**Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu**
**Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy**
**Wydział Lekarski**
**Katedra Dermatologii i Wenerologii**
Kierownik: *prof. dr hab. med. Rafał Czajkowski*
ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz
tel./fax: (48) 52 585 3867
e-mail: kikderm@cm.umk.pl

Bydgoszcz, 2023-12-08

**Recenzja pracy doktorskiej lek. Agnieszki Markiewicz, p.t. „Ekspresja mRNA kaspazy-14 w rakach skóry i rogowaceniu słonecznym".**

Rogowacenie słoneczne (AK) jest uważane za stan przedrakowy skóry rozwijający się u osób przewlekle eksponowanych na promieniowanie ultrafioletowe, predysponujący do rozwoju raka kolczystokomórkowego (SCC), jak również raka podstawnokomórkowego (BCC). SCC w przeciwieństwie do BCC ma duży potencjał przerzutowy, co powoduje, że większość badań dotyczących poszukiwania markerów zwiększonego ryzyka rozwoju nowotworu dotyczy właśnie SCC. Większość SCC rozwija się na podłożu AK, chociaż ostatnie badania potwierdziły, że AK stosunkowo rzadko prowadzi do rozwoju SCC. Aktualnie w Polsce dysponujemy programem lekowym zarezerwowanym dla Pacjentów z zaawansowanym klinicznie SCC (cemiplimab - inhibitor PD-1), niemniej profilaktyka pierwotna (zapobieganie rozwojowi nowotworu, m.in. poprzez zdefiniowanie grup ryzyka) oraz wtórna (wczesne wykrycie nowotworu) jest wciąż najskuteczniejszą metodą walki z chorobami nowotworowymi. Tym bardziej wydaje się, że

podjęta przez Doktorantkę tematyka badań, skupiająca się na poszukiwaniu związku między ekspresją kaspazy-14 a rakami skóry jest słuszna i może przyczynić się do usprawnienia profilaktyki tych nowotworów. Kaspaza-14 jest enzymem odgrywającym ważną rolę w procesie apoptozy keratynocytów, regulującym, m.in. cykl odnowy naskórka (turnover), co tym bardziej uzasadnia wybór tematu badań.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska jest zestawieniem dwóch publikacji powiązanych tematycznie, których Doktorantka jest pierwszą Autorką. Materiał do analizy stanowi praca poglądowa oraz jedna oryginalna szczegółowo opisujące przeprowadzone przez Doktorantkę badania. Pierwsza publikacja zatytułowana „Caspase-14-From Biomolecular Basics to Clinical Approach. A Review of Available Data" ukazała się w czasopiśmie International Journal of Molecular Sciences (IF = 6,208; MEiN = 140). Doktorantka jest pierwszą autorką wspomnianej publikacji, która ma charakter poglądowy i stanowi przegląd piśmiennictwa dotyczącego roli i regulacji syntezy kaspazy-14 oraz jej udziału w procesach nowotworowych (w tym w onkogenezie skóry) i innych stanach chorobowych. Druga publikacja zatytułowana „mRNA expression of caspase-14 in skin epithelial malignancies." ukazała się w czasopiśmie Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii (IF = 1,664; MEiN = 70). Autorka opisała w niej wykonane badania, które miały na celu:

- przeprowadzenie analizy ekspresji kaspazy-14 w skórze zdrowej i chorej w poszukiwaniu indykatora nowotworów skóry.
- przeprowadzenie analizy ekspresji mRNA kaspazy-14 w skórze ]pacjentów zdrowych oraz w skórze zdrowej i chorej u pacjentów z rakami skóry i/lub rogowaceniem słonecznym.
- przeprowadzenie analizy ewentualnych różnic ekspresji kaspazy-14 w rakach skóry i rogowaceniu słonecznym jako stanie przedrakowym.

Uzyskane wyniki pozwoliły na sformułowanie następujących wniosków:

- chorzy z rozpoznaniem raka podstawnokomórkowego oraz płaskonabłonkowego charakteryzowali się niższym poziomem ekspresji mRNA kaspazy-14 w skórze zdrowej niż w porównywanej grupie kontrolnej,
- ekspresja mRNA kaspazy-14 była znacznie niższa w skórze zdrowej niż w skórze zmienionej u pacjentów z rozpoznaniem raka skóry (połączona grupa raka płaskonabłonkowego lub raka podstawnokomórkowego),
- w porównaniu ekspresji kaspazy-14 w skórze z rakiem podstawnokomórkowym, kolczystokomórkowym, rogowaceniem słonecznym oraz kontrolą nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie,

Całkowita punktacji załączonych do rozprawy artykułów, stanowiących materiał do napisania pracy doktorskiej wynosi IF-7,872; MEiN-210, co świadczy o wysokiej wartości merytorycznej ocenianych publikacji i pozwala na dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Pomijając nieliczne pomyłki edytorskie, nie dopatrzyłem się istotnych błędów merytorycznych. Metody zastosowane w pracach, opracowanie statystyczne uzyskanych wyników oraz przeprowadzone dyskusje są bardzo ciekawe, rzeczowe i nie budzą moich zastrzeżeń. Przygotowując pracę do publikacji proponuję sprecyzować wnioski, które w rozprawie nie są wystarczająco uwydatnione.

Powyższe uwagi nie umniejszają wartości pracy, która pod względem merytorycznym jest bardzo dobra. Ogólnie oceniam rozprawę doktorską lek. Agnieszki Markiewicz pozytywnie. Pełna realizacja postawionego celu oparta o analizę materiału badawczego wskazują, że Doktorantka jest osobą potrafiącą zaplanować, przeprowadzić badanie naukowe i omówić uzyskane wyniki.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668). W związku z powyższym mam zaszczyt przedłożyć Radzie Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu

Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie wniosek o dopuszczenie lek Agnieszki Markiewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku,

Rafał Czajkowski