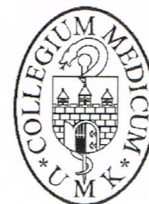




Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
Katedra Dermatologii,
Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunodermatologii
Kierownik *dr hab. med. Rafał Czajkowski*
ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz
tel./fax (4852) 585 3867
e-mail: kikderm@cm.umk.pl



Bydgoszcz, 2014-08-08

**Recenzja pracy doktorskiej lek. Marty Wojciechowskiej-Zdrojowy
p.t. „Ekspresja podopłaniny w rakach skóry oraz w rogowaceniu słonecznym”.**

Raki skóry są nowotworami pochodzenia nabłonkowego i stanowią około 30% wszystkich nowotworów złośliwych występujących u człowieka i 95% nowotworów złośliwych skóry. Najczęściej rozpoznawanymi nieczerniakowymi nowotworami skóry są rak podstawnokomórkowy (BCC-basal cell carcinoma) oraz rak kolczystokomórkowy (SCC-squamous cell carcinoma). Należy pamiętać, że niektóre postaci kliniczne raka podstawnokomórkowego (rak podstawnokomórkowy twardzinopodobny, drobnoguzkowy oraz rak podstawnokolczystokomórkowy) mogą charakteryzować się złośliwym przebiegiem klinicznym i wymagają zachowania szczególnej ostrożności diagnostyczno-terapeutycznej. Zachorowalność na nieczerniakowe nowotwory skóry w Europie wynosi około 90 przypadków na 100 000, a w Polsce około 10 przypadków na 100 000 rocznie. Etiopatogeneza raków skóry związana jest głównie z nadmierną ekspozycją na promieniowanie ultrafioletowe i jest zależna od sumarycznej dawki promieniowania działającego na skórę człowieka. Znane są również liczne stany przedrakowe oraz raki *in situ*, które predysponują do rozwoju choroby nowotworowej przerzutowej. Jednym z takich stanów klinicznych jest rogowacenie słoneczne (actinic keratosis), które charakteryzuje się

występowaniem atypowych keratynocytów w obrębie naskórka (KIN-keratinocyte intraepithelial neoplasia), a w przypadku kategorii KIN 3 klasyfikowane jest jako rak kolczystokomórkowy *in situ*. Opisane powyżej stany kliniczne stały się punktem wyjścia do badań porównujących ekspresję podoplaniny w masie guzów oraz podścielisku nowotworów, co stanowiło jeden z celów przedstawionej mi do recenzji pracy doktorskiej.

Podoplanina jest glikoproteiną błonową ulegającą ekspresji w tkankach prawidłowych, np. komórkach pęcherzyków płucnych, podocytach kłębuszków nerkowych, mioepitelialnych komórkach ślinianek oraz innych. Liczne badania wykazały obecność podoplaniny w naczyniach chłonnych, nie twierdzono natomiast jej ekspresji w naczyniach krwionośnych (zarówno żylnych, jak i tętnicznych). Podoplanina bierze udział w ruchu komórki i reorganizacji cytoszkieletu aktynowego i ułatwia agregację płytek. Mając na uwadze biologiczne funkcję omawianej glikoproteiny oraz jej obecność w naczyniach chłonnych można przypuszczać, że podoplanina odgrywa istotną rolę w procesie nowotworzenia, szczególnie na etapie promocji i progresji nowotworu. Nasiloną ekspresję genu kodującego podoplaninę stwierdzono w wielu nowotworach, np. raku kolczystokomórkowym krtani, raku szyjki macicy, raku przełyku, nowotworach ośrodkowego układu nerwowego i innych. Temat rozprawy doktorskiej wpisuje się w aktualną problematykę dotyczącą badania mechanizmów molekularnych predysponujących do rozwoju nowotworów skóry oraz poszukiwania nowych markerów skórnej kancerogenezy.

Przedstawiona do recenzji praca ma typowy dla rozpraw doktorskich układ i składa się z następujących rozdziałów: wstęp, założenia i cel pracy, materiały i metody, wyniki, omówienie, wnioski, streszczenie, piśmiennictwo. Dysertacja obejmuje 171 stron, zawiera liczne tabele i ryciny dokumentujące przeprowadzone przez Doktorantkę badania.

We Wstępie pracy Autorka szczegółowo opisuje nieczerniakowe nowotwory skóry oraz rogowacenie słoneczne (etiopatogenezę, obraz kliniczny i diagnostykę). Doktorantka omawia

również strukturę i funkcje podoplaniny, a także szczegółowo opisuje rolę naczyń limfatycznych w patogenezie i progresji chorób nowotworowych. Zawarte we wstępie informacje są dobrym punktem wyjścia do badań własnych i świadczą o bardzo dobrym przygotowaniu merytorycznym Doktorantki do prowadzenia badań.

