

Katedra Patomorfologii i Medycyny Sądowej, Wydział Lekarski;
Uniwersytet Warmińsko Mazurski w Olsztynie.

Kierownik Katedry Patomorfologii i Medycyny Sądowej;
Dr hab.n.med. Konrad Ptaszyński, Profesor UWM

Szczecin dn. 25 maja 2023 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Pauliny Poter z Katedry i Zakładu Patomorfologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie pod tytułem „Związek ekspresji białek PD-1 i PD L-1 z wybranymi parametrami kliniczno-morfologicznymi w rakach jelita grubego.

Rak jelita grubego jest chorobą heterogenną pod względem genetycznym i molekularnym. Zrozumienie tych zmian jest kluczowe dla lepszego zrozumienia mechanizmów rozwoju raka jelita grubego oraz opracowania nowych strategii terapeutycznych. Najistotniejsze zmiany genetyczne i molekularne związane z rakiem jelita grubego to:

Niestabilność mikrosatelitarna (MSI): Około 15% przypadków raka jelita grubego wykazuje niestabilność mikrosatelitarną, która wynika z defektów w systemie naprawy DNA. Ta cecha często wynika z mutacji w genach związanych z naprawą błędów w replikacji DNA, takich jak MLH1, MSH2, MSH6 i PMS2. Pacjenci z MSI-H rakiem jelita grubego mają zwykle lepsze rokowanie i mogą korzystać z immunoterapii opartej na inhibitorach punktu kontrolnego.

Mutacje w genie APC (adenomatous polyposis coli) są częstą zmianą genetyczną w przypadkach raka jelita grubego. Mutacje w tym genie są związane z polipowatością jelita grubego i rozwinięciem się zmian w zakresie jelita grubego.

Mutacje w genie KRAS są często stwierdzane w raku jelita grubego. Mutacje w genie KRAS prowadzą do aktywacji szlaku sygnalizacyjnego RAS-MAPK, który promuje niekontrolowany wzrost komórek nowotworowych.

Gen TP53 (znanego również jako gen supresorowy p53) odpowiada za kontrolę cyklu komórkowego i naprawę DNA. Mutacje TP53 są częste w zaawansowanym raku jelita grubego i wiążą się z agresywnym wzrostem guza i złym rokowaniem.

Inhibitory punktu kontrolnego PD-1 (programowanej śmierci 1) i jego ligand PDL-1 (programowanej śmierci 1, ligand) to mechanizmy leczenia nowotworów, które wykorzystują zdolność

układu immunologicznego do rozpoznawania i niszczenia komórek nowotworowych. PD-1 jest białkiem obecnym na powierzchni limfocytów T, które pełni rolę hamującą aktywację układu immunologicznego. Jego funkcją jest regulacja odpowiedzi immunologicznej i zapobieganie nadmiernym reakcjom immunologicznym, które mogą prowadzić do autoimmunologicznych chorób lub uszkodzenia zdrowych tkanek. Komórki nowotworowe wykorzystują ten mechanizm do unikania ataku immunologicznego. PDL-1 to ligand PD-1, który jest ekspresowany przez komórki nowotworowe. Wiązanie PD-1 z PDL-1 na komórkach nowotworowych prowadzi do hamowania aktywacji limfocytów T, co umożliwia komórkom nowotworowym unikanie ataku układu immunologicznego. Leczenie oparte na PD-1 i PDL-1 polega na blokowaniu interakcji między PD-1 a PDL-1, co prowadzi do uwolnienia hamulców immunologicznych i zwiększenia aktywności limfocytów T przeciwko komórkom nowotworowym. Leki zwane inhibitorami PD-1 lub inhibitorami PDL-1, takie jak pembrolizumab, nivolumab lub atezolizumab, są stosowane w terapii przeciwnowotworowej. Ekspresja białek PD1 i PDL1 jest badana również w raku jelita grubego, aby ocenić potencjalną skuteczność leczenia immunoterapią. Tak jak w przypadku innych nowotworów wzmożona ekspresja PDL1 przez komórki nowotworowe może hamować odpowiedź układu odpornościowego, co umożliwia unikanie rozpoznania i niszczenia przez limfocyty T.

