

Prof. dr hab.n.med Irena Walecka-Herniczek
Klinika Dermatologii CMKP/PIM MSWiA
02-507 Warszawa, ul. Wołoska 137
tel. 477221813
mail: irena.walecka@cskmswia.gov.pl

Warszawa, 05.11.2023

Ocena

Pracy doktorskiej lekarz Agnieszki Markiewicz pod tytułem „**Ekspresja mRNA kaspazy-14 w rakach skóry i rogowaceniu słonecznym**”

Raki skóry są najczęstszymi nowotworami na świecie. Ze względu na dotychczas niewyjaśnioną ich patogenezę, nieustannie trwają badania dotyczące zarówno czynników odpowiedzialnych za ten proces, jak i poszukiwania możliwości wczesnego ich wykrywania i profilaktyki. Nie zdefiniowano, także, biomarkerów, które pozwalałyby na precyzyjną i łatwą diagnostykę, w tym rozpoznanie, monitorowanie oraz prognozowanie przebiegu choroby. Jednym z nowych ciekawych kierunków badań są prace nad Kaspazą 14. Kaspaza 14 jest cząsteczką, której rola w funkcjonowaniu zdrowej skóry oraz w powstawaniu raków skóry jest dotychczas słabo zbadana, stąd temat wybrany przez Doktorantkę wydaje się być ciekawy, innowacyjny a wyniki obiecujące i zachęcające do dalszych badań.

Doktorantka wyznaczyła sobie jako główny cel pracy analizę dostępnych danych dotyczących roli kaspazy-14 w fizjologii oraz patofizjologii człowieka, ze szczególnym uwzględnieniem jej roli w powstawaniu nowotworów niemelanocytowych skóry. Przed rozpoczęciem badania doktorantka uzyskała zgodę Komisji Bioetycznej Warmińsko-Mazurskiego Uniwersytetu Medycznego w Olsztynie (Uchwała 13/2017).

Omówienie zostało przedstawione jako układ rozprawy z klasycznym podziałem na następujące rozdziały: publikacje stanowiące rozprawę dokorską, ankieta pracy zawodowej i naukowej, zgoda komisji bioetycznej i świadoma zgoda, streszczenie w jęz.polskim i

angielskim, cele pracy, wprowadzenie, metody, wyniki, dyskusja, piśmiennictwo, spis rycin, spis tabel, oświadczenia współautorów publikacji, kopia poświadczenia dorobku naukowego, zgodnie z wymogami formalnymi zawartymi w Ustawie o Stopniach i Tytułach Naukowych.

Pracę doktorską stanowi cykl publikacji powiązanych tematycznie składający się z 2 artykułów, w tym 1 pracy poglądowej oraz jednej pracy oryginalnej o łącznej punktacji **IF 7,872** i **MNiSW 210**, w których doktorantka jest pierwszym autorem, a jej udział w artykułach wynosi 80%. Artykuły są w języku angielskim i zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach. Tytuł osiągnięcia naukowego: „**Ekspresja mRNA kasapazy-14 w rakach skóry i rogowaceniu słonecznym** “

1) **Markiewicz A**, Sigorski D, Markiewicz M, Owczarczyk-Saczonek A, Placek W. Caspase-14-From Biomolecular Basics to Clinical Approach. A Review of Available Data. Int J Mol Sci. 2021 May 25;22(11):5575. DOI: 10.3390/ijms22115575. PMID: 34070382; PMCID: PMC8197544.

IF: 6.208 **punktacja MNiSW: 140**

2) **Markiewicz A**, Sigorski D, Markiewicz M, Placek W, Owczarczyk-Saczonek A. mRNA expression of caspase-14 in skin epithelial malignancies. Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii. 2023;40(2):315-320. doi:10.5114/ada.2023.127646.

IF:1,664 **MNiSW: 70**

Pierwsza praca pt., „**Caspase-14-From Biomolecular Basics to Clinical Approach. A Review of Available Data**” jest pracą poglądową, stanowiącą obszerną analizą dostępnego na dzień 21maja 2021 piśmiennictwa dotyczącego roli jaką odgrywa kaspaza 14 w fizjologii człowieka, jak i badań nad jej występowaniem w różnych chorobach, głównie nowotworowych. W pierwszej części publikacji wyjaśniono miejsce kaspazy-14 w rodzinie kaspaz, jej lokalizację genomową oraz proces powstawania aktywnej formy białka. W dalszej części omówiono poznane dotąd mechanizmy regulacji ekspresji mRNA kaspazy-14. Szczególnie ciekawą częścią pracy jest analiza dotycząca roli kaspazy-14 w skórze, w procesie rogowacenia i tworzenia bariery naskórkowej. Przedstawione dane wydają się interesujące zwłaszcza dla dermatologów, gdyż pokazują kaspaż-14 jako cząsteczkę, która odgrywa ważną rolę w powstawaniu chorób skóry. Z analizy wynika, że ekspresja kaspazy 14

jest obniżona w dermatozach zapalnych, takich jak atopowe zapalenie skóry czy łuszczyca. Pomimo, iż białko to wydaje się, że nie bierze udziału w procesie apoptozy jednak jego rola w procesach nowotworzenia może być istotna. Ze względu na ograniczoną liczbę prac i badań dotyczących omawianej cząsteczki dostępne są nieliczne badania co zachęca do przeprowadzenia dalszych badań nad jej rolą np. tak jak zaproponowała Doktorantka w nowotworach skóry. Praca pogładowa stanowi poprawnie wykonaną analizę piśmiennictwa, w której doktorantka cytuje 71 zagranicznych publikacji.

