Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Wydział Lekarski

Ekspresja mRNA kaspazy-14 w rakach skóry i rogowaceniu słonecznym

Lek. Agnieszka Markiewicz

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: prof dr hab. n. med. Agnieszka Owczarczyk-Saczonek

Praca doktorska wykonana w Katedrze Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie

Olsztyn 2023

Dziękuję Pani Promotor prof. dr hab. Agnieszce Owczarczyk-Saczonek za nieustające wsparcie zarówno w pracy zawodowej, jak i w życiu, za liczne rady i uwagi dotyczące niniejszej pracy oraz ogromną cierpliwość.

Dziękuję mojej Rodzinie, Mężowi i Dzieciom za miłość, cierpliwość i wsparcie.

Pracę tę dedykuję mojej Babci Jadwidze Niedzielskiej.

SPIS TREŚCI

PUBLIKACJE STANOWIĄCE ROZPRAWĘ DOKTORSKĄ 5
ANKIETA PRACY ZAWODOWEJ I NAUKOWEJ 23
ZGODA KOMISJI BIOETYCZNEJ I ŚWIADOMA ZGODA 24
STRESZCZENIE 25
SUMMARY 27
CELE PRACY 29
WPROWADZENIE 30
METODY 35
WYNIKI 37
DYSKUSJA 42
PIŚMIENNICTWO 44
SPIS RYCIN 48
SPIS TABEL 48
OŚWIADCZENIA WSPÓŁAUTORÓW PUBLIKACJI 49
KOPIA POŚWIADCZENIA DOROBKU NAUKOWEGO 54

Podstawą niniejszej rozprawy doktorskiej jest spójny tematycznie zbiór dwóch artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych o łącznej punktacji **IF 7,872** i **MNiSW/KBN 210**. Jestem pierwszym autorem obu prac, mój udział w artykułach wynosi 80%.

Tytuł rozprawy doktorskiej: Ekspresja mRNA kaspasy-14 w rakach skóry i rogowaceniu słonecznym.

PUBLIKACJE STANOWIĄCE ROZPRAWĘ DOKTORSKĄ

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

International Journal of *Molecular Sciences*

MDPI

Review

Caspase-14—From Biomolecular Basics to Clinical Approach. A Review of Available Data

Agnieszka Markiewicz [1,*], Dawid Sigorski [2], Mateusz Markiewicz [3], Agnieszka Owczarczyk-Saczonek [1] and Waldemar Placek [1]

[1] Department and Clinic of Dermatology, Sexually Transmitted Diseases and Clinical Immunology, University of Warmia and Mazury, 10-229 Olsztyn, Poland; agnieszka.owczarczyk@uwm.edu.pl (A.O.-S.); waldemar.placek@uwm.edu.pl (W.P.)
[2] Department of Oncology, University of Warmia and Mazury, 10-228 Olsztyn, Poland; dawid.sigorski@uwm.edu.pl
[3] Department of Ophthalmology, University of Warmia and Mazury, 10-561 Olsztyn, Poland; mateusz.markiewicz@uwm.edu.pl
* Correspondence: agaen@wp.pl

Abstract: Caspase-14 is a unique member of the caspase family—a family of molecules participating in apoptosis. However, it does not affect this process but regulates another form of programmed cell death—cornification, which is characteristic of the epidermis. Therefore, it plays a crucial role in the formation of the skin barrier. The cell death cycle has been a subject of interest for researchers for decades, so a lot of research has been done to expand the understanding of caspase-14, its role in cell homeostasis and processes affecting its expression and activation. Conversely, it is also an interesting target for clinical researchers searching for its role in the physiology of healthy individuals and its pathophysiology in particular diseases. A summary was done in 2008 by Denecker et al., concentrating mostly on the biotechnological aspects of the molecule and its physiological role. However, a lot of new data have been reported, and some more practical and clinical research has been conducted since then. The majority of studies tackled the issue of clinical data presenting the role of caspase in the etiopathology of many diseases such as retinal dysfunctions, multiple malignancies, and skin conditions. This review summarizes the available knowledge on the molecular and, more interestingly, the clinical aspects of caspase-14. It also presents how theoretical science may pave the way for medical research. Methods: The authors analyzed publications available on PubMed until 21 March 2021, using the search term "caspase 14".

Keywords: caspase 14; epidermis biology; cornification; pathobiology; non-apoptotic caspase

check for updates

Citation: 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**, *22*, 5575. https://doi.org/10.3390/ijms22115575

Academic Editor: Antonio Gomez-Muñoz

Received: 1 April 2021
Accepted: 14 May 2021
Published: 25 May 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

1. Introduction

The subtle balance between cell death and growth in tissues plays a crucial role in the well-being of organisms. Such processes are regulated by certain proteins, many of which have been the subject of the interest of numerous scientific projects up to date. A lot of research has been done, especially on the possible ways of cell death, including necroptosis [1], pyroptosis [2], autophagy, mitotic catastrophe, and the best elucidated—apoptosis [3]. The clinical consequences of the dysfunction of particular proteins in the processes are of great concern to human health. Caspases constitute one of the groups of proteins that participate in homeostasis [4].

Caspases are proteins that play an important role in the complex cascade of reactions leading to cell apoptosis, the initiation of inflammation, or terminal cell differentiation [5–7]. The most important element of controlling the activity of those processes is their production in the form of inactive molecules—zymogens. They may by activated in the process of dimerization only if adequately triggered or via the production of multimolecular complexes [8,9]. The membership in the caspase protein family is defined by sequence homology with Ced-3, an important effector protein in programmed cell death in *Caenorhabditis elegans* [10].