Zrozumienie omówionych wyżej zmian genetycznych i molekularnych pozwala na lepsze zindywidualizowanie leczenia raka jelita grubego. Może prowadzić do rozwinięcia nowych terapii ukierunkowanych na konkretne aberracje molekularne i zwiększenia skuteczności terapii dla pacjentów z rakiem jelita grubego.

Oceniana rozprawa doktorska ma poprawny, typowy układ przyjęty dla prac oryginalnych, liczy 103 strony i podzielona jest na 9 rozdziałów: 1. Wstęp, 2. Cel Pracy, 3. Materiał i Metody, 4. Wyniki, 5. Dyskusja, 6. Wnioski, 7. Streszczenie, 8. *Abstract*, 9. Piśmiennictwo. Części oznaczone 10 do 13 to Załączniki, Spis tabel, Spis rycin i Wykaz skrótów. Pracę rozpoczyna elegancka karta tytułowa z logo uczelni, następną kartą zawiera Podziękowania a kolejne strony to Spis treści.

Wstęp do niniejszej pracy został napisany w sposób przejrzysty i jasny, wskazujący na znajomość podjętego tematu badania. Omówione są różnice biologiczne, epidemiologiczne i kliniczne prawo i lewostronnie zlokalizowanego raka w obrębie jelita grubego a także czynniki ryzyka wystąpienia raka jelita grubego i czynniki prognostyczne raka jelita grubego. W tej części zawarto również dokładne omówienie molekularnych mechanizmów karcinogenezy raka jelita grubego i aspekty dotyczące leczenia. Wysoko należy ocenić część dotyczącą charakterystyki białek PD-1 i PDL-1 oraz zastosowania przeciwciał PD-1 i PDL-1 w immunoterapii.

Cele pracy zostały przedstawione w sposób przejrzysty a **wnioski** odnoszą się do postawionych celów pracy.

Materiał do badania stanowiło 98 pacjentów z rozpoznaniem raka jelita grubego. Charakterystyka grupy badanej przejrzyście przedstawiona jest w załączonej tabeli.

Metody. W przedstawionej dysertacji wykorzystano metodę mikromacierzy tkankowych, co zmniejszyło koszty badania, zabezpieczyło jednakowe warunki badania, ale jednocześnie utrudniło ocenę badania immunohistochemicznego wykonywanego z przeciwciałami anty PD-1 i anty PDL-1. Procedura wykonania badań immunohistochemicznych jest wzorowa. Dobór metod statystycznych jest właściwy.

Wyniki badań zostały prawidłowo opisane i klarownie przedstawione w wykresach, tabelach i rycinach. Zamieszczono również zdjęcia obrazujące histopatologię i odczyny immunohistochemiczne. Bardzo dobrym pomysłem było umieszczenie podsumowania wyników.

Dyskusja: Tekst dyskusji rzeczowo omawia uzyskane przez doktorantkę wyniki i porównuje je z danymi z piśmiennictwa. Doktorantka wykazała, że jest świadoma pewnych ograniczeń przedstawionej pracy w szczególności jeśli chodzi o ograniczoną ilość badanych przypadków a także jeśli chodzi o zakres parametrów jakie zdecydowano się badać w niniejszej pracy.

Piśmiennictwo zawiera 187 pozycji. Większość pozycji piśmiennictwa znajduje się w bazach danych publikacji naukowych, większość to istotne publikacje z lat 2005 - 2016. Część spośród pozycji piśmiennictwa to ważne publikacje współczesne.

Streszczenie właściwie prezentuje najważniejsze zagadnienia poruszane w rozprawie.

W podsumowaniu stwierdzam, że przedmiot podjętych badań obejmuje od niedawna podejmowane badania ekspresji PD-1 i PDL-1 w przypadkach raka jelita grubego. Dobór materiału i metod, prezentacja wyników, struktura i rzeczowość dyskusji oraz przedstawione wnioski odpowiadają kryteriom stawianym pracom doktorskim.

W związku z powyższą przedstawioną oceną stwierdzam, że rozprawa doktorska spełnia warunki określone w ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki oraz stawiam wniosek do Wysokiej Rady Naukowej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie mgr Pauliny Poter do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Olsztyn, 25.05.2023.

dr hab. n. med. Konrad Ptaszyński, prof. UWM