Praca ma charakter oryginalny, a jej celem była:

1. Ocena ekspresji podoplaniny w masie guza i w podścielisku raka kolczystokomórkowego, podstawnokomórkowego oraz w rogowaceniu słonecznym.
2. Ocena gęstości naczyń limfatycznych w masie guza i w podścielisku nowotworowym raka kolczystokomórkowego, podstawnokomórkowego i w rogowaceniu słonecznym.
3. Porównanie ekspresji podoplaniny w masie guza i podścielisku raków skóry i w rogowaceniu słonecznym.
4. Ocena ewentualnej zależności pomiędzy ekspresją podoplaniny a liczbą naczyń chłonnych w raku kolczystokomórkowym, podstawnokomórkowym i w rogowaceniu słonecznym.
5. Ocena użyteczności podoplaniny jako markera do oceny zaawansowania i progresji procesu nowotworowego w rakach skóry i rogowaceniu słonecznym.

W rozdziale „Materiały i metody” Autorka szczegółowo opisuje charakterystykę chorych, od których pobrano materiał biologiczny do badań histopatologicznych oraz immunohistochemicznych oraz przedstawia metodykę badania immunohistochemicznego podoplaniny. W rozdziale tym przedstawiona jest również technika oceny liczby naczyń chłonnych w podścielisku nowotworowym oraz masie guza. Metody zastosowane w pracy oraz opracowanie statystyczne uzyskanych wyników nie budzą moich zastrzeżeń.

Wyniki badań są dobrze udokumentowane i przedstawione w przejrzysty i staranny sposób.

Doktorantka wykazała, że:

1. Ekspresja podoplaniny w raku kolczystokomórkowym, zarówno w masie guza, jak i w podścielisku jest wyższa niż w raku podstawnkomórkowym, rogowaceniu słonecznym i w skórze zdrowej.
2. Ekspresja podoplaniny w raku podstawnkomórkowym i w rogowaceniu słonecznym (oceniana w masie zmiany i podścielisku) nie wykazuje różnic i jest podobna do ekspresji stwierdzanej w skórze zdrowej.
3. Liczba naczyń chłonnych w raku kolczystokomórkowym i podstawnkomórkowym, zarówno w masie guza, jak i podścielisku, nie różni się między sobą; jest natomiast większa w porównaniu do ognisk rogowacenia słonecznego.
4. Wydaje się, że podoplanina może być markerem skórnej kancerogenezy, bowiem nasilenie ekspresji podoplaniny w raku kolczystokomórkowym:
 - jest wyższe w podścielisku w typie nierogowaciejącym niż w typie rogowaciejącym
 - koreluje z głębokością nacieku nowotworowego i ze stopniem zróżnicowania komórek raka
 - w masie guza koreluje z liczbą naczyń chłonnych

W dyskusji Autorka omawia i porównuje uzyskane wyniki z danymi z piśmiennictwa.

Omówienie wyników jest bardzo ciekawe, logiczne i przeprowadzone w oparciu o najnowsze światowe piśmiennictwo dotyczące przedmiotowej tematyki. Dysertację kończą cztery wnioski, które odpowiadają na postawione cele badawcze. Piśmiennictwo wykorzystane w pracy jest aktualne, głównie anglojęzyczne i zostało właściwie dobrane.

Z obowiązku recenzenta zwracam uwagę na brak należytej staranności podczas przygotowania wykazu skrótów, dotyczącej ich pominięcia w tekście oraz niepotrzebnego rozwinięcia niektórych skrótów w tekście i jednoczesnego umieszczenia ich w wykazie. W podrozdziale 1.2. Autorka opisuje wpływ promieniowania ultrafioletowego na proces patogenezy nowotworów skóry. Podczas przygotowania pracy do druku proponuję umieścić w tym punkcie bardzo istotną uwagę o immunosupresyjnych właściwościach promieniowania UVA, które promuje rozwój nowotworów skóry. W rozdziale 2 (Założenia i cel pracy) Doktorantka zbyt dużo miejsca przeznaczyła na informacje teoretyczne, które zostały przedstawione we Wstępie recenzowanej pracy. Pomijając nieliczne pomyłki edytorskie dotyczące również poprawnej pisowni, nie dopatrzyłem się większych błędów merytorycznych.

Powyższe uwagi nie umniejszają wartości pracy, która pod względem merytorycznym jest bardzo wartościowa. Ogólnie oceniam rozprawę doktorską lek. Marty Wojciechowskiej-Zdrojowy pozytywnie. Pełna realizacja postawionego celu oparta o analizę materiału badawczego, poprawne zastosowanie metod badawczych i testów statystycznych, swobodne poruszanie się w zakresie realizowanego tematu, wskazują, że Doktorantka jest osobą potrafiącą zaplanować i przeprowadzić badanie naukowe, sformułować wnioski i poprawnie omówić uzyskane wyniki.

Rozprawa odpowiada warunkom określonym w Ustawie z dnia 14.03.2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach naukowych i tytule naukowym w zakresie sztuki (Dz.U. nr. 65 poz. 595) z późniejszymi zmianami. W związku z powyższym mam zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lek. Marty Wojciechowskiej-Zdrojowy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Mając na uwadze wysoką ocenę merytoryczną i wartość poznawczą recenzowanej rozprawy doktorskiej zgłaszam wniosek o jej wyróżnienie.

KIEROWNIK
Katedry Dermatologii,
Chorób Przeniesionych Drogą Płciową
i Limfodermatologii
dr hab. Rafał Czajkowski