



UNIWERSYTET  
MIKOŁAJA KOPERNIKA  
W TORUNIU



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, prof. UMK*  
ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz  
tel./fax (4852) 585 3867  
e-mail: [kikderm@cm.umk.pl](mailto:kikderm@cm.umk.pl)

---

Bydgoszcz, 2016-12-12

**Recenzja pracy doktorskiej lek. Magdaleny Ciężyńskiej**

**p.t. „Rola wybranych białek zaangażowanych w proces fotodestrukcji skóry w patogenezie raka podstawnokomórkowego”.**

Rak podstawnokomórkowy (BCC) jest najczęściej występującym nowotworem nieczerniakowym skóry. Zalicza się do nowotworów miejscowo złośliwych, z bardzo niskim ryzykiem rozwoju choroby przerzutowej. Nazwa BCC została po raz pierwszy użyta przez Artura Jacoba w 1827 roku, a pierwszego opisu histopatologicznego wycinka pobranego z guza dokonał Edmund Krompecher w 1903 roku. Pomimo prawie 200 letniej historii bogatych opisów klinicznych i mikroskopowych raka podstawnokomórkowego jego patogeneza wciąż budzi wiele kontrowersji i dyskusji, z których dwie są szczególnie burzliwe. Jedna dotyczy pochodzenia komórek, z których wywodzi się nowotwór (zwolennicy teorii podstawnokomórkowej kontra

zwolennicy teorii mieszkowej) oraz wpływu promieniowania ultrafioletowego (UVR), szczególnie UVB, na proces inicjacji transformacji nowotworowej (zwolennicy teorii sumarycznej kontra zwolennicy teorii ostrych powtarzanych ekspozycji). Zgodnie z najnowszymi doniesieniami rak podstawnokomórkowy rozwija się z multipotencjalnych komórek macierzystych znajdujących się w niszach mieszka włosowego lub warstwy podstawnej naskórka. Liczne badania wykazały, że za rozwój BCC indukowanego promieniowaniem ultrafioletowym odpowiedzialna jest głównie droga sygnałowa Hedgehog, której nadmierna i stała aktywacja sprzyja przejściu epitelialno-mezenchymalnemu (EMT) oraz zmianie mikrośrodowiska guza.

Podstawowym czynnikiem ryzyka rozwoju raka podstawnokomórkowego jest promieniowanie ultrafioletowe. Poznano już część mechanizmów w jakich dochodzi do inicjacji procesu nowotworowego na poziomie molekularnym (genetycznym), a w większości przeprowadzonych badań wykazano, że powtarzana, ostra ekspozycja na UVR jest odpowiedzialna za rozwój BCC.

Mając na uwadze wzrastającą zachorowalność na BCC oraz wspomniane wyżej kontrowersje dotyczące wpływu UVR oraz właściwej fotoprotekcji na ryzyko rozwoju tego nowotworu, temat pracy doktorskiej jest bardzo aktualny i wpisuje się w aktualną problematykę współczesnej dermatoonkologii.

Przedstawiona do recenzji praca ma typowy dla rozpraw doktorskich układ i składa się z następujących rozdziałów: Wstęp, Założenia i cele pracy, Materiały i metody, Analiza statystyczna, Wyniki, Dyskusja, Zakończenie, Wnioski, Streszczenie w języku polskim i angielskim, Piśmiennictwo, Spis tabel i Spis rycin oraz Spis skrótów. Dysertacja obejmuje 124 strony, zawiera liczne tabele i ryciny, które w sposób bardzo przejrzysty dokumentują przeprowadzone przez Doktorantkę badania.

