

Białystok, dnia 1.08.2023 r.

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Kemon  
Wojewódzki Szpital Zespolony  
Im. J. Śniadeckiego  
Ul. M. Skłodowskiej – Curie 26  
15 – 276 Białystok

### Ocena

**pracy 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.”**

Pierwotne guzy nowotworowe ośrodkowego układu nerwowego (OUN) stanowią zróżnicowaną grupę nowotworów, które mają wspólne cechy z nowotworami innych narządów, ale mają też cechy charakterystyczne tylko dla tej grupy nowotworów. Cechą różnicującą pierwotne guzy OUN od nowotworów innych narządów jest naciekający wzrost, który nie zależy od stopnia złośliwości i zróżnicowania nowotworu. Jest to niezwykle ważne z klinicznego punktu widzenia bo utrudnia, a czasem wręcz uniemożliwia radykalne usunięcie guza. Ważną cechą guzów OUN jest brak przerzutów poza układ nerwowy mimo nawet bardzo dużej złośliwości biologicznej (np. gąbczak wielopostaciowy). Opisywane w piśmiennictwie przypadki przerzutów pierwotnych nowotworów OUN poza układ nerwowy należą do kazuistyki. Pierwotne nowotwory OUN cechuje bardzo duża zdolność do angiogenezy. Pewna grupa omawianych nowotworów nie wykazuje zbieżności między morfologią, a bardzo agresywnym wzrostem – morfologicznie guzy łagodne mogą rosnać bardzo agresywnie. Należy również zauważyć, że wewnątrzczaszkowy rozwój guza nowotworowego jest przyczyną ograniczeń w leczeniu operacyjnym ze względu na możliwość uszkodzenia ważnych dla życia struktur mózgu a w pewnych przypadkach lokalizacja zmiany powoduje, że guz jest nieoperacyjny.

Wśród czynników sprzyjających rozwojowi pierwotnych nowotworów OUN wymienia się czynniki genetyczne, promieniowanie jonizujące, pole elektromagnetyczne, czynniki chemiczne, rzadziej inne przyczyny.

Pierwotne nowotwory OUN nie należą do najczęściej występujących nowotworów, stanowią jednak bardzo ważny problem onkologiczny, dlatego uważam wybór tematu pracy doktorskiej mgr Patrycji Milewskiej za trafny zarówno z naukowego jak i praktycznego klinicznego punktu widzenia.

Przedstawiona mi do oceny praca ma typowy układ dla rozpraw doktorskich i liczy 110 stron, w tym 81 tabel, 19 rycin oraz 90 pozycji piśmiennictwa. Ponadto zamieszczono streszczenie w języku polskim i angielskim.

Na przeprowadzenie badań mgr Patrycja Milewska uzyskała zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

We wstępie mgr Patrycja Milewska dokonuje przeglądu piśmiennictwa dotyczącego badanego przez siebie zagadnienia. Wstęp został podzielony na podrozdziały, w których omówiono różne aspekty przedmiotu badań. I tak w pierwszej części wstępu doktorantka zamieszcza aktualną klasyfikację WHO pierwotnych nowotworów OUN. Omówione zostały guzy nowotworowe wywodzące się z tkanki glejowej: gleju gwiaździstego, skąpowypustkowego i gleju wyściółkowego. Znalazła się tu bardzo dokładna charakterystyka tych nowotworów, znane czynniki etiologiczne, obraz mikroskopowy i kliniczny oraz zasady diagnostyki, terapii i czynniki wpływające na rokowanie. Następnie doktorantka omawia epidemiologię glejaków w różnych częściach świata w porównaniu do częstości występowania w Polsce.

W następnej części wstępu mgr Patrycja Milewska omawia guzy nowotworowe wywodzące się ze struktur opon mózgowo – rdzeniowych – oponiaków. Podobnie jak w przypadku glejaków omówiono znane czynniki mające znaczenie w rozwoju tych nowotworów, a także epidemiologii w Polsce i na świecie.

W kolejnym podrozdziale wstępu mgr Patrycja Milewska analizuje problem otyłości jako czynnika ryzyka rozwoju nowotworów. Doktorantka bardzo szczegółowo przedstawia dane z piśmiennictwa wykazujące, że otyłość jest znanym i udowodnionym czynnikiem rozwoju guzów nowotworowych różnych narządów, omawia mechanizmy karcinogennego działania otyłości. Przegląd piśmiennictwa wskazuje, że niewiele jest badań naukowych dotyczących zależności częstości występowania pierwotnych nowotworów OUN i otyłości.

Wiadomo, że tkanka tłuszczowa produkuje białka określone jako adipocytokiny, takim białkiem jest leptyna, którą wiąże się z onkogenezą.

