

WNIOSEK PROJEKTU DOKTORSKIEGO
Szkoła Doktorska Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu

IMIĘ I NAZWISKO AUTORA PROJEKTU	Arkadiusz Jundziłł
AFILIACJA AUTORA PROJEKTU (jednostka organizacyjna, telefon kontaktowy, adres e-mail)	Katedra Ortopedii, Traumatologii i Chirurgii Plastycznej Szpital Uniwersytecki nr 1 im. dr. A. Jurasza ul. M. Curie Skłodowskiej 9, 85-094 Bydgoszcz Budynek D (Poradni Przyklinicznych), III piętro tel.: +48 52 585 40 17 tel./fax: +48 52 585 46 69 e-mail: arekjun@o2.pl
DYSCYPLINA NAUKOWA, W RAMACH KTÓREJ PROJEKT BĘDZIE REALIZOWANY (zaznaczyć właściwą)	NAUKI MEDYCZNE

CZĘŚĆ A:

OPIS PROJEKTU (w języku polskim – obligatoryjnie, w języku angielskim - obowiązkowo temat, pozostałe pkt. opcjonalnie jeśli projekt ma być dedykowany również dla kandydatów z zagranicy)

1. TEMAT PROJEKTU:
<p>Charakterystyka znaczenia kliniczno- patologicznego nekroptozy w raku podstawnokomórkowym i płaskonabłonkowym skóry, ocena wpływu na stopień złośliwości i ryzyko wznowy.</p> <p>Characterization of the clinicopathological significance of necroptosis in basal cell and squamous cell carcinoma of the skin, assessment of the impact on the degree of malignancy and the risk of recurrence.</p>
2. CEL NAUKOWY PROJEKTU I ZNACZENIE PODJĘTEGO PROBLEMU BADAWCZEGO (max. 3000 znaków ze spacjami):
Celem naukowym projektu jest badanie zjawiska nekroptozy w raku podstawnokomórkowym i płaskonabłonkowym skóry. Ocena stopnia ekspresji tego zjawiska oraz określenie wpływu na stopień złośliwości, ryzyko nawrotu oraz jako czynnik prognostyczny występowania raka skóry. Uzyskane wyniki pozwolą wykazać czy zjawisko nekroptozy zachodzącej w komórkach nowotworowych raka BCC i SCC pełni rolę aktywatora czy supresora procesu nowotworowego oraz czy stopień ekspresji zjawiska

ma związek ze stopniem złośliwości raka. Ocena znaczenia procesu nekroptozy jako czynnika prognostycznego wystąpienia wznowy.

W związku z obserwowanym stałym wzrostem zapadalności na raka skóry w polskiej populacji oraz nawrotach po leczeniu radykalnym, badanie procesów mających wpływ na rozwój choroby może dostarczyć nowych informacji na temat leczenia i profilaktyki. Zjawisko nekroptozy, pomimo coraz liczniej pojawiających się publikacji, jest procesem o wciąż niejasno określonym znaczeniu w chorobach nowotworowych. Dotychczas opisano wpływ nieprawidłowej aktywacji powyższego zjawiska na rozwój m.in. chorób neurodegeneracyjnych, dermatologicznych i innych, najczęściej o podłożu autoimmunologicznym. W kontekście nowotworów złośliwych, badano znaczenie nekroptozy w rakach płaskonabłonkowych głowy i szyi (tj. przełyku, jamy ustnej), w raku trzustki i dróg żółciowych oraz płaskonabłonkowym raku płuca. Wśród publikacji dotyczących nowotworów skóry najszerzej opisano rolę nekroptozy w patogenezie czerniaka złośliwego (najczęściej na modelu mysim), choć lista piśmiennictwa ogranicza się do kilkunastu pozycji.

Do tej pory opublikowana została jedna praca naukowa dowodząca o wpływie nekroptozy na mikrośrodowisko raka podstawnokomórkowego skóry (na modelu mysim) oraz jedna publikacja dotycząca udziału nekroptozy w selektywnej toksyczności gossypolu na komórki raka płaskonabłonkowego skóry. Nie zbadano dotychczas jak nekroptoza wpływa na rozwój i stopień złośliwości BCC i SCC oraz czy może stanowić punkt strategiczny terapii przeciwnowotworowej raka skóry. Proponowane przez nas badanie jest projektem nowatorskim i pionierskim.

