



Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
KLINIKA ORTODONCJI I WAD ROZWOJOWYCH TWARZY

60-812 Poznań ul. Bukowska, mail: [linikawrt@ump.edu.pl](mailto:linikawrt@ump.edu.pl) tel.: 061 854 7394



**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. dent. Magdaleny Sawczuk-Siemieniuk  
zatytułowanej „Ocena częstości występowania wirusa Epsteina – Barr oraz wirusa  
brodawczaka ludzkiego w komórkach raka płaskonabłonkowego jamy ustnej”**

Rozprawa doktorska została zrealizowana pod kierunkiem promotora  
dr hab. n. med. Izabeli Szarmach na Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku.



RPW/16126/2022  
Data: 2022-08-18  
UMB

Nowotwory w obrębie głowy i szyi stanowią istotny problem diagnostyczno- kliniczny oraz epidemiologiczny. Nowotwory nabłonkowe regionu głowy i szyi stanowią około 5-6 % wszystkich zarejestrowanych w Polsce nowotworów złośliwych. Często wywołują znaczne dolegliwości fizyczne, które utrudniają podstawowe czynności życiowe jak: odżywanie, mowę i oddychanie. Dodatkowo deformacje w obszarze twarzy, która jest podstawowym kanałem komunikacji społecznej, wywołują u chorych silne negatywne skutki psychologiczne doprowadzając niejednokrotnie do izolacji społecznej. Znane są czynniki kancerogenne zawarte w dymie tytoniowym, spożywanie wysokoprocentowego alkoholu, brak higieny jamy ustnej czy mechaniczne drażnienie błony śluzowej przez protezy. Doniesienia naukowe z ostatnich lata wskazują, że w powstawaniu niektórych raków głowy i szyi istotną rolę mogą odgrywać wirusy. Pewną grupę raków cechuje związek z zakażeniem wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) i związek z zakażeniem wirusem Epsteina-Barr. Nowotwory o etiopatogenezie wirusowej występują w pacjentów w młodszych grupach wiekowych.

Temat badań podjętych przez Doktorantkę dotyczy ważnego naukowo zagadnienia etiologii wirusowej raka płaskonabłonkowego jamy ustnej.

Praca ma typowy układ redakcyjny. Składa się z ośmiu tematycznych rozdziałów w układzie: wstęp, cel pracy, materiał i metody badań, wyniki, dyskusja, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim, piśmiennictwo. Praca liczy 118 stron. Na stronach 5 i 6 zamieszczono wykaz zastosowanych w pracy skrótów, a na stronach od 112 do 117

przedstawiono spis tabel i rycin. Na przeprowadzenie badań Doktorantka uzyskała zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, nr R-I-002/114/2016.

We wstępie pracy Autorka zapoznała czytelnika z danymi dotyczącymi epidemiologii nowotworów, przedstawiła charakterystykę raka płaskonabłonkowego jamy ustnej uwzględniając jego typowe miejsca występowania, objawy kliniczne i cechy poszczególnych stadiów zaawansowania. Omówiła w sposób szczegółowy czynniki onkogenne uwzględniając rolę wirusów brodawczaka ludzkiego HPV i wirusa Epsteina-Barr oraz omówiła współczesne zasady terapii onkologicznej.

Za główny cel pracy Doktoranta przyjęła: ocenę częstości występowania wirusów EBV i HPV u pacjentów chorujących na raka płaskonabłonkowego jamy ustnej oraz ocena ekspresji białka wirusowego LMP1 w kierunku infekcji EBV i białka p16 w kierunku infekcji HPV.

