



15-230 Białystok
ul. Mickiewicza 2A
skr. pocztowa 15

**UNIwersytet Medyczny
w Białymstoku
Zakład Anatomii Prawidłowej Człowieka**

Kierownik: Prof. dr hab. Janusz Dzieciot



tel. (+48) 85 748 5661
tel/fax. (+48) 85 748 5664
e-mail: anatomia@umb.edu.pl

UNIwersytet Medyczny
w Białymstoku
Zakład Anatomii Prawidłowej Człowieka
15-089 Białystok, ul. A. Mickiewicza 2A, skr. poczt. 15
tel. 085 748 56 61, tel./fax 085 748 56 64

Białystok, 11.04.2022 roku

OCENA

rozprawy doktorskiej magister Joanny Spętana

„Ekspresja PD-L1 w wybranych chłoniakach nieziarniczych B-komórkowych”

Uchwałą Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu została mi powierzona ocena rozprawy doktorskiej magister Joanny Spętana, przeprowadzonej pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Michała Jelenia.

Układ odpornościowy odgrywa podstawową rolę w ochronie organizmu przed wieloma czynnikami chorobotwórczymi, poprzez ich identyfikację i reakcję z określonymi patogenami oraz komórkami nowotworowymi. Komórkami aktywnie uczestniczącymi w reakcjach odpornościowych są limfocyty. Są one komórkami heterogennymi, pełniącymi wielorakie funkcje i są wytwarzane w różnych lokalizacjach. Występują między innymi w węzłach chłonnych i grudkach chłonnych błon śluzowych, szpiku, grasicy.

Zaburzenia w systemie odpornościowym mogą wynikać między innymi z jego niewydolności funkcjonalnej i/lub patologicznej proliferacji. Niekontrolowany rozrost komórek wchodzących w skład układu odpornościowego może prowadzić do rozwoju chorób określanych chorobami limfoproliferacyjnymi, w tym chorób nowotworowych. Do tej grupy nowotworów zaliczane są chłoniaki określane jako chłoniaki ziarnicze i nieziarnicze.

Chłoniakami nieziarniczymi określane są nowotwory charakteryzujące się klonalnym rozrostem limfocytów o różnym stopniu zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T i NK. Jest to grupa chorób o zróżnicowanej patogenezie, różnym obrazie morfologicznym i przebiegu klinicznym. Chłoniaki nieziarnicze stanowią około 5–7% wszystkich nowotworów u dzieci i zajmują 6 miejsce pod względem częstości występowania u dorosłych.

Przebieg kliniczny chłoniaków nieziarniczych, nawet o tym samym typie histologicznym, profilu immunohistochemicznym i stopniu klinicznego zaawansowania, bywa odmienny. Wprowadzenie dodatkowego kryterium diagnostycznego, jak ocena ekspresji PD-L1, może przyczynić się do sprecyzowania spersonalizowanej terapii celowanej. Dlatego też podjęty przez Doktorantkę temat badawczy uważam za bardzo istotny i mogący mieć wpływ na praktyczne zastosowanie w diagnostyce klinicznej.

We wstępie pracy Doktorantka w zwięzłej formie przedstawiła strukturę i mechanizm działania układu odpornościowego. Wskazała na konsekwencje jego zaburzeń, prowadzące do rozwoju chorób autoimmunologicznych. Opisała rolę receptora programowanej śmierci 1 (PD-1) i mechanizm przekazywania sygnału hamującego w limfocytach T, opisała szlak receptora i ligandu programowanej śmierci komórki (PD-1/PD-L1). Przedstawiła historię, mechanizm i możliwości praktycznego wykorzystania w immunoterapii nowotworów inhibitorów immunologicznego punktu kontrolnego CTLA-4 i PD-1 lub jego ligandów. Przedstawiła charakterystykę morfologiczną i immunofenotypową oraz kryteria diagnostyczne i kliniczne decydujące o rozpoznaniu histopatologicznym i określeniu stopnia klinicznego zaawansowania chłoniaka grudkowego i chłoniaka rozlanego z dużych komórek B. Uzasadniła wybór tych właśnie chłoniaków do swoich badań.

Szczegółowe uzasadnienie badania oceny ekspresji PD-L1 w chłoniaku grudkowym i chłoniaku rozlanym z dużych limfocytów B magister Justyna Spętana przedstawiła w rozdziale założenia i cel pracy. Podkreśliła ograniczoną liczbę publikacji na ten temat, zarówno w zakresie oceny komórek nowotworowych jak i komórek układu odpornościowego w tych chłoniakach. Cele szczegółowe pracy obejmowały ocenę ekspresji PD-L1, jej zależności z wybranymi parametrami kliniczno-patologicznymi oraz próbę wykazania możliwości zastosowania określonej ekspresji PD-L1 jako czynnika predykcyjnego.