3. KONCEPCJA I PLAN BADAŃ Z UWZGLĘDNIENIEM METODYKI (max. 4000 znaków ze spacjami):

Retrospektywna analiza preparatów pobranych do badania histopatologicznego po wycięciu raka skóry (BCC lub SCC) u pacjentów nie poddawanych wcześniejszej radioterapii w tym obszarze, u których wykonano procedurę autologicznego przeszczepu skóry pełnej grubości. Preparaty zostaną poddane analizie immunohistochemicznej z użyciem odpowiednich przeciwciał oraz barwieniom. Celem oceny ilościowej i jakościowej białek badany materiał poddany zostanie testowi ELISA i/ lub cytometrii przepływowej. Podobnej analizie poddane zostaną komórki skóry niezmięnionej nowotworowo marginesu resekcyjnego oraz skóra zdrowa (fragment przeszczepu skóry i hodowla komórkowa) stanowiąca grupę kontrolną.

Grupa badana będzie obejmowała 100 pacjentów (kobiety i mężczyźni). Ocenie będą podlegały preparaty pobrane od osób w wieku 60-85 lat, hospitalizowanych w Klinice Chirurgii Plastycznej, Rekonstrukcyjnej i Estetycznej, u których wykonano zabieg operacyjny wycięcia raka skóry i autologicznego przeszczepu skóry, oraz wyraziły zgodę na wykorzystanie pobranych od nich tkanek do celów naukowych. Dobór pacjentów do grupy badawczej uwzględniać będzie parametry kliniczno- patologiczne i histopatologiczną ocenę złośliwości i stopnia zaawansowania nowotworu opartą na 8. wydaniu UICC TNM.

Badanie dodatkowo zakłada utworzenie hodowli komórkowej komórek raka podstawnkomórkowego i płaskonabłonkowego skóry oraz skóry zdrowej.

W Klinice Chirurgii Plastycznej, Rekonstrukcyjnej i Estetycznej Szpitala Uniwersyteckiego nr 1 w Bydgoszczy, corocznie wykonywanych jest ok. 200 procedur resekcji guza skóry z zamknięciem ubytku autologicznym przeszczepem skóry pełnej grubości. Ilość pacjentów gwarantuje zamknięcie projektu w wymaganym terminie.

4. SPODZIEWANE ZNACZENIE WYNIKÓW BADAŃ Z OKREŚLENIEM WPLYWU NA ROZWÓJ DYSCYPLINY (max. 1500 znaków ze spacjami):

Rak skóry jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych w polskiej populacji. Pomimo dość dobrze poznanej biologii raka skóry, wciąż obserwowany jest stały wzrost liczby zachorowań oraz nawroty po leczeniu radykalnym.

Zjawisko nekroptozy jest procesem programowanej śmierci komórek (zapalnych), który łączy w sobie cechy apoptozy i martwicy. Szlak nekroptotyczny zachodzący za pośrednictwem receptora śmierci, składający się z RIPK1-RIPK3-MLKL, jest indukowany przy udziale białek z rodziny receptorów TNF i receptora Toll-podobnego-3/4 (TLR3/4). Jest procesem niezależnym od kaspaz, czym różni się od apoptozy.

Wykazano, że nekroptoza stanowi ważną rolę w obronie gospodarza przed inwazją niektórych patogenów, a deregulacja zjawiska jest istotnym czynnikiem wielu chorób zapalnych. Nekroptozę powiązano także z inicjacją, progresją i przerzutami nowotworów. Ostatnie badania ujawniły duży potencjał tego zjawiska jako nowej terapii przeciwnowotworowej. W związku z charakterystycznym dla procesu nowotworowego zjawiskiem oporności na apoptozę, skutkującym niekontrolowanym wzrostem komórek i wzrostem ich lekooporności, istotnym jest zbadanie czy nekroptoza może stanowić strategię zapobiegania oporności na apoptozę w terapiach nowotworowych. Modulowanie nekroptozy poprzez regulację składników nekrosomów lub kontrolę szlaków

prekazywania sygnałów, oferuje możliwość ukierunkowania tego procesu komórkowego do celów terapeutycznych.

Badanie roli nekroptozy w rozwoju raka skóry pozwoli określić czy ma ona działanie pro- czy przeciwnowotworowe, a tym samym dostarczy wiedzy umożliwiającej opracowanie terapii nowotworowej.