



Śląski Uniwersytet Medyczny w
Katowicach

Uniwersytet Medyczny
we Wrocławiu



RPW/20346/2023 P
Data: 2023-11-10

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
BIURO RADY DYSCYPLINY
NAUKI MEDYCZNE

wpt.
dnia

10-11-2023

L. dz. RN-BM/

2038

VIDI:

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
Malon
prof. dr hab. Agnieszka Haloń

Oddział Kliniczny
Dermatologii

Katedry Chorób
Wewnętrznych,
Dermatologii
i Alergologii

41-800, Zabrze,
ul. M. C. Skłodowskiej 10

Kierownik Oddziału
Klinicznego Dermatologii:
Dr hab. n. med. Maciej Pastuszczyk

SEKRETARIAT

tel.: (+48 32) 2713165
tel.: (+48 32) 3732323

fax: (+48 32) 2713165
dermalerg@sum.edu.pl

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Katarzyny Nowogrodzkiej

pt. „Ocena ekspresji nestyny w różnych postaciach histologicznych
niemelanocytowych nowotworów skóry”

z Katedry i Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Alergologii

Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Promotor: Dr hab. med. Alina Jankowska-Konsur

Na przedstawioną mi do recenzji rozprawę doktorską składa się manuskrypt liczący wraz z bibliografią 135 stron mający typowy układ dla rozpraw doktorskich.

Nowotwory skóry to najczęściej występujące nowotwory w populacji rasy kaukaskiej. Szacunki wskazują, że zachorowalność na nie stale rośnie, co najpewniej wiąże się ze starzeniem się społeczeństwa, ale także z coraz mniej rozsądną ekspozycją na promieniowanie UV.

Czynniki ryzyka rozwoju nowotworów skóry, jak precyzyjnie opisuje to we wstępie Doktorantka można podzielić na modyfikowalne, czyli takie na które teoretycznie człowiek ma wpływ oraz te, które uwarunkowane są głównie genetycznie i pozostają przynajmniej na razie poza możliwościami ingerencji medycznej. We wstępie Doktorantka prezentuje również przegląd współczesnych metod leczenia niemelanocytowych nowotworów skóry. To ważne, że zwraca uwagę, że poza klasycznymi, chirurgicznymi sposobami istnieją także inne, mniej inwazyjne, ale również o potwierdzonej skuteczności, takie jak m.in. kriochirurgia, terapia fotodynamiczna czy miejscowe zastosowanie modulatorów odpowiedzi immunologicznej. Niechirurgiczne metody leczenia niemelanocytowych nowotworów skóry wydają się zyskiwać na popularności w związku z większą dostępnością i szybszą rekonwalescencją pozabiegową. Metody te są również interesującą alternatywą dla nietypowych i trudnych anatomicznie lokalizacji zmian nowotworowych.



Największym jednak wyzwaniem współczesnej dermatoonkologii wydaje się nawrotowość zmian nowotworowych po ich usunięciu. Sugeruje się z kolei, że nawrotowość może być ściśle powiązana z pewnymi właściwościami guza. Ich identyfikacja jeszcze przed podjęciem decyzji o sposobie leczenia, pozwoliłaby na wybranie najlepszej metody terapeutycznej.

Te rozważania przyświecały powstaniu niniejszej rozprawy doktorskiej. Jednym z bardziej interesujących białek uczestniczących w biologii różnych nowotworów jest nestyna, która uczestniczy zarówno w organogenezie jak i metabolizmie komórek już w pełni zróżnicowanych. Co interesujące, nestyna jest białkiem filamentów pośrednich, ale silnie determinuje przeżycie komórek. Te jej właściwości sprawiają, że jest ona obecnie w kręgu zainteresowania onkologii klinicznej i doświadczalnej. Nestyna poprzez różne mechanizmy wydaje się sprzyjać rozwojowi nowotworów.

Doktorantka we wstępie dokonała bardzo szczegółowego przeglądu literatury na temat znaczenia nestyny w biologii różnych nowotworów. W mojej opinii jest to obecnie najbardziej aktualne i przedstawione w przystępny sposób kompendium wiedzy w tym przedmiocie, które w sposób jednoznaczny uzasadnia podjęcie badań własnych będących przedmiotem rozprawy. Dotychczas dane literaturowe wskazują na to, że zwiększona ekspresja nestyny w obrębie wielu nowotworów koreluje z nasileniem proliferacji komórek nowotworowych oraz opornością na chemioterapię. Nestyna w wielu nowotworach nabłonkowych i nienabłonkowych koreluje także z nasileniem angiogenezy, co sprawia, że może być dobrym markerem progresji nowotworu i skłonności guza do tworzenia przerzutów.

Założenia i cel pracy Doktorantka sformułowała klarownie. Zaplanowała ocenić ekspresję nestyny w komórkach raka kolczystokomórkowego i podstawnocomórkowego skóry oraz komórkach rogowacenia słonecznego. Postanowiła także sprawdzić korelację ekspresji nestyny w badanych tkankach z gęstością naczyń krwionośnych oraz nasileniem ekspresji antygenu Ki-67.

Metodyka badania została zaprojektowana prawidłowo, a cały projekt uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej. Nasilenie ekspresji badanych białek i antygenów powierzchniowych oceniano za pomocą skal półilościowych. Stosowano przy tym pewne modyfikacje w zależności od analizowanego białka, co szczegółowo opisano.