Do realizacji celu głównego zaplanowano osiem celi szczegółowych analizując:

1. Korelacje między wiekiem a występowaniem infekcji wirusowej u pacjentów chorujących na raka płaskonabłonkowego jamy ustnej.
2. Zależność między płcią badanych pacjentów a występowaniem infekcji wirusami EBV lub HPV.
3. Zależność między paleniem tytoniu u pacjentów chorujących na raka płaskonabłonkowego jamy ustnej, a występowaniem infekcji wirusami EBV lub HPV.
4. Zależność między spożyciem alkoholu a występowaniem infekcji wirusami EBV lub HPV.
5. Zależności między higieną jamy ustnej a możliwością infekcji EBV, lub HPV, bądź koinfekcją obydwoma wirusami.
6. Zależność między infekcją EBV lub HPV, a miejscem zamieszkania badanych pacjentów.
7. Zależność między infekcją EBV lub HPV, a lokalizacją raka płaskonabłonkowego w jamie ustnej.
8. Zależność między czynnikami ryzyka rozwoju nowotworu a występowaniem białek LMP1 i p16 u pacjentów chorujących na raka płaskonabłonkowego jamy ustnej.

Materiał badawczy stanowiły dwie grupy: grupa badana i grupa kontrolna. Grupę badaną utworzono na podstawie zebranego materiału w postaci tkanek guza pobranego od 51 pacjentów onkologicznych. Grupę kontrolną stanowiły tkanki pobrane od 55 pacjentów, którzy nie chorowali na nowotwór, a poddani byli zabiegom chirurgicznym z powodu morfologicznych wad twarzoczaszki. W grupie badanej znajdowało się 16 kobiet i 35 mężczyzn, średni wiek wynosił

60,2 lat. W grupie kontrolnej znajdowało się 30 kobiet i 25 mężczyzn, średni wiek wynosił 24,6 lat.

Dla przeprowadzenia badań Autorka wykorzystwała następujące metody badawcze:

1. Analiza danych z dokumentacji medycznej
2. Izolację DNA
3. Łańcuchową reakcję polimeryzacji -PCR – dla oceny występowania wirusów EBV i HPV
4. Elektroforezę
5. Badanie immunohistochemiczne dla oceny ekspresji białek LMP1 oraz p16
6. Analizę statystyczną

W rozdziale „Wyniki” Doktoranta przedstawiła uzyskane wyniki w bardzo czytelny sposób, w formie opisowej a także w formie graficznej. Doktorantka szczegółowo omówiła uzyskane dane i ich zależności. *W analizach poszczególnych zmiennych w grupie badanej Doktorantka prowadziła badania nad grupą liczącą 48 osób, choć w rozdziale 3 podała, że grupa ta liczy 51 osób. Podobna sytuacja ma miejsce w analizach zmiennych w grupie kontrolnej. W rozdziale wyniki Doktorantka analizowała grupę kontrolną o liczebności 49, choć w rozdziale 3 podała, że grupa ta liczy 55 osób. Skąd te rozbieżności? Czy to wynik dalszej selekcji materiału?*

*W tej części rozprawy zabrakło zbiorczego zestawienia wyników wykrytych wirusów EBV oraz HPV w grupie badanej i w grupie kontrolnej co ułatwiłoby czytelnikowi dalsze śledzenie zależności. Czy w grupie badanej i w grupie kontrolnej były osoby, u których wykryto oba wirusy? W części pracy dotyczącej analizy wpływu wieku na występowanie infekcji wirusowej u pacjentów zdrowych w tabelach 23 i 24 podano analizie przedział wieku 26-60, choć w rozdziale 3 podano przedział wieku pacjentów z tej grupy 18-34 lata.*

W dyskusji autorka omówiła aktualny stan wiedzy dotyczący problematyki przeprowadzonych badań. Przedstawiła analizę wyników innych autorów dotyczącą korelacji

pomiędzy czynnikami potencjalnie uznawanymi za onkogenne a występowaniem raka jamy ustnej. Przeprowadzone przez Doktorantkę omówienie wyników w formie dyskusji dowodzi bardzo dobrej znajomości problemu postawionego w pracy i umiejętności krytycznej oceny uzyskanych wyników.