The whole family of caspases may be divided into the following groups: those which participate in apoptosis in mammals (caspase-3, -6, -7, -8, and -9) and those which control inflammation (caspase-1, -4, -5, and -12). Caspases -2, -12, and -14 have a more complex function, so they cannot be included in any of those groups [11].

Apoptosis is a form of cell death. It involves the destruction of the intracellular structures without inflammation and damage to other cells in the vicinity. Some caspases may initiate the process (caspase-8 and -9), and some are effector enzymes (caspase-3, -6, and -7). The presence of long or short N-terminal pro-domains is an important feature of caspases. Depending on their reaction in the apoptosome, long prodomain caspases initiate caspase activation by cleaving short prodomain caspases, which are considered executioner caspases. Caspases -1, -2, -4, -5, -8, -9, -10, -11, -12, and -13 contain long pro-domains, whereas caspases -3, -6, -7, and -14 are characterized by short pro-domains [11].

Some caspases play an important role in the inflammatory process and are the key mediators of the innate immune response in humans. Similar to pro-apoptotic caspases, they are produced in an inactive form, and after an adequate stimulus is delivered via proper receptors, they are activated, and the activated inflammation complex (the so-called inflammasome) is formed [12].

2. Caspase-14

Caspase-14 is a unique member of the evolutionarily conserved family of cysteinyl aspartate-specific proteinases. The human caspase-14 gene is located on chromosome 19p13.1 and consists of seven exons. The native caspase-14 protein, with a molecular weight of 28 kDa, is not catalytically active [13]. Kallikrein-related peptidase-7 (KLK7) generates an activation intermediate comprising 20- and 8-kDa subunits by cleavage after Tyr178 of procaspase-14. This intermediate cleaves procaspase-14 at Asp146, generating mature and active caspase-14 [14].

It was suggested that caspase-14 was activated somewhere between the granular and cornified layers. Both the active and inactive forms were found in the total epidermal extract, whereas only the active form was present in the cornified layer [15]. Moreover, caspase-14 activation takes place simultaneously with the formation of the stratum corneum during embryonic development [16,17].

The identification of the substrates of caspase-14 has been a goal for researchers for many years. It is already known that in the case of in vitro conditions, proteolytically processed caspase-14 requires high concentrations of a kosmotropic salt (for example, sodium citrate) to be active [18].

Different substrate preferences are presented by murine and human caspase-14 under such conditions. The human one preferentially accommodates tryptophan or tyrosine in the S4 subsite, while the murine one—equally beta-branched and aromatic amino acids [18]. It is unknown whether those preferences demonstrated in vitro reflect the in vivo situation. Currently, profilaggrin is the only defined natural substrate for caspase-14.

Caspase-14 is an extraordinary member of the caspase family. Other representatives are present in numerous cells and tissues, while this one occurs only in several particular locations. It was observed only in mammals, mostly in the cornifying epithelia, Hassall's bodies of the thymus gland, and in the forestomach of rodents [19,20]. As regards the epidermis, it is expressed in differentiating and cornifying layers and the hair follicles. It is absent in nail matrix keratinocytes, the noncornifying keratinocytes of sweat glands, and the epithelium of the oral cavity [19,21].

3. Caspase-14 Regulation

The transcriptional regulation of the caspase-14 gene has not been fully elucidated. Under laboratory conditions, caspase-14 is only expressed when keratinocytes are forced to differentiate by being grown post-confluently in high cell-density culture, a forced suspension culture, or by adding vitamin D3 [13,19,20,22]. Ca^{2+} added at high concentrations to the medium, a method often used to stimulate differentiation, did not stimulate caspase-

14 expression [22]. Retinoids, at concentrations suppressing keratinocyte differentiation, downregulated caspase-14 expression [16,20]. Conversely, caspase-14 expression may be stimulated by polyphenols, e.g., epigallocatechin-3-gallate EGCG [23,24], especially if delivered via PEGylated liposomes [25]. Delphinidin is an anthocyanin and a potent antioxidant found in pigmented fruits and vegetables that may also stimulate epidermal cell differentiation with caspase-14 expression upregulation [26].

Sphingolipids are intracellular signal mediators in cell differentiation, growth inhibition, and apoptosis. High activity levels were particularly demonstrated in the case of the sphingoid base backbones of sphingolipids (sphingosine, sphinganine, and phytosphingosine) and their metabolites—N-acyl-sphingoid bases (ceramides). Firstly, ceramides were confirmed to be the stimulators of the upregulation of caspase-14 [27]. Subsequently, the mRNA of caspase-14 appeared to be stimulated by sphingoid bases and ceramides to increase intracellular caspase-14 protein level involving the specific inhibitors of mitogen-activated protein kinase, p38, and c-jun N-terminal protein kinase (JNK) [28].

The immune system interacts with numerous processes concerning cell biology. The balance between Th1- and Th2-type reactions provides stability, and fluctuations may lead to changes in the function of cells. It was shown that that the synthesis of caspase-14 was decreased in cultured human keratinocytes in response to Th2-associated cytokines. The addition of IL-4, IL-13, or both, resulted in a significant downregulation of caspase-14 protein production [29].

4. Caspase-14 and the Skin

Most caspases are expressed ubiquitously in all cells. Caspase-14 is an exception, as it is expressed only in particular cells. It was observed only in mammals, mostly in the cornifying epithelia [20]. In the epidermis, it is expressed in the differentiating and cornifying layers and hair follicles. In regards to ultrastructural analysis, the distribution of caspase-14 in the epidermis and hair follicles is conserved among several mammalian species [30,31]. In the granular layer, caspase-14 is associated with the nucleus, the keratohyalin granules, and the desmosomes, whereas in corneocytes, caspase-14 is present in the cytoplasm and connected to corneodesmosomes and nuclear remnants. Such results could suggest the role s caspase-14 in nuclear degradation during cornification, but nuclear degradation appeared unchanged in caspase-14-deficient mice [32].

