

Wrocław, 15 stycznia 2022

Prof. Andrzej Lange, dr hab. n. med., FRCP (Londyn)

55-106 Zawonia, Cielętniki 7

**Recenzja dorobku naukowego i zbioru prac zadeklarowanych jako osiągnięcie naukowe
dr n. med. Beaty Grygalewicz w postępowaniu o uzyskanie stopnia naukowego doktora
habilitowanego**

Pani dr n. med. Beata Grygalewicz jest absolwentką Wydziału Biologii Uniwersytetu Warszawskiego której dorobek zawodowy i naukowy związany jest z pracą laboratoryjną odnośnie, której kompetencja pozwoliły Jej na uzyskanie tytułu diagnosty laboratoryjnego. W pracy laboratoryjnej nabierała doświadczenie w swojej macierzystej wiodącej w Kraju placówce jak i w laboratoriach zagranicznych. Domena Habilitantki jest genetyka medyczna. Jest specjalistką w tej dziedzinie. Od początku Kariery do chwili obecnej pracuje a ostatnio (2019) kieruje Samodzielną Pracownią Cytogenetyki Centrum Onkologii w Warszawie. Dokumentuje swoim dorobkiem zawodowym wysokie kompetencje merytoryczne jak i sprawność organizacyjną. Są to przymioty potrzebne samodzielnemu pracownikowi nauki.

Przestawiony autoreferat zawiera szereg informacji odnośnie badań cytogenetycznych i ich zastosowania w różnych dziedzinach medycyny głównie onkologii i hemato-onkologii. Kompendialne ujęcie autoreferatu powoduje, że jest czytelny i ma walor dydaktyczny. Autoreferat pokrywa szeroki zakres diagnostyki genetycznej co powoduje pewna jego zdawkowość.

ć Prace publikuje wcześniej bo już w dwa lata po rozpoczęciu pracy, jest to walor jak sądzę zarówno habilitantki jak i wybitnego środowiska naukowego w którym zaczęła się rozwijać. Specyfiką prac przed doktoratem i wkrótce po jego skutecznej obronie były prace dotyczące genetyki nowotworów jąder. Zainteresowanie dotyczyło częstego w nowotworach jąder (zresztą nie tylko) zaburzenia w postaci powielania izochromosomu 12p (prace sztanndarowe Pracowni Habilitantki i Jej ówczesnego kierownika p. prof. Pieńkowskiej Greli) z następowym zaburzeniem ekspresji genów tego krótkiego ramienia. Habilitantka badała zaburzenie 12p w nowotworach jąder z wykazaną nad-reprezentacją 12 p w tym nowotworze. Praca wnosi wiedzę i dopełnia klasyczny obraz zaburzenia 12p w raku jąder. Habilitantka zwróciła uwagę na obecność w raku jąder somatycznej mutacji w genie Kit to jak i cechy polimorficzne tego genu stanowią ważną ilustrację uwarunkowań genetycznych raka jąder. Te wczesne prace świadczą zarówno o bardzo dobrej szkole naukowej Habilitantki jaki wiele wnoszą do literatury problemu. Prace te stanowiły podstawę Jej rozprawy doktorskiej, skutecznie obronionej. Miało to miejsce w 2003 roku tj. 8 lat po rozpoczęciu pracy. Był to sygnał, że mamy do czynienia z osoba kompetentną i ambitną. Widać to również w następnych pracach. Jeszcze przed doktoratem Habilitantka zetknęła się z problematyką zaburzeń genetycznych w chłoniakach, dotyczyły one chłoniaka z komórek płaszczu jak również z dużych komórek B.

Po doktoracie prace z obszary hemato-onkologii przeważają i to zarówno te dotyczące praktycznych diagnostycznych aspektów genetycznych (CML, CLL) jak również zmian genetycznych w przebiegu Imatiniboterapii. Była to praca zespołowa i miło mi było napotkać nazwiska osób które wiążą się miło z naszymi wspólnymi działaniami. Wydzielone w tej pracy podgrupy chorych charakteryzującymi się różnymi zmianami w obszarze fuzji bcr/abl miały różną wrażliwość na wystąpienie dodatkowych zmian w przebiegu leczenia. Ładna obserwacja dodaje wiele do dorobku Habilitantki.

We wczesnym okresie po doktoracie, Habilitantka zaangażowała się również w prace doświadczalne, co w moim zrozumieniu dopełnia dobry wizerunek naukowy Habilitantki. Interesująca jest również praca dotycząca profilu komórek krwi w mięsaku Ewinga. Stwierdzona zależność pomiędzy niskim

odsetkiem komórek ZAP70+ i monocytów i gorszym rokowaniem nie tylko zasługuje na uwagę ale również ma szersze oddziaływanie bo tzw, jest ważna dla zrozumienia relacji guz - układ odpornościowy.

Zainteresowanie moje skupiły prace na temat ukrytych rearanżacji geny MLL w ostrych białaczkach limfoblastycznych, czy też o nie spostrzeganych mikroskopowo aberracji w tzw. kariotypowo normalnych obrazach widocznych w ALL. Znakomita większość prac wnosi nowe do literatury, nie wszystkie niestety były publikowane w czasopismach z IF, a szkoda.

