

Wrocław, 01. 02. 2016 r.

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Pani mgr analityki medycznej Ireny Duś pod tytułem „Karcinogeneza w błonie śluzowej jamy ustnej w oparciu o badania immunoreaktywności białka SPARC i analizy obecności DNA *Candida albicans*”. Promotorzy: dr hab. n. med. Małgorzata Radwan-Oczko, prof. nadzw. i dr hab. n. med. Agnieszka Hałoń, prof. nadzw. Wydana zgodnie z pismem z dnia 21.12.2015r Pani Dziekan Wydziału Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu prof. dr hab. n. med. Joanny Rymaszewskiej.

Powyższa praca jest poprawnie skonstruowana. Liczy 104 stron tekstu w języku polskim i streszczenie w języku angielskim, a także 27 tabel i 45 rycin. Tabele poprawnie ułożone i czytelne. Ryciny odpowiedniej jakości. Części pracy typowe: wstęp, założenia i cel pracy, materiały i metody, wyniki, dyskusja i wnioski. Są one właściwie omówione i adekwatnie do wagi poruszanych problemów rozbudowane.

Doktorantka we wstępie wyczerpująco definiuje terminologię, klasyfikację i mechanizmy neoplazji nabłonka jamy ustnej z uwzględnieniem dwóch badanych czynników: białka SPARC czyli osteonektyny, które uznane jest za induktor angiogenezy i progresji nowotworu oraz obecności w procesie karcinogenezy *Candida albicans*, drożdżaka wydzielającego białka z rodziny SAP. Założenia pracy zostały jasno sformułowane i potem konsekwentnie zrealizowane. Do założeń tych Doktorantka trafnie dobrała materiał w sumie od 60 pacjentów w postaci bloczków parafinowych oraz zastosowała adekwatne do planu harmonogramu prac, procedury technologiczne. W sumie na pięć postawionych na początku pracy problemów Doktorantka odpowiedziała wyczerpująco na cztery z nich: 1. opracowanie metody detekcji DNA *Candida albicans* przy użyciu techniki PCR, 2. porównanie i usystematyzowanie klasyfikacji histopatologicznych i systemów oceny zmian nabłonkowych jamy ustnej, 3. ocena immunohistochemiczna występowania tkankowego białka SPARC w różnych stadiach histopatologicznych, klinicznie rozpoznanych jako leukoplakia, 4. analiza zależności pomiędzy ekspresją białka SPARC a parametrami kliniczno-patologicznymi. Piąte zagadnienie tj. ocenę obecności DNA *Candida albicans* a zaawansowanie histopatologiczne zmian w badanym materiale Doktorantka omówiła głównie w dyskusji a w mniejszym stopniu w eksperymencie. Szerokie i wyczerpujące udzielenie odpowiedzi na pozostałe cztery tematy z nadatkiem wyczerpuje wymagania stawiane dysertacji doktorskiej. Dyskusja jest poprowadzona ze swadą w oparciu o właściwie dobrane piśmiennictwo. W całej pracy stwierdziłem drobne błędy literowe, które jednak przed oddaniem pracy do druku należy poprawić /patrz załącznik/. Zwraca też uwagę mało