Caspase-14 participates in skin barrier formation from the early embryonic stages. Its expression was noted from the embryonic day 14.5 [15] or 15.5 [33] and its processing from embryonic day 17.5 [33]. The cornified layer of the epidermis is also formed at those stages.

The main location in the epidermis suggests that caspase-14 could have a particular role there.

Skin is the largest organ of the human body. It plays an enormous role in protecting the body from dangerous external factors, e.g., chemical, physical injuries, UVB radiation, microorganisms, and, importantly in terrestrial species, water loss. The upper layer of the skin (epidermis) is the most important for this function, as it is the outer layer of the skin that is continuously renewed.

The lowest layer of the epidermis is called the basal layer, and it consists of proliferating keratinocytes. It is the layer where stem cells are located, enabling the cycle of continuous production of new keratinocytes and the desquamation of old ones. (Figure 1) These cells detach from the basement membrane and undergo multiple modifications leading to the final differentiation to transform into corneocytes. The transformation from the proliferating keratinocytes into corneocytes is called cornification. The process is well-organized and driven by multiple factors, especially transcriptional modifications in gene expression. Conversely, only a perfectly coordinated process leads to the final result, which is the development of an effective barrier. The premature death of the epithelial cells could lead to dysfunctional modifications in cellular structure or inflammation, thereby losing the primary role. Therefore, keratinocytes seem to have developed efficient anti-apoptotic and anti-necrotic mechanisms.

NF-kB, the transcriptional factor conferring resistance to apoptosis, seems to play a crucial role in this process [34,35].

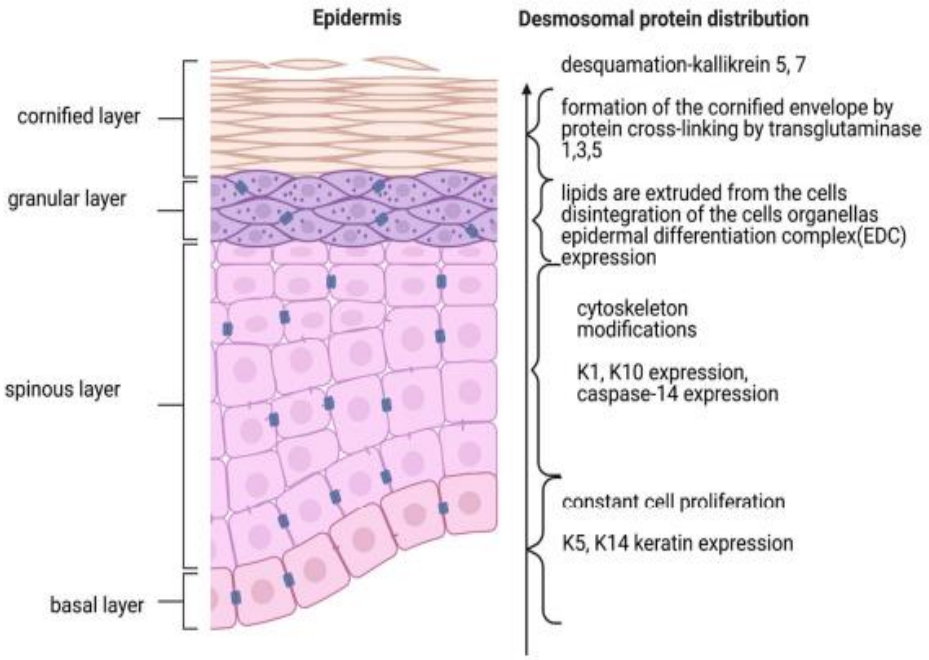


Figure 1. Epidermal desquamation process.

The spinous layer, granular layer, translucent layer, and cornified layer are located above the basal layer. When the epidermal cells move to the upper layers, they change their gene expression profile. They express keratins (K1 and K10) that are characteristic of differentiating keratinocytes. Previously, in the basal layer, they express K5 and K14 keratins, typical of proliferating keratinocytes. The process is performed due to transcriptional factors such as p63 [36,37]. A gene cluster called the epidermal differentiation complex (EDC) is another gene that starts to be expressed in the upper layers. It results in the production of such proteins as involucrin and loricrin in the upper layers.

The spinous layer is where cells improve their cytoskeletal keratin filament network. The interaction between adjacent cells occurs via desmosomes.

In the granular layer, the cells become more flattened and start to express particular proteins such as loricrin and profilaggrin accumulated in the keratohyalin granules. These granules are the reason for the name of the layer. Lipid production also takes place here.

A mechanically strong protective barrier is built due to several processes occurring between the granular and cornified layers.

The first step is the reorganization of cytoskeletal keratin filament into a strong network. The process of filament aggregation is dependent on filaggrin function. Its precursors are produced in the keratohyalin granules. Subsequently, they are dephosphorylated and proteolyzed to gain the final function [38]. Caspase-14 seems to be the effective enzyme for this proteolysis. After filaggrin completes its task, it undergoes further degradation into free amino acids, which is also driven by caspase-14. It was suggested that caspase-14 might either cleave filaggrin fragments and expose cleavage sites that may be recognized by other endo- and/or exopeptidases for further degradation, or it may be the activator of other cleaving endo- and/or exopeptidases [39,40]. The correct degradation of filaggrin into free amino acids was affected in caspase-14-deficient skin [30]. Loss-of-function mu-

tations in the filaggrin gene (FLG) led to the development of dry skin disease, ichthyosis vulgaris in humans, and a similar neonatal skin disease in mice [41].

