Olsztyn, 29.06.2023

dr hab. n. med. Konrad Ptaszyński, prof. UWM
Kierownik Katedry Patomorfologii i Medycyny Sądowej
Collegium Medicum; Uniwersytet Warmińsko-Mazurski
al. Warszawska 30; 10-082 Olsztyn

Opinia promotorska na temat pracy doktorskiej lek. Marty Szadurskiej-Noga p.t.
„Zależność występowania i statusu niestabilności mikrosatelitarnej od stopnia ekspresji receptora AMH (hormonu anty – Mullerowskiego) Typu II w raku trzonu macicy u kobiet."

Przedstawiona przez doktorantkę rozprawa doktorska podzielona jest na kilka rozdziałów i obejmuje część wstępną, w której przedstawiono anatomię i fizjologię układu rozrodczego, epidemiologię i patofizjologię raka endometrium oraz strukturę i funkcjonowanie hormonu anty-Mullerowskiego (AMH) i jego receptora typu II (AMHRII). Obszernie została omówiona niestabilność mikrosatelitarna. Istotny element tej części to profesjonalnie wykonane, oryginalne ilustracje. Następnie, klarownie przedstawione zostały cele pracy oraz materiały i metody, w których zawarto opis badań histopatologicznych, immunohistochemicznych przy użyciu mikromacierzy tkankowych oraz badań molekularnych. Następnie omówiono wyniki badań z licznymi tabelami.

Wyniki badań doktorantki sugerują zróżnicowanie w ekspresji AMH, AMHRII i statusu deficytu systemu naprawy błędnie sparowanych zasad (MMRd) w zależności od różnych czynników. Zaobserwowano ekspresję AMH u 23 spośród 218 pacjentek. Okazało się, że poziom ekspresji AMH zależał od średniego czasu karmienia piersią, indeksu BMI pacjentki, liczby poronień oraz typu nowotworu wg klasyfikacji Bokhmana. Wyniki te sugerują, że te czynniki mogą mieć wpływ na ekspresję AMH w raku endometrium. Podobnie jak w przypadku AMH, ekspresja AMHRII nie była zależna od statusu MMRd. Analiza wykazała, że najlepiej dopasowany model sugerował zależność ekspresji AMHRII głównie od typu nowotworu. Oznacza to, że różne typy raka endometrium mogą mieć różny poziom ekspresji AMHRII. Jeśli chodzi o status MMRd, nie stwierdzono istotnych statystycznie zależności między obecnością MMRd a innymi czynnikami, takimi jak porody, poronienia, stosowanie antykoncepcji hormonalnej, hormonalnej terapii zastępczej, cukrzycy typu 2 i nadciśnienia. Nie wykazano również związku między MMRd a wiekiem pacjentki, liczbą porodów, wskaźnikiem BMI, masą noworodka, średnim czasem karmienia piersią ani liczbą poronień. Jednak zauważono statystycznie istotne różnice w występowaniu MMRd w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu wg klasyfikacji FIGO. MMRd było częściej obecne w przypadku stopnia FIGO I (IA i IB) i rzadziej w wyższych stopniach zaawansowania. Ponadto, obecność MMRd była częściej obserwowana w przypadku raka

endometrioidnego, G2 w porównaniu do innych typów raka endometrium. Podsumowując, wyniki badań sugerują istnienie zróżnicowania w ekspresji AMH, AMHRII i statusie MMRd w raku endometrium. Czynniki takie jak średni czas karmienia piersią, indeks BMI, liczba poronień i typ nowotworu mogą wpływać na ekspresję AMH. Ekspresja AMHRII jest głównie zależna od typu nowotworu. Natomiast obecność MMRd różni się w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu i typu histologicznego raka endometrium.

W dyskusji doktorantka omówiła nowy podział raka endometrium oparty na charakterystyce molekularnej, który wprowadza nowe światło na zrozumienie patogenezy i przebiegu tej choroby. Wyróżnia się cztery grupy raka endometrium: ultra-zmutowaną POLE, hyper-zmutowaną MMRd, z mutacją w genie TP53 oraz z alteracjami molekularnymi z dużą ilością kopii. To tworzy podstawy do dalszych badań nad innymi czynnikami wpływającymi na rozwój i przebieg tej choroby. Raki endometrium z grupy MMRd stanowią drugą pod względem liczebności grupę. Można je stosunkowo łatwo zidentyfikować za pomocą prostych i tanich metod diagnostycznych, takich jak panel immunohistochemiczny. Wyniki badań wykazały, że identyfikacja grupy MMRd za pomocą immunohistochemii jest bardziej skuteczna niż za pomocą zaawansowanych metod biologii molekularnej, takich jak RT-PCR.

Raki endometrium częściej wykazują minimalne zmiany w sekwencjach mikrosatelitarnych w porównaniu do raków jelita grubego. Wyniki testu Idylla MSI mogą dawać fałszywie ujemne wyniki w przypadku mutacji germinalnej w genie hMSH6. Różnice w ekspresji białka AMH wydają się odgrywać rolę w powstawaniu i rozwoju raka endometrium. Hormon AMH może działać antagonistycznie wobec estrogenów, które mogą promować karcynogenezę. Wiek pacjentek nie ma istotnego wpływu na status MMR ani na ekspresję receptorów AMHRII. Raki MMRd mogą mieć różne podłoże genetyczne, zarówno dziedziczne, jak i sporadyczne. Unikalne czynniki i złożone sieci hormonalne wpływają na rozwój raka endometrium. Podwyższony poziom estrogenów, niezrównoważony progestagenami, ma prokarcynogenny wpływ na błonę śluzową trzonu macicy, dlatego czynniki zmniejszające ekspozycję endometrium na estrogeny mogą hamować rozwój raka endometrium. Doktorantka wyraziła potrzebę kontynuacji badań nad rolą różnych czynników w karcynogenezie raka endometrium, w tym roli hormonu AMH i mechanizmów endokrynnych.

W podsumowaniu pragnę stwierdzić, że rozprawa doktorska lek. Marty Szadurskiej-Noga została przejrzyście napisana a wyniki badań zostały przedstawione w sposób systematyczny. Rozprawa ta stanowi bardzo interesujący wkład w badania nad biomarkerami nowotworów o charakterze potencjalnie prognostycznym i predykcyjnym. Doktorantka wykazała się umiejętnością planowania i prowadzenia wielodysyplinarnego projektu badawczego, właściwego doboru technik badawczych i wyciągania rzetelnych wniosków na podstawie uzyskanych wyników badań. Według mojej opinii praca spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim. Wnoszę zatem do Wysokiej Rady Naukowej

Dyscypliny nauki medyczne Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego o przyjęcie rozprawy i dopuszczenie lek. Marty Szadurskiej-Noga do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



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