Druga praca pt. „**mRNA expression of caspase-14 in skin epithelial malignancies**” jest pracą oryginalną, której celem jest ocena ekspresji kaspazy-14 w rakach skóry i rogowaceni słonecznym. Do badania włączono 56 pacjentów, w tym 21 stanowiło grupę kontrolną. Pobierano od nich wycinki skóry ze skóry zdrowej w grupie kontrolnej oraz ze skóry zdrowej i chorej w grupie badanej. Na podstawie badania histopatologicznego grupę badań podzielono na podgrupy pacjentów z rakiem podstawnokomórkowym, kolczystokomórkowym oraz z rogowacieniem słonecznym. Ze względu na niską liczebność prób, co w mojej ocenie jest największą wadą przeprowadzonego badania, podczas analizy statystycznej, połączono grupy pacjentów na pacjentów z rakiem inwazyjnym (z rakiem podstawnokomórkowym oraz kolczystokomórkowym) oraz na pacjentów bez raka inwazyjnego (pacjentów z rogowacieniem słonecznym i zdrową skórą). Przeprowadzone badania pokazały, że ekspresja mRNA kaspazy 14 jest niższa w zdrowej skórze pacjentów z rakami inwazyjnymi niż u pacjentów bez raka inwazyjnego. Doktorantka sugeruje, że niski poziom ekspresji może prowadzić do dysfunkcji w procesie tworzenia bariery naskórkowej i ochrony skóry przed działaniem czynników zewnętrznych i w konsekwencji do powstawania nowotworów skóry. Ponadto w pracy wykazano niższy poziom kaspazy 14 w zdrowej skórze pacjentów z rakami inwazyjnymi niż w ich skórze zdrowej.

W publikacji Doktorantka zwraca uwagę na fakt, że wyniki są obiecujące, ale aby lepiej zrozumieć rolę kaspazy-14 niezbędne jest badanie przeprowadzone na większej próbie, a także na poziomie białkowym, z czym w pełni się zgadzam. Przeprowadzone badanie

zostało poprawnie zaplanowane i wykonane, dokonano analizy statystycznej oraz wyciągnięto odpowiednie wnioski.

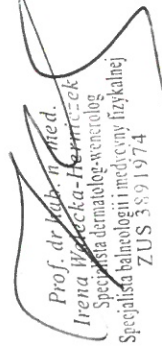
Na całkowity dorobek naukowy Doktorantki, składa się 27 prac o łącznej wartości IF 15.408 oraz MNiSW 465. Zainteresowania naukowe lek. Agnieszki Markiewicz są zbieżne z zagadnieniami omawianymi w ramach recenzowanego przewodu doktorskiego.

Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska składająca się z cyklu 2 publikacji oraz przedłożone prace z poza cyklu, świadczą o dużej wiedzy Doktorantki, która swobodnie porusza się w piśmiennictwie fachowym, umiejętnie je analizuje i adekwatnie przedstawia uzyskane przez siebie i innych autorów wyniki badań. Ponieważ zarówno w diagnostyce jak i leczeniu raków skóry wciąż poszukuje się nowych metod, recenzowana rozprawa doktorska doskonale wpisuje się w aktualny nurt badawczy, stanowiąc istotny, oryginalny wkład w toczący się dyskurs naukowy. Podjęta przez Doktorantkę tematyka jest ze wszech miar aktualna, a sposób ujęcia tematu ciekawy i innowacyjny.

Całość stanowi oryginalny zbiór aktualnego stanu wiedzy na temat nowych możliwości wykorzystania kaspazy 14 w diagnostyce raków skóry. Prace napisane są poprawnie językowo, stylistycznie i interpunkcyjnie. Spis piśmiennictwa w cyklu publikacji obejmuje ponad 32 pozycje, w przeważającej większości stare z lat 1998-2008, co stanowi duży minus pracy, niedosyt budzi prawie brak prac z lat 2019-2023, (w spisie piśmiennictwa figurują 2 pozycje z roku 2019, 2 z roku 2021, łącznie 4 aktualne prace w temacie). Powyższa uwaga stanowi propozycję poprawek i korekty oraz materiał do przemyśleń przed oddaniem pracy do druku w czasopiśmie medycznym. Dobór piśmiennictwa jest prawidłowy, a sposób cytowania nie odbiega od ogólnie przyjętych zasad.

Reasumując, przedstawiony cykl prac składający się na rozprawę doktorską oceniam pozytywnie. Analiza uzyskanych wyników, porównanie ich z danymi dostępnymi w literaturze, dobór literatury, wskazują, że lek. Agnieszka Markiewicz jest osobą umiejacą prowadzić badania naukowe, oraz wyciągać właściwe wnioski. Rozprawa odpowiada warunkom określonym w Ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14.03.2003 z późniejszymi zmianami (Dz. U. nr. 65, poz. 595) w związku z art.179 ust.1 ustawy z dnia 03 lipca 2018. Przepisy wprowadzające ustawę- Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U z 2018 poz 1669 z późn. zm.)

W związku z powyższym przedkładam Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego wniosek o dopuszczenie lek. Agnieszki Markiewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.


Prof. dr hab. n. med.
~~Irena Wójcicka-Hejniczek~~
Specjalista dermatolog-wenerolog
Specjalista balneologii i medycyny fizykalnej
ZUS 3891974