The second step involves the production of a cornified envelope on the peripheries of the cells. It is due to the proteins that are cross-linked by transglutaminases at the inner surface of the cytoplasmatic membrane (mostly small proline-rich proteins—SPRRs, and larger proteins like involucrin and loricrin). The transglutamination is performed by transglutaminases specific for the cornifying structure: transglutaminases 1, 3, and 5 [42].

The two elements are surrounded by a water-repelling coat that consists of lipids and natural moisturizing factors (NMFs). Caspase-14 seems to participate in the process of the construction of the modified cytoskeleton covered with a cornified envelope and in the formation of a lipid water-repelling coat. It cooperates in prosaposin processing together with mesotrypsin. Prosaposin is a precursor of four sphingolipid activator proteins (a-D) that are important in the lysosomal hydrolysis of sphingolipids. This process is essential for forming the lipid cover around the cornified envelope, which translates into the provision of the epidermal barrier [43].

The cells lose their organelles, such as the nucleus, and become flat and dead in the process of the final formation of the cornified layer.

All the above-mentioned factors contribute to the strong mechanics of the skin barrier. Corneocytes are eventually desquamated from the skin and replaced by newly formed ones [44]. The enzymatic process of shedding is dependent on kallikreins—serine proteases with tryptic or chymotryptic-like activity. Kallikreins 5 and 7 are involved and cleave corneodesmosome structural proteins, such as corneodesmosin, desmocollin, and desmoglein [45].

As described, the cornification process is quite a unique form of cell death. Seemingly, caspase-14 plays an important role in this process. However, no differences in the development of the skin barrier were seen in caspase-14-deficient mice. The skin of caspase-14-deficient mice was shinier and had larger scales and deeper skin lines [46]. However, the cornified envelope remained unchanged, which suggests that other factors might participate in the process.

5. Roles of Caspase-14

Processing profilaggrin, which is the precursor of filaggrin, is one of the well-defined roles of caspase-14. After profilaggrin is properly processed into filaggrin and then into hygroscopic amino acids, it acts as one of the elements of natural moisturizing factors (NMF), protecting the skin from water loss. It was shown that caspase-14 participated in both processes: profilaggrin into filaggrin and filaggrin into free amino acid degradation [47]. Therefore, caspase-14 plays a role in maintaining the skin barrier and protecting it from water loss. Filaggrin was detected in caspase-14-deficient mice, but it had a lower molecular weight, and its fragments were improperly accsumulated in the cornified layer [32,39,46]. This function of caspase-14 may be blocked by the infection of the epidermal cells with human papillomavirus 8 (HPV8) [48].

Water loss, UVB radiation, and other environmental stresses are dangerous for terrestrial species. Caspases play a role in the protection against all of them. The development of caspase-14-deficient mice revealed that the absence of caspase-14 caused sensitivity to UVB-induced photodamage and the apoptosis of the skin. It could be due to the UVB-filtering capacity of the stratum corneum that is reduced in caspase-14-deficient skin. It was demonstrated with higher levels of cyclobutane pyrimidine dimers that were detected presenting the molecular sign of UVB DNA damage [28].

The structure, role, and regulating factors of caspase-14 were described not only following in vitro research but also in vivo on human tissues. A caspase was suggested to have a large role in protecting the body from outer stress factors and providing skin cell production and destruction balance. Therefore, laboratory investigations were followed by clinical research for its role in the pathophysiology of proliferative and inflammatory conditions. Apparently, this protein plays an important role in the development of numerous

neoplasms, skin diseases, and other health conditions. It was also considered as a target molecule for potential innovative methods of treatment.

6. Caspase-14 and Cancer

The dysregulation of the expression of caspase-14 was described in neoplastic human cells and in several cancer cell lines. (Table 1).

Table 1. Caspase-14 in diseases.

Disease	Result	Author
Cancer of the vulva	The expression was decreased in the precancerous status and squamous cell cancer; The exposure to black raspberry extract induced caspase-14 expression.	[49]
Lung adenocarcinoma	The expression was increased; The increased expression correlated with a poorer prognosis; In vitro increased expression correlated with the resistance to treatment with cisplatin.	[50]
Cervical cancer	Expression decreased; The decreased expression correlated with more advanced staging.	[51]
Ovarian cancer	Expression decreased; The decreased expression correlated with advanced clinical stages and shorter overall survival rates in patients with serous cancers.	[51]
Colon cancer	Expression decreased.	[51]
Gastric cancer	In localized gastric cancer, the expression was decreased in poorly differentiated cancer; Patients with stage T3N0M0 tumors that contained higher levels of caspase-14 had significantly longer overall survival.	[51]
Breast cancer	Increased expression in ductal cancer—both in situ and infiltrating.	[51]
Salivary gland cancer	Physiologically, no expression in the salivary gland; Expression in 32% of tested salivary gland adenocarcinomas.	[52]
	In human salivary gland cancer cell line HSG was transfected with caspase-14: cell growth and viability were inhibited, a significant reduction of tumorigenicity was observed together with a decrease in blood vessel formation.	[53]
Malignant melanoma	Caspase-14 was expressed in 97% of malignant melanoma cells, but only in 70% of dermal nevi; Lower expression of caspase-14 correlated with better response to treatment with chemotherapy and radiotherapy.	[54]
Diabetic retinopathy	Retinal cells—pericytes (PCs), endothelial cells (ECs), astrocytes (ACs), choroidal endothelial cells, and retinal pigment epithelium (RPE) cells expressed caspase-14; Diabetic retinopathy was associated with the upregulation and/or activation of caspase-14, particularly in the retinal vasculature.	[55,56]
Psoriasis	Decreased only in lesions, but not in the healthy skin around.	[20,57,58]
Atopic dermatitis	Significantly decreased in the inflammatory lesions compared to non-lesional skin; Its level correlated with disease severity.	[59]
Chronic hand eczema	Decreased in lesional and non-lesional skin.	[60]

An interesting introduction to the analysis of caspase-14 in neoplastic cells was presented in 2005 in research, including few neoplasm types and caspase-14 testing via the immunohistochemical examination of tissues. The expression of caspase-14 was significantly reduced in the tested material from the cervical, ovarian, and colon cancer specimens.

