

prof.dr hab.n.med. Barbara Zegarska
Katedra Kosmetologii
i Dermatologii Estetycznej
Collegium Medicum w Bydgoszczy,
UMK w Toruniu.

Bydgoszcz 22.04.2024.

VIDI:


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

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Marty Bağlaj-Oleszczuk
„Ocena ekspresji iryzyny, periostyny i podoplaniny w rogowaceniu
słonecznym, raku podstawnokomórkowym i kolczystokomórkowym skóry”.**

Promotorzy pracy:

dr hab. n. med. Alina Jankowska- Konsur

prof. dr hab. Marzenna Podhorska-Okołów

Niemelanocytowe raki skóry (NMSC), w tym rak podstawnokomórkowy (BCC) oraz rak kolczystokomórkowy (SCC), są najczęściej występującymi nowotworami u rasy kaukaskiej. Wśród nich przeważa BCC stanowiący 75-80% wszystkich NMSC. Charakteryzuje się miejscową złośliwością i niewielką tendencją do tworzenia przerzutów odległych. SCC, drugi pod względem częstości występowania, w dużej mierze powstaje na podłożu stanów przedrakowych, a także wiąże się z większym ryzykiem tworzenia przerzutów odległych w zaawansowanych stadiach niż BCC. Częstość występowania NMSC skóry wzrasta z roku na rok a ekspozycja na promieniowanie UV jest uznanym czynnikiem etiologicznym chorób nowotworowych skóry. Uważa się, że NMSC stały się schorzeniem cywilizacyjnym.

Raki niemelanocytowe NMSC skóry stanowią bardzo szerokie spektrum kliniczne zmian skóry, zaczynając od ogniskowych zmian przedrakowych (m. in. rogowacenie słoneczne AK), a kończąc na raku podstawnokomórkowym BCC i kolczystokomórkowym SCC. Pomimo tak częstego występowania klinicznego NMSC, nadal brakuje wielu danych o ich specyficznych, molekularnych markerach i ich aktywności biologicznej. Należy podkreślić, że są nowotworami w pełni wyleczalnymi, o ile rozpoznane i wdrożone leczenie będzie miało miejsce w ich wczesnym stadium. Wiele badań koncentruje się więc na poszukiwaniu czynników mających wpływ na rozwój i progresję NMSC.

Opisywana jest rola iryzyny, periostyny i podoplaniny w kancerogenezie. Wg danych literaturowych iryzyna w konkretnych przypadkach może hamować proliferację komórek nowotworowych, pozwala różnicować typy histologiczne danego nowotworu oraz guzy łagodne od złośliwych, wzmacnia cytotoxyczość wybranych chemioterapeutyków, a także może być markerem występowania przerzutów. Periostyna jest białkiem macierzy pozakomórkowej. Liczne badania udowodniły oddziaływanie periostyny na wzrost guza, apoptozę komórek, angiogenezę, a także promowanie powstania przerzutów. Podoplanina, będąca markerem specyficznym dla naczyń limfatycznych, jest obiektem wielu badań dotyczących procesu kancerogenezy jak i powstawania przerzutów. Udowodniony jest udział tego białka w indukowaniu migracji komórek nowotworowych, przejściu epithelialno-mezenchymalnym, a także promowaniu inwazji nowotworu poprzez reorganizację cytoszkieletu aktynowego komórek, co zwiększa ich ruchliwość. W konsekwencji, jej zwiększona ekspresja, w większości badanych przypadków, wiąże się z gorszym rokowaniem. Mimo, iż w dostępnym piśmiennictwie istnieją publikacje na temat ekspresji podoplaniny w zmianach łagodnych oraz rakach skóry, brakuje jednak badań dotyczących potencjalnych korelacji ekspresji podoplaniny z ekspresją iryzyny i periostyny.

Poszukiwanie markerów aktywności biologicznej w tak częstych schorzeniach jakim są niemelanocytowe nowotwory (NMSC) skóry wydaje się więc być w pełni uzasadnione. Dlatego też badanie będące podstawą pracy lek. med. Marty Bałaj-Oleszczuk pod kierunkiem promotorów: dr hab. n. med. Aliny Jankowskiej-Konsur oraz prof. dr hab. Marzenny Podhorska-Okolów dotyczące ekspresji białek iryzyny, periostyny i podoplaniny w wybranych zmianach łagodnych oraz nowotworowych skóry uważam za celowe i niezmiernie przydatne w diagnostyce i wczesnej terapii NMSC.

Przedstawiona do oceny praca, liczy 88 stron i ma typowy układ dla rozpraw doktorskich. Rozprawa składa się z 10 rozdziałów. Na samym początku Autorka umieściła wykaz stosowanych skrótów a następnie wstęp, założenia i cel pracy, materiał i metody badań, wyniki, dyskusję, wnioski, streszczenia w języku polskim i angielskim, piśmiennictwo.