Mgr Patrycja Milewska bardzo szczegółowo przedstawia udział leptyny w różnych procesach biologicznych, w tym w rozwoju nowotworów. Przedstawiono również znane z literatury informacje dotyczące udziału leptyny w rozwoju pierwotnych nowotworów OUN.

Oceniając tą część rozprawy doktorskiej mgr Patrycji Milewskiej pragnę podkreślić bardzo dobrą znajomość piśmiennictwa i dużą wiedzę doktorantki na temat badanego przez siebie zagadnienia naukowego.

Celem badań naukowych będących tematem rozprawy doktorskiej mgr Patrycji Milewskiej była ocena stężenia leptyny w surowicy krwi chorych z glejakami i oponiakami oraz ocena ekspresji receptora leptynowego w komórkach tych nowotworów. Ponadto zaplanowano zbadanie korelacji pomiędzy stężeniem leptyny, a ekspresją receptora leptynowego w badanych guzach. Poza głównymi celami badawczymi przedstawianymi powyżej doktorantka postanowiła ocenić również korelację pomiędzy parametrami klinicznymi, takimi jak wskaźnik BMI, stopień otyłości, styl życia, a stężeniem leptyny u pacjentów z badanymi nowotworami. Ocenie poddano również zależność między wskaźnikiem BMI a występowaniem glejaków i oponiaków. Celem pracy była również próba odpowiedzi na pytanie czy leptyna może być nowym czynnikiem ryzyka rozwoju i progresji glejaków i oponiaków.

Badanie przeprowadzono na 82 pacjentach z pierwotnymi guzami OUN. 41 pacjentów miało rozpoznany nowotwór pochodzenia glejowego i 41 chorych z rozpoznaniem oponiaka.

Grupę kontrolną stanowiło 60 chorych zarówno bez choroby nowotworowej, jak i bez rodzinnego wywiadu onkologicznego.

Materiał biologiczny i informacje kliniczne pochodziły z projektu traktującego o stworzeniu referencyjnego modelu Diagnostyki Personalizowanej Guzów Nowotworowych (akronim projektu MOBIT), na prowadzenie którego uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Ocenę stężenia leptyny w surowicy krwi i ocenę ekspresji receptora leptynowego w tkankach nowotworowych przeprowadzono nowoczesnymi metodami badawczymi.

Wyniki badań poddano analizie statystycznej.

Wyniki badań to najobszerniejsza część pracy doktorskiej mgr Patrycji Milewskiej. Dokumentacja wyników została przedstawiona w 81 tabelach i na 19 rycinach. Pragnę zauważyć, że zarówno tabele, jak i ryciny zostały bardzo dobrze zaplanowane. Są czytelne i przejrzyste, co jest bardzo ważne przy dużej liczbie badanych parametrów. Poza tabelami i rycinami wyniki zostały opisane w tekście pracy.

W przeprowadzonej na wysokim poziomie naukowym dyskusji mgr Patrycja Milewska przedstawia wyniki najnowszych badań naukowych zamieszczonych w piśmiennictwie porównując je do wyników badań własnych. Sposób przeprowadzenia dyskusji świadczy

o bardzo dobrej znajomości literatury naukowej dotyczącej badanego zagadnienia, jak i bardzo dobrym przygotowaniu doktorantki do prowadzenia badań naukowych.

Piśmiennictwo liczące 90 pozycji obejmuje praktycznie całą wiedzę dotyczącą badanego zagadnienia.

Przeprowadzone badania upoważniły mgr Patrycję Milewską do wyciągnięcia 6 ważnych wniosków, z których wynika między innymi, że stężenie leptyny u pacjentów z glejakami i oponiakami było wyższe u chorych z nadwagą i otyłością w porównaniu z pacjentami o prawidłowej wadze ciała. Ważnym wnioskiem jest stwierdzenie wyższego stężenia leptyny u pacjentów z pierwotnymi guzami OUN i porównaniu z grupą kontrolną, jak również wysoka ekspresja receptora leptynowego u pacjentów z glejakami i oponiakami, u których wystąpiła nadwaga i otyłość. Doktorantka podsumowując wyniki badań własnych stwierdziła, że wymagają one kontynuacji na większych grupach pacjentów.

Rozprawę doktorską mgr Patrycji Milewskiej oceniam bardzo pozytywnie. Doktorantka zrealizowała postawione sobie cele badawcze. Praca doktorska stanowi ważny, osobisty dorobek naukowy mgr Patrycji Milewskiej. W przygotowaniu rozprawy doktorskiej mgr Patrycja Milewska nie ustrzegła się drobnych usterek. Zostały one omówione z doktorantką, dlatego nie zostały zamieszczone w przedstawionej ocenie.

Reasumując stwierdzam, że praca doktorska mgr Patrycji Milewskiej spełnia wszystkie wymagania stawiane rozprawom doktorskim, dlatego zwracam się do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

*Prof. dr hab. med. Andrzej Kemona*  
specjalista patomorfolog  
1326831