The decrease in caspase-14 immunopositivity correlated with the histologic progression of cervical cancer. Lower caspase-14 expression was associated with the advanced clinical stage in ovarian cancer and with shorter overall survival among ovarian cancer patients with serous tumors. Contrary to cervical, ovarian, and colon cancers, caspase-14 expression was increased in ductal breast carcinoma in situ and invasive cancers compared to the normal mammary epithelium.

As regards localized gastric cancers, caspase-14 immunostaining was significantly lower in poorly differentiated tumors compared to well-differentiated ones. Lower caspase-14 expression correlated with shorter overall survival in patients with T3N0M0 stage gastric cancer [51]. Pilot research performed in 2005 was an introduction to further extensive clinical observations performed by other researchers on numerous cancer samples derived from a variety of tissues and organs.

Caspase-14 is not expressed in normal salivary glands. However, an aberrant expression was found in a subfraction of carcinomas (32%). Caspase-14 staining was not associated with tumor dedifferentiation, GATA3 expression, or the amplification of gene locus 19p13 [52]. Another research on salivary gland malignancies showed that the human salivary gland cancer cell line (HSG) was transiently transfected with full-length human caspase-14 cDNA. It revealed the inhibition of growth and viability. It also demonstrated the reduced tumorigenicity, probably due to the reduced vascularization of the tumor. The research was designed to estimate the possibilities of gene therapy with the caspase-14 gene [53].

Research on vulvar neoplasia revealed that the expression of caspase-14 was significantly reduced in the precancerous status and in invasive squamous cell carcinoma of the vulva. It was demonstrated that its expression was upregulated after exposure to black raspberry extract [49].

Lung adenocarcinoma was the target cancer that was also analyzed in correlation with caspase-14. Caspase-14 was identified as a protein interacting with apoptosis inducing factor (AIF). AIF is not only a protein inducing apoptosis but also an essential mitochondrial flavoprotein. After exposure to genotoxic factors such as cisplatin, adriamycin, staurosporine, capecitabine, or etoposide, it is directly transported from the mitochondrion to the cell nucleus, where it starts the process of polymerase degradation, DNA fragmentation, chromatin condensation, and the formation of the micronucleus, i.e., it triggers apoptosis.

It was shown that lung adenocarcinoma overexpressed caspase-14. Moreover, the elevated levels correlated with poor prognosis for patients. Under in vitro conditions, the overexpression of caspase-14 led to resistance to cisplatin treatment. It was suggested that the inhibition of caspase-14 could reduce the resistance to chemotherapy via the AIF pathway [50,61,62].

Oral cavity squamous carcinoma presented the reduced expression of caspase-14 in 47% of tested tumors and was not related to keratinization, tumor differentiation, or HPV infection [63].

Skin cancer is a neoplasm that is highly linked to chronic UV exposure. In the murine model, the expression of caspase-14 mRNA was reduced in squamous cell carcinoma induced by UVB. The global gene expression profiles of normal murine epidermis and UV-induced squamous cell carcinomas (SCCs) in mice showed an 8-fold lower expression of caspase-14 in squamous cell carcinoma [17]. In the case of skin cancer, the transfection of human epidermoid cancer cell lines (A431) with the caspase-14-expressing pCMV vector led to the reduction of the growth and tumorigenicity of cells [64]. The overexpression of caspase-14 significantly decreased cell proliferation, delayed tumor growth, and induced the expression of three squamous differentiation markers in A431 cells, epidermal cancer cell line model cells [65].

The above research was performed in epidermoid cell lines or murine models, but not in skin cancer or human cells in vivo.

Melanoma is a malignancy arising from melanocytes. Therefore, it cannot be analyzed as a planoepithelial malignancy. The expression of caspase-14 mRNA was confirmed in

97% of melanoma cells. Moreover, its reduced level was related to sensitivity to treatment with capecitabine, cisplatin, and radiotherapy [54].

7. Caspase-14 and Other Diseases

Research concerning the barrier functions was conducted, as caspase does not only participate in coordinating balance between differentiation, cell growth, and death in the skin, but it also seems to be a potent player in the protection from environmental factors.

It was demonstrated that retinal cells—pericytes (PCs), endothelial cells (ECs), astrocytes (ACs), choroidal endothelial cells, and retinal pigment epithelium (RPE) cells expressed caspase-14. Diabetic retinopathy was associated with the upregulation and/or activation of caspase-14, particularly in the retinal vasculature. High glucose-induced the elevation of caspase-14 level in retinal vascular cells [55]. Other authors suggested that caspase-14 contributed to RPE cell barrier disruption under hyperglycemic conditions and might be important in the development of diabetic macular edema [56].

As shown with real-time reverse-transcription PCR, the expression level of caspase-14 mRNA in the cholesteatoma epithelium was significantly higher than in the normal external auditory canal epithelium. Caspase-14 protein was detected both in the normal external auditory canal and cholesteatoma, but its expression was shown to be greater in cholesteatoma on Western blot analysis [66].

8. Caspase-14 and Skin Diseases

Psoriasis is an inflammatory disease of a complex etiology. Histopathologically, it is characterized by the uncontrolled proliferation of keratinocytes and impaired cornification. It leads to the aberrant presence of cell organelles, especially the nucleus in the cornified layer. It is called parakeratosis. It was demonstrated that caspase-14 was downregulated in psoriatic lesions but not in the healthy skin around [18,57,65].