Doceniając dorobek dr Grygalewicz przed i po doktoracie przechodzę do wyrażenia swojej opinii odnośnie prac stanowiących o osiągnięciu naukowym będącym podstawą do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego.

Zbiór prac oddaje drogę dochodzenia do nowatorskiego opisu zmian genetycznych które związane są z manifestacją chłoniaka z komórek B o wyjątkowym potencjale proliferacyjnym ale bez rearanżacji genu MYC. Habilitantka przedstawiła kliniczną charakterystykę chorych i fenotypową tkanki chłoniakowej w przypadkach odpowiadających chłoniakowi Burkitta, ale z nieobecnością rearanżacji genu MYC. Stwierdzoną u tych chorych i szczegółowo analizowaną cechą genetyczną była duplikacja w zakresie długiego ramienia chr 11 (*Partial trisomy 11, dup (11 (11) (q23q13) as a defect characterizing lymphomas with Burkitt pathomorphology without MYC gene rearrangement (1)*).

Analizując następstwa tej duplikacji przedyskutowano w tej pracy możliwość udziału w patomechanizmie tego chłoniaka genów będące w obszarze duplikacji, które znane są ze swojej roli w patomechanizmie nowotworów krwi a to ATM czy MLL jak i gen kodujący cyklinę D1 którego zaburzenia kojarzą się raczej z nowotworami nabłonkowymi. Praca jest warsztatowo bardzo dobrze i przejrzysto przedstawiona i skłaniała do kontynuacji badania. Miało to miejsce w kolejnej pracy (*The 11q-gain/loss aberration occurs recurrently in MYC-negative Burkitt-like lymphoma with 11q aberration as well as MYC-positive Burkitt lymphoma and MYC-positive-high grade B-cell lymphoma,*

NOD praca (2) w której przedstawiono dobrą dokumentację zakresu zmian genetycznych związanych z chłoniakiem Burkitta i Burkittopodobnym chłoniakiem z aberracją długiego ramienia chromosomu 11. Te ostatnie, co wykazano, są różnorodne obejmując duplikacje, inwersje i delecje. Związek pomiędzy chorobą a zmianami w 11q, co Habilitantka przedyskutowała, może być następstwem zwiększonej liczby kopii (duplikacje) jak i przy ubytkach z niedostatkami genu supresorowego. Elegancka praca z wykorzystaniem badania SNP i szerzej porównawczej genomowej hybrydyzacji. Praca bardzo dobrze zilustrowana o dużym walorze dydaktycznym.

Kolejna praca (*Genetic progression of post-transplant Burkitt-like lymphoma case with 11q – gain/loss and MYC amplification*, 3) oparta na po klatkowym badaniu genetycznym pacjenta z chłoniakiem potransplantacyjnym dokumentuje wzajemne relacje pomiędzy zmianami w 11q o charakterze gain/loss a klasyczną dla chłoniaka Burkitta rearanzacją genu MYC. Pierwotnie stwierdzono zmiany w 11q a kiedy dołączyła się rearanzacja MYC choroba nabrała kolejnego tempa. Praca ta jak i inne bardzo dobrze zilustrowana. Dotyczy to również kolejnej pracy pt. *A comprehensive flow-cytometry-based immunophenotypic characterization of Burkitt-like lymphoma with 11q aberration*, (4). Wykazano w niej znaczenie biopsji cienkoigłowej pokazując doskonałe fenotypowanie pobranej zawiesiny komórkowej. Opisany fenotyp komórek chłoniakowych – zaproponowano fenotypowy klucz rozpoznawczy, co zasługuje na uwagę. Bardzo dobrze przedstawiony sposób myślenia w obszarze cytogenetyki molekularnej (*Cytogenetyczna charakterystyka nowej jednostki WHO 2017 „Chłoniak Burkitt-like z aberracją 11q” – implikacje diagnostyczno-kliniczne*, praca 5) dokumentuje kompetencję merytoryczną i dydaktyczną sprawność Habilitantki. Jest to praca poglądowa dobrze podsumowująca dokonania Habilitantki w przedstawionym zbiorze prac.

Istotnym walorem Habilitantki, niekoniecznie często spotykanym wśród genetyków medycznych, jest chęć i umiejętność zbierania informacji z badania chorych i porządkowania ich w katalog. Ta cecha umożliwiła p. dr Grygalewicz osiągnięcie sukcesu naukowego.

Podsumowując, wysoko oceniam dorobek zawodowy i naukowy dr Beaty Grygalewicz, zbiór prac zebranych dla udokumentowania Jej osiągnięcia naukowego spełnia ten walor.

Dr Beata Grygalewicz spełnia wszelkie kryteria ustawowe (Art. 219 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce) i wnioskuję do Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii Państwowego Instytutu Badawczego o dopuszczenie Jej do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Andrzej Lange'. The signature is fluid and cursive, with a long horizontal stroke at the end.

Prof. Andrzej Lange, dr hab. n. med., FRCP (Londyn)