Z przeprowadzonych badań Doktorantka wysunęła 9 wniosków:

1. Wirusy EBV i HPV pretendują do ważnego czynnika patogenetycznego w procesie kancerogenezy.
2. Białka LMP1 i p16 mogą stanowić marker obecności infekcji wirusowej EBV i HPV u pacjentów chorujących na raka płaskonabłonkowego jamy ustnej.
3. Wiek, zwłaszcza poniżej 5. dekady życia oraz płeć męska są kluczowe w infekcji HPV u chorych na raka płaskonabłonkowego jamy ustnej. Wirus EBV może przyczynić się do rozwoju nowotworu w grupie pacjentów po 45 roku życia, występując nieznacznie częściej u chorujących na raka kobiet.
4. Częstość zakażenia wirusem EBV lub HPV jest większa u chorych na raka płaskonabłonkowego jamy ustnej niepalących, w porównaniu z grupą palaczy.
5. Prawdopodobieństwo rozwoju nowotworu oraz ryzyko infekcji wirusami onkogennymi są większe u pacjentów nadużywających alkoholu.
6. Utrata zębów lub zaawansowana choroba próchnicowa jako następstwo niedostatecznej higieny może spowodować drażnienie błony śluzowej jamy ustnej i przyspieszać proces nowotworowy. Dobra higiena chorych na raka płaskonabłonkowego jamy ustnej wskazuje, że to zakażenie wirusami EBV lub HPV może być czynnikiem inicjującym onkogenezę.
7. Dynamika rozprzestrzeniania się wirusa, związana ze stylem życia w średnich i dużych aglomeracjach, może podwyższać ryzyko infekcji EBV i HPV.
8. Język i dno jamy ustnej stanowią najczęściej występującą lokalizację raka płaskonabłonkowego i jednocześnie największe skupisko wirusów EBV i HPV.
9. Obecność białek onkogennych LMP1 i p16 stanowi potwierdzenie infekcji wirusowej, zwłaszcza u pacjentów niepalących chorujących na raka płaskonabłonkowego jamy ustnej. Nie wykazano zależności pomiędzy obecnością białek, a pozostałymi badanymi cechami.

Wnioski potwierdzają zrealizowanie celów i zakresu pracy oraz rozwiązanie postawionego w pracy przez Doktorantkę problemu naukowego. ***Sugeruję połączenie wniosku 2 z 9, które dotyczą białek onkogennych LMP1 i p16.***

Piśmiennictwo liczy 130 pozycji, w tym 116 w języku angielskim, właściwie dobranych do tematu pracy i w pełni wykorzystanych przez Doktorantkę.

Streszczenie w języku polskim i angielskim w pełni odpowiada przedstawionej do opinii pracy.

#### Ocena rozprawy

Precyzyjnie zaplanowane i bardzo starannie przeprowadzone przez Doktorantkę badania, mające na celu wyjaśnienie ważnych współcześnie zagadnień dotyczących analizy czynników onkogennych z uwzględnieniem wirusów a rozwojem raka płaskonabłonkowego jamy ustnej mają charakter nowatorski i stanowią bardzo cenne wskazówki dla lekarzy. Na podkreślenie zasługuje także umiejętność prowadzenia dyskusji i wyciągania wniosków z przeprowadzonych badań. Wnikliwa analiza pracy pozwala recenzentowi wskazać drobne usterki edytorskie, które zostały zaznaczone w tekście pracy.

Stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lek. dent. Magdaleny Sawczuk-Siemieniuk zatytułowana „Ocena częstości występowania wirusa Epsteina – Barr oraz wirusa brodawczaka ludzkiego w komórkach raka płaskonabłonkowego jamy ustnej” spełnia wymogi formalne i merytoryczne, stawiane rozprawom doktorskim określone w art.13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz.595 z późn. zm.) w związku z art. 179 ust.1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 roku. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r. poz.1669 z późn. zm.).

W związku z powyższym zwracam się do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z wnioskiem o dopuszczenie lek. dent. Magdaleny Sawczuk-Siemieniuk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Kierownik Kliniki  
Ortodoncji i Wad Rozwojowych Twarzy

*dr hab. n. med. Barbara Biedziak*

Poznań, 28.07.2022 r.

dr hab. n. med. Barbara Biedziak