Although caspase-14 is absent in parakeratotic regions, it is probably not the cause of the development of parakeratotic plaques, as caspase-14-deficient mice did not show spontaneous parakeratosis [39]. Impaired cornification was suggested in caspase-14-deficient mice, as incompletely cornified cells were found in the transitional zone between the granular and the cornified layers (parakeratosis-like sign). Moreover, the exposure of the skin of those mice to acetone or imiquimod (inducing psoriasis-like lesions) led to parakeratosis more commonly than in the control group of mice [58].

Conversely, the topical treatment of psoriatic lesions with a vitamin D3 analog resulted in the reduction of the psoriatic phenotype and a higher caspase-14 expression in the parakeratotic lesions [20].

As caspase-14 plays an essential role in the epidermal skin barrier, it has to be involved in the development of skin disease, with the most important symptom being epidermal skin barrier dysfunction, i.e., atopic dermatitis. The expression level of caspase-14, similarly to pyrrolidone carboxylic acids (PCA), which are natural moisturizing factors, is significantly decreased in inflammatory lesions compared to non-lesional areas of the skin affected by atopic dermatitis. Moreover, its level correlated with disease severity assessed with the index of the area affected and severity [59]. However, no effect of genetic variants of the CASP14 was determined as regards the risk of xerosis or atopic dermatitis [67].

Eczema is another skin disease that affects the skin barrier. The expression of caspase-14 is decreased in the lesional and non-lesional skin of patients with chronic hand eczema. It was found to be correlated with increased pH value, decreased water content, increased TEWL (transepidermal water loss), and the impaired integrity of the cornified layer of the epidermis [60].

The hyperkeratosis of the skin is the main feature of callosity. Research conducted on human epidermis samples revealed that the overexpression of caspase-14 along with involucrin and filaggrin might play a role in the development of this dermatological condition. Obviously, they are the markers of the cornification of the epidermis [68].

The placenta is an extraordinary organ that constitutes a tight connection between the mother and the baby, at the same time providing a barrier between those two. It allows the influx of beneficial factors, such as energy, immunoglobulins, hormones, and prevents the harmful ones from entering, e.g., toxins or microorganisms.

The human placenta consists of the cytotrophoblast and syncytiotrophoblast. The latter provides a barrier between the maternal and fetal tissues. The disruption in trophoblast development and differentiation may lead to impaired fetal growth and eclampsia.

It was demonstrated in 2005 that caspase-14 was expressed in the human placenta. The expression was higher in first-trimester placentas than in placentas at term [69].

Research on BeWo cell lines (the choriocarcinoma-derived cell used as a model of trophoblast) showed that caspase-14 seemed to have an opposite function in that location than in the human epidermis. The suppression of caspase-14 in those cells led to the increased transcription of KLF4, hCG, and cytokeratin-18, which are increased during normal trophoblast differentiation. It was suggested that caspase-14 had an effect on that pathway of differentiation [70,71].

9. Summary

Control over death and life is the goal of medical science. On the one hand, we try to discover the secret of long and healthy life and achieve it. On the other hand, we want to gain control over neoplastic diseases with cells that have escaped processes leading to cell death. Research concerning the molecular pathways of cell death is crucial in both cases. Numerous cells and tissues may be used as life-derived models of different processes in the human body. Healthy liver cells are the model of tissue that may be regenerated after injury in a well-controlled process. Neoplastic cells are the model of uncontrolled proliferation, omitting the control points of the cell cycle and unlimited growth. The epidermal cells are an extraordinary example of cells that have the ability to regenerate to a certain extent, have a unique planned death program, i.e., cornification, and have effectively omitted apoptosis so as not to lose the primary function.

Understanding each of the models brings researchers closer to understanding the life and death cycle of cells and offers a potential chance for clinical applications.

Caspase-14 is an example of a protein that may play a crucial role in this process. It belongs to the apoptotic family, being a non-apoptotic member. It plays an enormous role in providing the environmental barrier for the body. Moreover, its expression was noted in many diseases, and some attempts of using this knowledge have already been made. Neoplasms seem to present different patterns of expression of caspase-14. In some neoplasms, its level is increased, and in others, it is decreased. Therefore, we cannot conclude that any of these tendencies might be generalized to all malignancies. However, knowledge about the trends in particular cancers could be useful in estimating the prognosis and, potentially, drug susceptibility as presented in the case of adenocarcinoma [50]. Conversely, some malignancies, like salivary gland carcinoma, may be cases in which caspase-14 could be the target molecule for treatment. It was presented that the exogenous expression of caspase-14 reduced the tumorigenicity of the model cell lines of salivary gland carcinoma. In such a case, more extensive in vivo research seems to be promising and of great interest.

As regards skin conditions, in which caspase-14 expression levels are usually decreased, performing more research appeared interesting for the authors, especially concerning the potential possibilities of the stimulation of molecule upregulation as a potential treatment option.

Even if caspase does not prove to be the ultimate anchor point for therapy—following it may give us a better perspective of the homeostasis and balance in various tissues.

The authors consider this molecule as a protein that needs to be analyzed in many more clinical, pathophysiological entities, not only in dermatology but in oncology as well.

Author Contributions: Conception: A.O.-S., W.P.; Writing: A.M.; Table, Figure, article organization and structure: M.M.; References, article structure: D.S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research recived no external funding.