Doktorantka swoje badania przeprowadziła w oparciu o retrospektywny materiał archiwum Zakładu Patomorfologii i Cytologii Onkologicznej UM we Wrocławiu. Na prowadzenie badań uzyskała zgodę Komisji Bioetycznej (Nr 99/2019). Szczegółową analizę badanych pacjentów, uwzględniającą między innymi wiek, płeć, stopień klinicznego zaawansowania, dane laboratoryjne magister Justyna Spętana przedstawiła w rozdziale materiał i metodyka. W rozdziale tym opisała także

zastosowaną metodę immunohistochemiczną ekspresji PD-L1, skalę stopnia wybarwienia guza i zastosowane statystyki opisowe i testy statystyczne.

W kolejnym rozdziale Doktorantka przedstawił wyniki badań w formie doskonałej jakości rycin oraz krótkiej formie opisowej analizy porównawczej badanych parametrów. Wyniki przedstawiła także w formie tabel i rycin. Taka forma prezentacji wyników jest bardzo przejrzysta i przekonująca do przedstawionych w dalszej części pracy wniosków oraz podnosi wartość pracy. W rozdziale tym magister Justyna Spętana podkreśliła, co zawarła także we wnioskach, że analiza statystyczna wykazała, że w grupie pacjentów z rozpoznaniem chłoniakiem rozlanym z dużych limfocytów B ekspresja PD-L1 występuje na poziomie niskim lub wysokim, a w grupie pacjentów z chłoniakiem grudkowym w większości przypadków ekspresja ta była nieobecna. Stwierdzenie takie wynikało ze szczegółowej analizy statystycznej uzyskanych wyników w oparciu o prawidłowo dobrane parametry opisowe i testy. Analiza ta obejmowała zależność poziomu ekspresji PD-L1 w obu chłoniakach w odniesieniu do stopnia złośliwości histologicznej (G), stopnia klinicznego zaawansowania choroby (Ann Arbour), skali ECOG i IPI, a także ekspresji Ki-67 i poziomu LDH.

Uzyskane wyniki wskazują na bardzo dobrą znajomość przez Doktorantkę badanego zagadnienia. Potwierdza to także przedstawiona w pracy dyskusja. Została ona przedstawiona w bardzo interesującej formie, nawiązującej do pierwszej części pracy z wykorzystaniem właściwie dobranego piśmiennictwa, które obejmuje zarówno publikacje z ostatnich lat jak i zasadnicze pozycje z lat wcześniejszych.

W oparciu o przeprowadzoną analizę Doktorantka sformułowała wnioski, z których wynika, że u chorych z chłoniakiem grudkowym wysoki stopień złośliwości histologicznej predysponuje do obecności ekspresji PD-L1 na poziomie niskim lub wysokim. Ograniczone stadium choroby w tym chłoniaku cechuje brak takiej ekspresji. Ograniczona ekspresja występuje także u chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych limfocytów B i w ograniczonym stadium choroby. Pomimo, że w ostatnim wniosku Doktoranta stwierdza, że „prawdopodobnie ekspresja PD-L1 nie znajduje zastosowania jako czynnik predykcyjny w omawianych chłoniakach” uważam, że uzyskane wyniki mogą być wykorzystane jako dodatkowe kryterium diagnostyczne.

Realizacja zaplanowanych badań wymagała dużego wkładu pracy i wiedzy diagnostycznej. Doktorantka wykazała się gruntowną znajomością tematu i umiejętnością rozwiązywania zadania badawczego, co jest szczególnie istotne przy

prowadzeniu badań z wykorzystaniem badań morfologicznych.

Stwierdzam, że rozprawa doktorska magister Joanny Spętana „Ekspresja PD-L1 w wybranych chłoniakach nieziarniczych B-komórkowych” spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późniejszymi zmianami).

Mam zaszczyt przedstawić Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie magister Joanny Spętana do dalszych etapów przewodu doktorskiego i wnioskuję o wyróżnienie rozprawy.

Prof. dr hab. n. med. Janusz Dzięcioł

KIEROWNIK
Zakładu Anatomii Prawidłowej Człowieka

prof. dr hab. n. med. Janusz Dzięcioł

