

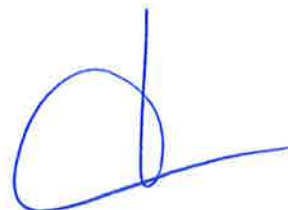
Prof. dr hab. n. med. Sławomir Wołczyński
Klinika Rozrodczości i Endokrynologii Ginekologicznej
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Łukasza Lewczuka
„Ocena ekspresji wybranych białek adhezyjnych w raku
endometrium”,
wykonanej w Zakładzie Patomorfologii Ogólnej Uniwersytetu
Medycznego w Białymstoku na Wydziale Nauk o Zdrowiu
pod kierunkiem prof. dr hab. Katarzyny Guzińskiej – Ustymowicz**

Rak endometrium (WE) jest najczęstszym nowotworem ginekologicznym w Europie. W 2020 roku w Europie odnotowano 130 051 nowych zachorowań. W ostatnich latach częstość występowania wzrosła o 80% z powodu starzenia się populacji i zwiększonej otyłości w populacji. Występują dwa typy raka endometrium, różniące się przyczynami molekularnymi, agresywnością, rokowaniem i wiekiem, w którym występują:

typ I, częstszy (80–90%) – gruczolak endometrialny (grade G1/G2) – występuje w wieku okołomenopauzalnym, rozwija się na podłożu rozrostu endometrium, w wyniku stymulacji estrogenami i ten wcześniej daje objawy kliniczne, rokuje dobrze

typ II, rzadszy występujący u kobiet w 6. i 7. dekadzie życia, nie ma związku ze stymulacją hormonalną, histologicznie jest gruczolowym



rakiem surowiczym, o wysokim stopniu złośliwości (grade G3) i rokuje gorzej

W prognozowaniu przebiegu choroby i ustalaniu zakresu terapii kluczową rolę odgrywają klasyfikacje: histopatologiczna oparta na morfologii nowotworu i FIGO - na stopniu zaawansowania klinicznego guza. Proponuje się również wprowadzenie klasyfikacji wynikającej z analizy zmian molekularnych w guzie. W literaturze dyskutuje się, że wymienione kryteria są czasami niewystarczające i powodują, że terapia jest niewystarczająca, a czasami zbyt intensywna, co niestety obrazuje się zwiększeniem powikłań i śmiertelności.

Cząsteczki adhezyjne, które były przedmiotem badań w recenzowanej pracy doktorskiej odgrywają niewątpliwie bardzo ważną rolę w biologii guza. Przyleganie komórek do siebie oraz do cząsteczek macierzy zewnątrzkomórkowej, a także przekazywanie sygnałów zewnątrzkomórkowych zachodzi dzięki glikoproteinom błony komórkowej, które określane są jako cząsteczki adhezji międzykomórkowej. Z jednej strony cząsteczki adhezyjne pozwalają, aby komórki nowotworowe pozostawały w ścisłym kontakcie między sobą i wtedy guz rośnie tylko lokalnie, a z drugiej strony zmiany w ich lokalizacji i ekspresji oraz funkcji powodują, że komórki migrują i tworzą odległe przerzuty. W wielu nowotworach opisano udział cząsteczek adhezyjnych podczas inwazji i przerzutowania. Cząstki adhezyjne umożliwiają komórkom nowotworowym przechodzenie przez ścianę naczynia krwionośnego, stymulują proces angiogenezy i mają wpływ na tworzenie się ogniska przerzutowego w odległych narządach. Doktorant bardzo słusznie zauważa, że poznanie roli i sposobu funkcjonowania glikoprotein adhezyjnych jest bardzo ważną dziedziną badań.



Dlatego założył, że celem jego badań będą:

1. Ocena ekspresji białek adhezyjnych: E-kadheryna, N-kadheryna, P-kadheryna, EpCAM i Fascyna-1 w rakach błony śluzowej trzonu macicy.
2. Przeprowadzenie korelacji pomiędzy ekspresją powyższych białek a wybranymi parametrami histoklinicznymi.