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: Not applicable.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Hanson, B. Necroptosis: A new way of dying? *Cancer Biol. Ther.* **2016**, *17*, 899–910. [CrossRef]
2. Walle, L.V.; Lamkanfi, M. Pyroptosis. *Curr. Biol.* **2016**, *26*, R568–R572. [CrossRef] [PubMed]
3. D'Arcy, M.S. Cell death: A review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy. *Cell Biol. Int.* **2019**, *43*, 582–592. [CrossRef] [PubMed]
4. van Opdenbosch, N.; Lamkanfi, M. Caspases in Cell Death, Inflammation, and Disease. *Immunity* **2019**, *50*, 1352–1364. [CrossRef] [PubMed]
5. Li, J.; Yuan, J. Caspases in apoptosis and beyond. *Oncogene* **2008**, *27*, 6194–6206. [CrossRef]
6. Hibino, T.; Fujita, E.; Tsuji, Y.; Nakanishi, J.; Iwaki, H.; Katagiri, C.; Momoi, T. Purification and characterization of active caspase-14 from human epidermis and development of the cleavage site-directed antibody. *J. Cell. Biochem.* **2010**, *109*, 487–497. [CrossRef]
7. McIlwain, D.R.; Berger, T.; Mak, T.W. Caspase functions in cell death and disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* **2013**, *5*, 1–28. [CrossRef] [PubMed]
8. Donepudi, M.; Grütter, M.G. Structure and zymogen activation of caspases. *Biophys. Chem.* **2002**, *101–102*, 145–153. [CrossRef]
9. Salvesen, G.S. Caspases. cell signaling by proteolysis. In *Handbook of Cell Signaling*, 2nd ed.; Academic Press: Cambridge, MA, USA, 2010; pp. 1297–1302.
10. Ellis, H.M.; Horvitz, H.R. Genetic control of programmed cell death in the nematode C. *elegans*. *Cell* **1986**, *44*, 817–829. [CrossRef]
11. Nicholson, D.W.; Thornberry, N.A. Caspases: Killer proteases. *Trends Biochem. Sci.* **1997**, *22*, 299–306. [CrossRef]
12. Martinon, F.; Burns, K.; Tschopp, J. The Inflammasome: A molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-β. *Mol. Cell* **2002**, *10*, 417–426. [CrossRef]
13. Eckhart, L.; Ban, J.; Fischer, H.; Tschachler, E. Caspase-14: Analysis of gene structure and mRNA expression during keratinocyte differentiation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2000**, *277*, 655–659. [CrossRef] [PubMed]
14. Yamamoto, M.; Miyai, M.; Matsumoto, Y.; Tsuboi, R.; Hibino, T. Kallikrein-related peptidase-7 regulates caspase-14 maturation during keratinocyte terminal differentiation by generating an intermediate form. *J. Biol. Chem.* **2012**, *287*, 32825–32834. [CrossRef]
15. Fischer, H.; Stichenwirth, M.; Dockal, M.; Ghannadan, M.; Buchberger, M.; Bach, J.; Kapetanopoulos, A.; Declercq, W.; Tschachler, E.; Eckhart, L. Stratum corneum-derived caspase-14 is catalytically active. *FEBS Lett.* **2004**, *577*, 446–450. [CrossRef]
16. Rendl, M.; Ban, J.; Mrass, P.; Mayer, C.; Lengauer, B.; Eckhart, L.; Declerq, W.; Tschachler, E. Caspase-14 expression by epidermal keratinocytes is regulated by retinoids in a differentiation-associated manner. *J. Investig. Dermatol.* **2002**, *119*, 1150–1155. [CrossRef] [PubMed]
17. Rundhaug, J.E.; Hawkins, K.A.; Pavone, A.; Gaddis, S.; Kil, H.; Klein, R.D.; Berton, T.R.; McCauley, E.; Johnson, D.G.; Lubet, R.A. SAGE profiling of UV-induced mouse skin squamous cell carcinomas, comparison with acute UV irradiation effects. *Mol. Carcinog.* **2005**, *42*, 40–52. [CrossRef]
18. Mikolajczyk, J.; Scott, F.L.; Krajewski, S.; Sutherlin, D.P.; Salvesen, G.S. Activation and substrate specificity of caspase-14. *Biochemistry* **2004**, *43*, 10560–10569. [CrossRef]
19. Lippens, S.; Kockx, M.; Knaapen, M.; Mortier, L.; Polakowska, R.; Verheyen, A.; Garmyn, M.; Zwijsen, A.; Formstecher, P.; Huylebroeck, D. Epidermal differentiation does not involve the pro-apoptotic executioner caspases, but is associated with caspase-14 induction and processing. *Cell Death Differ.* **2000**, *7*, 1218–1224. [CrossRef] [PubMed]
20. Lippens, S.; Kockx, M.; Denecker, G.; Knaapen, M.; Verheyen, A.; Christiaen, R.; Tschachler, E.; Vandenabeele, P.; Declercq, W. Vitamin D3 induces caspase-14 expression in psoriatic lesions and enhances caspase-14 processing in organotypic skin cultures. *Am. J. Pathol.* **2004**, *165*, 833–841. [CrossRef]
21. Alibardi, L. Adaptation to the Land: The Skin of Reptiles in Comparison to That of Amphibians and Endotherm Amniotes. *J. Exp. Zool. Part B Mol. Dev. Evol.* **2003**, *298*, 12–41. [CrossRef]
22. Pistritto, G.; Jost, M.; Srinivasula, S.M.; Baffa, R.; Poyet, J.L.; Kari, C.; Lazebnik, Y.; Rodeck, U.; Alnemri, E.S. Expression and transcriptional regulation of caspase- 14 in simple and complex epithelia. *Cell Death Differ.* **2002**, *9*, 995–1006. [CrossRef] [PubMed]
23. Li, P.; Zhou, L.; Zhao, T.; Liu, X.; Zhang, P.; Liu, Y.; Zheng, X.; Li, Q. Caspase-9: Structure, mechanisms and clinical application. *Oncotarget* **2017**, *8*, 23996–24008. [CrossRef] [PubMed]
24. Balasubramanian, S.; Eckert, R.L. Keratinocyte proliferation, differentiation, and apoptosis-Differential mechanisms of regulation by curcumin, EGCG and apigenin. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2007**, *224*, 214–219. [CrossRef] [PubMed]
25. Zhang, S.; Liu, X.; Mei, L.; Wang, H.; Fang, F. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) inhibits imiquimod-induced psoriasis-like inflammation of BALB/c mice. *BMC Complement. Altern. Med.* **2016**, *16*. [CrossRef]