We wstępie Autorka bardzo szczegółowo opisuje budowę i znaczenie badanych białek-iryzyny, periostyny oraz podoplaniny zarówno w innych dermatozach jak i w zmianach nowotworowych, a następne podrozdziały były poświęcone rogowaceniowi słonecznemu i NMSC. Taki wyczerpujący wstęp wprowadza czytelnika w temat pracy.

Celem głównym badań Doktorantki było:

Zbadanie występowania iryzyny, periostyny oraz podoplaniny i określenie ich wzajemnej korelacji w niemelanocytowych zmianach łagodnych i rakach skóry.

W tym celu lek. med. Marta Bağlaj -Oleszczuk wyznaczyła dwa cele szczegółowe:

1. Określenie lokalizacji oraz poziomu ekspresji iryzyny, periostyny oraz podoplaniny w rogowaceniowi słonecznym, raku podstawnokomórkowym i raku kolczystokomórkowym.

2. Analizę korelacji ekspresji iryzyny, periostyny oraz podoplaniny z ekspresją antygenu proliferacyjnego Ki-67 oraz danymi klinicznymi w badanych przypadkach.

Material i metody:

Badanie przeprowadzono na grupie 196 przypadków. Archiwalne bloczki parafinowe pochodziły od pacjentów leczonych w Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii we Wrocławiu z rozpoznanym i potwierdzonym badaniem histopatologicznym rogowaceniowi słonecznym (42 przypadki), rakiem podstawnokomórkowym (104 przypadki) oraz rakiem kolczystokomórkowym (50 przypadków). W celu określenia ekspresji iryzyny, periostyny, podoplaniny oraz Ki-67 wykonano badanie immunohistochemiczne z wykorzystaniem przeciwciał przeciwko badanym białkom. Następnie dokonano oceny ekspresji przy pomocy mikroskopu optycznego Olympus BX41. Nasilenie reakcji immunohistochemicznej dla iryzyny, periostyny oraz podoplaniny zostało ocenione za pomocą skali IRS wg Remmele

i Stegner uwzględniającej odsetek komórek nowotworowych i/lub komórek podścieliska wykazujących pozytywną reakcję w stosunku do wszystkich komórek nowotworowych oraz intensywność reakcji barwnej. Ekspresję antygeny Ki-67 oceniano według skali uwzględniającej liczbę pozytywnych jąder komórkowych raka w stosunku do wszystkich komórek nowotworowych.

Wyniki badań:

Wyniki badań zostały przedstawione przez Doktorantkę w sposób bardzo przejrzysty na 23 rycinach, na których również zostały zawarte obrazy badań immunohistochemicznych. Wśród wszystkich ocenianych zmian średnia ekspresja iryzyny była najwyższa w SCC, najniższa w BCC. Nie wykazano istotnych różnic w ekspresji białka między grupami AK, BCC, SCC ($p > 0.05$). W przypadku periostyny, najwyższa średnia ekspresja dotyczyła BCC, natomiast najniższa SCC. Wykazano istotną statystycznie różnicę w ekspresji tego białka w BCC w porównaniu do AK, jak również BCC do SCC ($p < 0,05$). Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy w poziomie ekspresji periostyny w AK w stosunku do SCC. Najwyższa średnia ekspresja podoplaniny była w SCC, najniższa w AK. Wykazano istotną statystycznie różnicę w ekspresji tego białka w BCC w porównaniu do AK oraz SCC, jak również AK do SCC ($p < 0,05$). Obecność białka Ki-67 była na zbliżonym poziomie w komórkach BCC oraz SCC, natomiast na znacząco niższym w AK. Wykazano istotną statystycznie różnicę w poziomie ekspresji między AK i BCC oraz AK i SCC ($p < 0,05$). W przypadku raka podstawnokomórkowego, wykazano istotną statystycznie ujemną korelację między ekspresją periostyny a ekspresją iryzyny ($p = 0,0114$). Bliską statystycznej istotności ujemną korelację uzyskano pomiędzy periostyną a podoplaniną ($p = 0,0607$) w BCC oraz dodatnią pomiędzy iryzyną a Ki-67 ($p = 0,0644$) w BCC. Analiza ekspresji Ki-67 wykazała, że w AK występującym w miejscach nieekspozowanych na UV ekspresja tego markera była istotnie wyższa niż w miejscach przewlekłe ekspozowanych. Wykazano ujemną korelację między ekspresją periostyny w BCC a czasem trwania choroby, a także istotnie wyższą ekspresję periostyny w SCC u kobiet.

Autorka przedyskutowała wyniki badań z aktualnymi danymi z piśmiennictwa. Całość dyskusji świadczy o dojrzałości Doktorantki do rozwiązywania zagadnień naukowych.