Praca ma typowy dla tego typu opracowań układ. W rozdziale 1 Doktorant przedstawia wykaz publikacji będących podstawą rozprawy doktorskiej: Lewczuk Łukasz, Pryczynicz Anna, Guzińska-Ustymowicz Katarzyna. Cell adhesion molecules in endometrial cancer - A systematic review. *Advances in Medical Sciences*. 2019 : 64, s. 432-429, DOI: 10.1016/j.advms.2019.08.003, IF: 2.570, MNiSW: 100.

Lewczuk Łukasz, Pryczynicz Anna, Guzińska-Ustymowicz Katarzyna. Expression level of E-, N- and P-cadherin protein in endometrial cancer. *Oncology Letters*. 2021, 21:261, DOI: 10.3892/ol.2021.12522, IF: 2.311, MNiSW: 70.

W rozdziale 2 Doktorant dokonuje przeglądu literatury w temacie rozprawy.

W pierwszej publikacji dołączonej do rozprawy dokonano doskonałego przeglądu publikacji na temat roli catheryn katenin integrin i rodziny immunoglobulin IgSF, CD44 oraz syndecanu 1. W pracy pokazano również metodę wyboru publikacji do dokonania systematycznego przeglądu

Druga publikacja przedstawia badania własne nad ekspresją E, N, P kadheryny w raku. W rozdziale 4 Doktorant omawia jak przebiegała realizacja celów badawczych. W badaniach użyto 38 tkanek pierwotnych guzów, 9 przerzutów do węzłów chłonnych i 11 przerzutów odległych. Jako metody badawcze zastosowano badania immunohistochemiczne. Wyniki były oceniane przez dwóch niezależnych patomorfologów. Wyniki



doktorant przeanalizował statystycznie z wykorzystaniem programów Statistica 11.

Wyniki w pracy Doktorant przedstawił w 2 tabelach i 4 rycinach. Przedstawione wnioski wynikają z przeprowadzonych badań:

1. Wzrost ekspresji E-, N-, P-kadheryn we froncie inwazji guza w stosunku do głównej masy guza może świadczyć o specyficznym mechanizmie rozprzestrzeniania się miejscowego raka endometrium.
2. Wysoki stopień ekspresji błonowej P-kadheryny wiąże się z high-grade tumor budding oraz z niskim stopniem zróżnicowania histologicznego raka endometrium.
3. Wzrost błonowej ekspresji E-kadheryny w guzie pierwotnym raka endometrium wiąże się z obecnością przerzutów do węzłów chłonnych.
4. Niższa błonowa ekspresja E-, N-, P-kadheryn w komórkach przerzutowych w porównaniu z guzem pierwotnym raka endometrium może świadczyć o ich potencjale metastatycznym.
5. Różnice w lokalizacji ekspresji białek cząstek adhezyjnych w raku endometrium mogą być związane z różnicowaniem typu histologicznego guza jak i jego agresywności.

Doktorant pisze, że w przyszłości chciałby dalej prowadzić rozpoczęte badania. Niewątpliwie temat jest warty kontynuacji. Sugerowałbym wtedy, aby do analiz użyć programów ilościowej oceny np. IMAGE I . Można by pokusić się również na przeprowadzenie badań czynnościowych np. w pierwotnych hodowlach raków endometrialnych.

Rozprawa doktorska została przedstawiona jako cykl dwóch prac opublikowanych w czasopiśmie z Listy Filadelfijskiej i poddanych wcześniejszym recenzjom. Przedstawiona mi do oceny praca uzyskała również moją pozytywną ocenę. Praca doktorska spełnia wszystkie warunki stawiane rozprawom doktorskim w art. 11 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65 poz. 595 z późniejszymi zmianami) i zwracam się do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lek. med. Łukasza Lewczuka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

K I E R O W N I K
KLINIKI ROZRODCZOŚCI
I ENDOKRYNOLOGII GINEKOLOGICZNEJ


prof. dr hab. n. med. Sławomir Wotczyński