We Wstępie pracy Autorka szczegółowo opisuje dane epidemiologiczno-kliniczne raka podstawnokomórkowego, zwracając uwagę na poszczególne typy kliniczno-histologiczne tego nowotworu w kontekście rokowania co do przebiegu choroby i możliwości jej leczenia. Doktorantka omawia również właściwości promieniowania ultrafioletowego i jego wpływ na skórę. Jeden z podrozdziałów został poświęcony charakterystyce wybranych białek w procesie fotodegeneracji i rozwoju BCC. Wszystkie 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. Retrospektywna analizy danych epidemiologicznych BCC pacjentów z Kliniki Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z lat 1999-2015.
2. Ocena ekspresji białek: TGF- $\beta$ , Smad, MMP, katepsyny K, progeryny w biopsjach z rozpoznaniem histopatologicznym BCC oraz w materiałach pobranych ze skóry niezmienionej chorobowo.
3. Ocena ekspresji białek TGF- $\beta$ , Smad, MMP, katepsyny K, progeryny w grupie osób zdrowych poddanych ekspozycji na zróżnicowane dawki promieniowania ultrafioletowego.

Rozdział „Założenia i cele pracy” jest zbyt rozbudowany opisowo, a większość zawartych w nim informacji powinna być umieszczona we Wstępie dysertacji.

W rozdziale „Materiały i metody” Autorka opisuje podział grupy badanych, procedury wykonywane w poszczególnych grupach oraz charakteryzuje grupę kontrolną. Dokładny opis metod badawczych oraz zastosowane w pracy opracowanie statystyczne uzyskanych wyników nie budzą moich zastrzeżeń. Moja jedyna uwaga dotyczy włączenia nowych chorych z BCC do grupy badanej w ramach badania retrospektywnego. Moim zdaniem chorzy ci nie powinni brać udziału w tak skonstruowanym badaniu, gdyż badania retrospektywne z założenia korzystają z danych

historycznych lub wcześniej zarejestrowanych informacji i nie obejmują nowo kwalifikowanych uczestników.

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

Doktorantka wykazała, że:

1. Retrospektywna analiza danych chorych na BCC z Kliniki Dermatologii UMP potwierdza istnienie utrzymującego się wysokiego trendu zapadalności na BCC wśród obu płci.
2. Zwiększona ekspresja białek TGF-beta, Smad2, MMP-1,-3,-9, katepsyny K, progeryny w grupie osób z rozpoznaniem BCC w porównaniu do grupy kontrolnej, świadczy o udziale tych protein w procesie skórnej kancerogenezy.
3. Zmiany ekspresji białek TGF-beta, Smad2, MMP-1,-3,-9, katepsyny K, progeryny pod wpływem ekspozycji na przewlekłe i nierumieniotwórcze dawki promieniowania UVB przemawiają za ich udziałem w procesie fotodestrukcji skóry. Obserwowany wysoki poziom ekspresji tych białek pod wpływem ostrej dawki UVB potwierdza, iż nawet jednorazowa ekspozycja skóry prowadząca do wystąpienia oparzenia ma zdolność do dysregulacji mechanizmów obronnych skóry prowadzących do procesu fotodestrukcji i rozwoju raka podstawnocomórkowego.
4. Zwiększony poziom ekspresji białek TGF-beta, Smad2, MMP-1,-3,-9, katepsyny K, progeryny w grupie osób poddanych ostrej i rumieniotwórczej ekspozycji na promieniowanie UVB w porównaniu z grupą poddaną przewlekłemu naświetlaniu niskimi dawkami nierumieniotwórczymi z następującą ekspozycją na ostrą dawkę UVB świadczy o tendencji do występowania zjawiska fotoadaptacji na poziomie molekularnym.

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 tłumaczenie na język polski lub jego braku, np. „non melanoma skin cancer” tłumaczony jako „niemelanocytowy rak skóry”, a powinno być „nieczerniakowy rak skóry” oraz brak tłumaczenia skrótu „PUVA”. 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. Magdaleny Ciążyńskiej 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 Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie lek. Magdaleny Ciążyńskiej 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 Przenoszonych Drogą Płciową 5  
i Immunodermatologii  
*dr hab. Rafał Czajkowski, prof. UMK*