W oparciu o uzyskane wyniki lek. med. Marta Bağlaj-Oleszczuk sformułowała sześć wniosków, które logicznie wypływają z wyników przeprowadzonych badań i stanowią wyczerpującą odpowiedź na podjęte cele badawcze.

Wnioski:

1. Wykazana obecność ekspresji iryzyny, periostyny oraz podoplaniny w AK, BCC i SCC może sugerować ich potencjalną rolę w powstawaniu tych zmian i/lub ich progresji.

2. Brak istotnych statystycznie różnic w ekspresji iryzyny między rogowaceniem słonecznym, rakiem podstawnocomórkowym oraz rakiem kolczystocomórkowym skóry nie potwierdza jej protekcyjnej roli w rozwoju niemelanocytowych raków skóry.

3. Zbliżony poziom ekspresji periostyny w zmianie łagodnej (AK) i nowotworowej (SCC) sugeruje możliwość transformacji nowotworowej komórek.

4. Jedynie w raku podstawnocomórkowym analiza korelacji wykazała istotną ujemną zależność między ekspresją iryzyny i periostyny, co może sugerować ochronną rolę iryzyny oraz prokancerogenną periostyny.

5. Istotne statystycznie różnice w nasileniu ekspresji podoplaniny wraz ze wzrostem stopnia złośliwości badanych zmian skórnych może wskazywać na rolę tego białka w transformacji nowotworowej oraz progresji zmian.

6. Jedynie w raku kolczystocomórkowym wyższa ekspresja podoplaniny w zmianach zlokalizowanych na skórze ekspozowanej na promienie UV potwierdza doniesienia o wiodącej roli promieniowania UV w transformacji nowotworowej NMSC.

Podsumowanie:

Nie mam żadnych zastrzeżeń merytorycznych, dotyczących trafności podjętej problematyki badawczej, doboru metod badawczych ani interpretacji wyników. Cele badań postawiono w sposób jasny, a wnioski są odpowiedzią na nie. Praca napisana jest poprawnym językiem bez błędów stylistycznych, jedynie brakuje w spisie treści spisu tabel i rycin. Te bardzo drobne uchybienia nie rzutują na wysoki poziom merytoryczny pracy.

Doktorantka wykorzystwała nowoczesne, a przy tym czasochłonne metody badań, dokonała dokładnej analizy i korzystała z właściwie dobranych testów statystycznych. Dobór źródeł ich wykorzystanie świadczy o dużej znajomości tematu. Trafnie dobrane i cytowane piśmiennictwo, głównie w języku angielskim zawiera 173 pozycji. Doktorantka wykazała się dobrą umiejętnością korzystania z bogatej literatury przedmiotu zarówno we wstępie jak i w dyskusji, zręcznie cytując właściwe pozycje piśmiennictwa.

Chciałam podkreślić, że przedstawiona przez lek. med. Martę Bagłaj-Oleszczuk praca świadczy o samodzielnym wykonywaniu badań, dużym zaangażowaniu do badań naukowych i co najważniejsze wyniki badań mogą być wykorzystane w praktyce zarówno we wczesnej diagnostyce jak i w leczeniu AK, SCC i BCC.

W związku z powyższym mam zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosek o przyjęcie pozytywnie ocenionej pracy jako rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i dopuszczenie lek. med. Marty Bagłaj-Oleszczuk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. Art.187 ust.1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 - Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (t. j. Dz. U. z 2018 r. poz. 1668).

Ze względu na szczególną wartość merytoryczną pod względem naukowo-poznawczym, społecznym a zwłaszcza klinicznym i praktycznym zwracam się do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu z wnioskiem o jej wyróżnienie.

Uzasadnienie wyróżnienia

Za szczególne zalety ocenianej pracy doktorskiej uznaję:

1. Wybranie ciekawego i niezwykle istotnego tematu pracy doktorskiej mającego duże znaczenie zarówno naukowo-badawcze, praktyczne a zwłaszcza kliniczne.
2. Autorka wykazała się bardzo dużą rzetelnością i pracowitością.

3. Badania dotyczące znaczenia białek iryzyny, periostyny oraz podoplaniny w wybranych zmianach łagodnych oraz nowotworowych skóry uważam za celowe i niezmiernie przydatne w diagnostyce i wczesnej terapii NMSC.
4. Mam nadzieję, że jest to dopiero początek kariery naukowej Doktorantki, a dalsze badania w tym niezwykle ciekawym temacie w przyszłości będą pomocne w codziennej praktyce klinicznej.

prof. dr hab. n. med.
Barbara Zegarska
specjalista Dermatologii i Alergologii
specjalista alergolog
8069872

prof. dr hab. n. med. Barbara Zegarska