Wyniki badania przedstawiono w sposób klarowny w licznych tabelach oraz na rycinach. W tym miejscu warto zwrócić uwagę na kilka zidentyfikowanych przez Doktorantkę niezwykle interesujących zależności. Wykazano bowiem, że ekspresja Ki-67 była istotnie wyższa w przypadkach rogowacenia słonecznego zlokalizowanego w zakresie skóry zastoniętej przed promieniowaniem UV niż z ogniskami na skórze odstoniętej. W dalszej części rozprawy nie udało mi się odnaleźć próby dyskusji lub wyjaśnienia tej obserwacji, co myślę byłoby ciekawe. Podobnie, większą gęstość naczyń zidentyfikowano w podścielisku ognisk

rogowacenia słonecznego na skórze nieeksponowanej na UV w porównaniu do ognisk eksponowanych. Istotnie zastanawia to, bo to właśnie zwiększona ekspozycja na promieniowanie UV nasila tworzenie nowych naczyń krwionośnych, co w praktyce klinicznej obserwujemy jako rumień.

Jak podejrzewano i co potwierdzają także doniesienia literaturowe, ekspresja nestyny była największa w zakresie ognisk raka kolczystokomórkowego (SCC). Spośród poddanych analizie jednostek chorobowych, to właśnie SCC charakteryzuje się najwyższą złośliwością rozumianą głównie poprzez zdolność do tworzenia przerzutów odległych. Także właśnie w SCC Doktorantka wykazała największą średnią gęstość naczyń w porównaniu do analizowanych pozostałych dwóch stanów klinicznych.

Jedną z najważniejszych obserwacji poczynionych w niniejszej rozprawie jest stwierdzenie dodatniej korelacji ekspresji nestyny z gęstością naczyń krwionośnych w podścielisku niemelanocytowych nowotworów skóry. Co niezwykle interesujące ekspresja nestyny była stwierdzana głównie w zakresie komórek śródbłonna drobnych naczyń krwionośnych. Drobne naczynia krwionośne w zakresie podścieliska guza to te „nowe”, dopiero powstające. Wynik ten, mimo że wymaga potwierdzenia w dalszych badaniach, może mieć kluczowe znaczenie dla praktyki klinicznej. Oznaczanie nestyny może bowiem prognozować zdolność nowotworu do angiogenezy i może pozwalać na określenie także dynamiki powstawania nowych naczyń krwionośnych.

Podsumowując, Doktorantka stwierdziła, że ekspresja nestyny w komórkach niemelanocytowych nowotworów skóry jest niewielka lub jej brak. Zgodne jest to z danymi pochodzącymi z literatury i spójne jest to z obserwacjami klinicznymi, w których niemelanocytowe nowotwory skóry wykazują niewielki potencjał do tworzenia przerzutów odległych upośledzając funkcję innych narządów i skutkując zgonem chorego. Po raz pierwszy jednak poddano analizie ekspresję nestyny w śródbłonkach naczyń krwionośnych podścieliska niemelanocytowych nowotworów skóry. Stwierdzono największą jej ekspresję w nowotworze skóry wykazującym spośród pozostałych poddanych analizie, największy potencjał do przerzutów odległych i największą skłonność do nawrotów po usunięciu chirurgicznym. Zachęcam w tym miejscu do podjęcia dalszych badań zmierzających do wyjaśnienia, czy badanie ekspresji nestyny w podścielisku nowotworów skóry może mieć znaczenie rokownicze w zakresie przydatnych klinicznie parametrów (jak np. skłonność do nawrotu, szybki wzrost guza, nasilenie destrukcji miejscowej, czy wieloogniskowość zmiany). Niezwykle ciekawe może być także ustalenie, czy wysoka ekspresja nestyny nie powinna pociągać za sobą wyłącznie chirurgicznych metod leczenia niemelanocytowych nowotworów skóry. Gdyż zapewnienie wyłącznie chirurgicznej doszczętności pozwala usunąć wszystkie naczynia, w tym też te drobne, mogące być w przyszłości punktem wznowy.

Badanie markerów w materiale tkankowym, zwłaszcza tym pochodzącym ze zmian nowotworowych jest niezwykle interesującym zagadnieniem. Pozwala

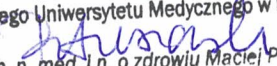
bowiem na poszukiwanie korelacji klinicznych w tym przede wszystkim z rokowaniem, a w następnej kolejności umożliwia dobranie optymalnej metody leczniczej.

Uzyskane przez Doktorantkę wyniki z jednej strony stanowią istotny i oryginalny wkład naukowy w badania nad biologią niemelanocytowych nowotworów skóry, a z drugiej strony mogą być niezwykle ważne dla praktyki klinicznej.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Katarzyny Nowogrodzkiej pt. „Ocena ekspresji nestyny w różnych postaciach histologicznych niemelanocytowych nowotworów skóry” spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm. Tym samym zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu z wnioskiem o przyjęcie dysertacji oraz dopuszczenie lek. Katarzyny Nowogrodzkiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Mając na uwadze wysoką wartość merytoryczną pracy, istotny wkład naukowy, aspekty praktyczne dysertacji składam wniosek o jej wyróżnienie.

Zabrze, dn. 6 listopada 2023 r.

KIEROWNIK
Oddziału Klinicznego Dermatologii
Katedry Chorób Wewnętrznych,
Dermatologii i Alergologii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

dr hab. n. med. i n. o zdrowiu Maciej Pastuszcak