czytelny opis górnej części ryciny 2 na str.33 i ryciny 3 na str.35. Opis ryciny 12 na str. 45 sugeruję uzupełnić po słowie „z hyperkeratozą” - „i z granulacją”, gdyż rozrost warstwy ziarnistej rzuca się w oczy na tej mikrofotografii. Wykaz skrótów sugeruję uzupełnić o polską terminologię we wszystkich 20 skrótach a nie tylko w 13. Należy podkreślić dobrą jakość mikrofotografii zarówno preparatów barwionych rutynowo hematoksylina i eozyną, jak i preparatów immunohistochemicznych. Dużym plusem pracy jest aktualny przegląd piśmiennictwa, w przeważającej większości anglojęzycznego. Dobrze dobrana bibliografia liczy 74 pozycje, z czego prawie połowa to prace z ostatnich dwóch lat czyli z 2014 i 2015 roku. Doktorantka umiejętnie wykorzystuje te opracowania źródłowe zarówno podczas planowania i przeprowadzenia ekperymentu badawczego jak i w dyskusji. Wnioski wynikają konsekwentnie z dokładnie opisanych poszczególnych badań przeprowadzonych przez Doktorantkę. I tak opracowała ona skuteczną metodę izolacji DNA Candida albicans przy użyciu PCR. Stwierdziła, że klasyfikacja OIN /Oral Intraepithelial Neoplasia/ może być cennym uzupełnieniem rutynowego rozpoznawania stopnia zaawansowania raka jamy ustnej. Wykazała wzrost ekspresji białka SPARC wraz z progresją zmian histopatologicznych rakowaciejącego nabłonka śluzówki jamy ustnej. I w końcu zaobserwowała u badanych pacjentów częstszy rozwój leukoplakii na błonie śluzowej policzka, a raka na języku. Ważne jest przypomnienie i podkreślenie, że dla praktyki klinicznej i onkologicznej niezbędne jest stosowanie roztworu zbuforowanej formaliny nie tylko dla badań immunohistochemicznych, ale i dla badań genetycznych oraz że optymalny okres przechowywania bloczka parafinowego do badań genetycznych to nie więcej niż ok.5 lat. Słusznym też jest wniosek Doktorantki dotyczący dalszych badań na większej grupie pacjentów dla stwierdzenia jaki jest związek między produkcją osteonektyny czyli białka SPARC, a tworzeniem przerzutów raka płaskonabłonkowego jamy ustnej badanego przez Autorkę. Być może to będzie kierunek dalszych prac Doktorantki.

Uważam, że powyższa bardzo ciekawa praca z pogranicza biologii, genetyki i patomorfologii wnosi istotny wkład w poznanie złożonych mechanizmów karcinogenezy. Jej poziom dowodzi znakomitego opanowania warsztatu badawczego i zasługuje na wyróżnienie zgodnie z odpowiednimi przepisami Wydziału i taki wniosek składam.

Powyższa rozprawa doktorska spełnia warunki określone w Ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym. Tak więc na podstawie mojej powyższej oceny zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Szkolenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie Pani mgr analityki med. Ireny Duś do dalszych etapów postępowania w przewodzie doktorskim.

Dr hab. n. med. Andrzej Wojnar

Dr hab. nauk med. ANDRZEJ WOJNAR
prof. nadzw. WSF
Specj. patomorfolog i lek. dermatolog
3195368

Błędy literowe:

- str.2 wiersz 13 winno być „jako najbardziej”pisane oddzielnie nie łącznie
- str2 wiersz19 winno być „ustnej” a nie „usntej”
- str.5 wiersz 9 winno być „ustnej” a nie „usntej”
- str14 wiersz 14 winno być „jako najbardziej”pisane oddzielnie nie łącznie
- str.16 wiersz 7 należy skreślić „i”
- str.19 wiersz 5 winno być „ustnej” a nie „usntej”
- str.20 wiersz 10 brak słowa „za”
- str 20 ryc.1 winno być „gojenia” a nie „gejenia”
- str 21 wiersz 32 winno być „sposób” a nie „sposobu”
- str24 wiersz 17 winno być „ustnej” a nie „usntej”
- str34 wiersz 18 winno być „w Tabeli 7” a nie „w Tabeli 5”
- str 35 wiersz 5 winno być „na Rycinie 3” a nie „na Rycinie X”
- str37 wiersz 6 winno być „w Tabeli 8 „ a nie „ w Tabeli 6”
- str 44,45,46,47,48,winno być „Lublana” a nie „Ljulbjana”
- str 64 wiersz 5 i 14 winno być”Lublana” a nie „Ljulbjana”
- str 78 wiersz 3 brak w zdaniu orzeczenia „jest”
- str.80 wiersz 11 winno być „wycinek” a nie „wcinek”
- str.85 wiersz 7 winno być „w nabłonku” a nie „w nabłonki”
- str.101 wiersz 20,24,27,31,34 winno być „Lublana” a nie „ Ljulbjana”
- str.102 wiersz 2,5,8,11 winno być „Lublana” a nie „Ljulbjana”