyny jako nowego czynnika ryzyka rozwoju i progresji nowotworów ośrodkowego układu nerwowego. Praca od strony redakcyjnej przygotowana została poprawnie, układ jest czytelny i nie zaburza logiki rozumowania. Trafny wybór tematu, uwzględniający wagę i aktualność problematyki badawczej, obszar badań wpisujący się w nurt rozwoju dziedziny nauk medycznych i nauk o zdrowiu oraz samodzielne rozwiązanie problemu badawczego i poprawne zastosowanie metod badawczych (str. 23-24, 27-82) - dowodzi opanowania przez Kandydatkę ogólnej wiedzy teoretycznej, a także umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w tym dyscyplinie nauki medyczne. Na pewno stanowi również oryginalne rozwiązanie problemu naukowego. Sugestie recenzenta, wskazane w niniejszej recenzji, zostawiam do rozważenia przez Doktorantkę przy ewentualnej publikacji pracy lub planowaniu kolejnego projektu badawczego.

Stwierdzam, że dysertacja doktorska mgr Patrycji Milewskiej pt. *„Ocena stężenia leptyny w surowicy krwi oraz ekspresji receptora leptynowego w komórkach nowotworowych w korelacji z danymi klinicznymi u pacjentów z pierwotnymi nowotworami ośrodkowego układu nerwowego”* napisana pod kierunkiem dr hab. n. o zdr. Jolany Lewko, spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule

naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki oraz art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce.

Mam więc zaszczyt przedłożyć Wysokiemu Senatowi Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku moją **pozytywną ocenę rozprawy** i dopuszczenie mgr Patrycji Milewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

*prof. dr hab. Robert Ślusarz*