26. Chamcheu, J.C.; Afaq, F.; Syed, D.N.; Siddiqui, I.A.; Adhami, V.M.; Khan, N.; Singh, S.; Boylan, B.T.; Wood, G.S.; Mukhtar, H. Delphinidin, a dietary antioxidant, induces human epidermal keratinocyte differentiation but not apoptosis: Studies in submerged and three-dimensional epidermal equivalent models. *Exp. Dermatol.* **2013**, *22*, 342–348. [CrossRef]
27. Jiang, Y.J.; Kim, P.; Uchida, Y.; Elias, P.M.; Bikle, D.D.; Grunfeld, C.; Feingold, K.R. Ceramides stimulate caspase-14 expression in human keratinocytes. *Exp. Dermatol.* **2013**, *22*. [CrossRef] [PubMed]
28. Nagahara, Y.; Kawakami, K.; Sikandan, A.; Yagi, D.; Nishikawa, R.; Shinomiya, T. Sphingoid base-upregulated caspase-14 expression involves MAPK. *Biol. Pharm. Bull.* **2018**, *41*, 743–748. [CrossRef]
29. Hvid, M.; Johansen, C.; Deleuran, B.; Kemp, K.; Deleuran, M.; Vestergaard, C. Regulation of caspase 14 expression in keratinocytes by inflammatory cytokines—A possible link between reduced skin barrier function and inflammation? *Exp. Dermatol.* **2011**, *20*, 633–636. [CrossRef]
30. Alibardi, L.; Dockal, M.; Reinisch, C.; Tschachler, E.; Eckhart, L. Ultrastructural localization of caspase-14 in human epidermis. *J. Histochem. Cytochem.* **2004**, *52*, 1561–1574. [CrossRef] [PubMed]
31. Alibardi, L.; Tschachler, E.; Eckhart, L. Distribution of caspase-14 in epidermis and hair follicles is evolutionarily conserved among mammals. *Anat. Rec. Part A Discov. Mol. Cell. Evol. Biol.* **2005**, *286*, 962–973. [CrossRef]
32. Denecker, G.; Ovaere, P.; Vandenabeele, P.; Declercq, W. Caspase-14 reveals its secrets. *J. Cell Biol.* **2008**, *180*, 451–458. [CrossRef] [PubMed]
33. Hu, S.; Snipas, S.J.; Vincenz, C.; Salvesen, G.; Dixit, V.M. Caspase-14 is a novel developmentally regulated protease. *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 29648–29653. [CrossRef] [PubMed]
34. Nenci, A.; Huth, M.; Funteh, A.; Schmidt-Supprian, M.; Bloch, W.; Metzger, D.; Chambon, P.; Rajewsky, K.; Krieg, T.; Haase, I.; et al. Skin lesion development in a mouse model of incontinentia pigmenti is triggered by NEMO deficiency in epidermal keratinocytes and requires TNF signaling. *Hum. Mol. Genet.* **2006**, *15*, 531–542. [CrossRef] [PubMed]
35. Omori, E.; Matsumoto, K.; Sanjo, H.; Sato, S.; Akira, S.; Smart, R.C.; Ninomiya-Tsuji, J. TAK1 is a master regulator of epidermal homeostasis involving skin inflammation and apoptosis. *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 19610–19617. [CrossRef]
36. Koster, M.I.; Roop, D.R. Mechanisms regulating epithelial stratification. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* **2007**, *23*, 93–113. [CrossRef] [PubMed]
37. Kypriotou, M.; Huber, M.; Hohl, D. The human epidermal differentiation complex: Cornified envelope precursors, S100 proteins and the 'fused genes' family. *Exp. Dermatol.* **2012**, *21*, 643–649. [CrossRef] [PubMed]
38. Sybert, V.P.; Dale, B.A.; Holbrook, K.A. Ichthyosis vulgaris: Identification of a defect in synthesis of filaggrin correlated with an absence of keratohyaline granules. *J. Investig. Dermatol.* **1985**, *84*, 191–194. [CrossRef]
39. Nicotera, P.; Melino, G. Caspase-14 and epidermis maturation. *Nat. Cell Biol.* **2007**, *9*, 621–622. [CrossRef]
40. Kim, Y.; Lim, K.M. Skin barrier dysfunction and filaggrin. *Arch. Pharmacal Res.* **2021**, *44*, 36–48. [CrossRef]
41. Palmer, C.N.A.; Irvine, A.D.; Terron-Kwiatkowski, A.; Zhao, Y.; Liao, H.; Lee, S.P.; Goudie, D.R.; Sandilands, A.; Campbell, L.E.; Smith, F.J.D.; et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat. Genet.* **2006**, *38*, 441–446. [CrossRef]
42. Candi, E.; Schmidt, R.; Melino, G. The cornified envelope: A model of cell death in the skin. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2005**, *6*, 328–340. [CrossRef] [PubMed]
43. Yamamoto-Tanaka, M.; Hibino, T. Caspase-14 Protocols. In *Caspases, Paracaspases, and Metacaspases*; Humana Press: New York, NY, USA, 2014; Volume 1133, pp. 89–100.
44. Eckhart, L.; Lippens, S.; Tschachler, E.; Declercq, W. Cell death by cornification. *Biochim. Biophys. Acta (BBA) Mol. Cell Res.* **2013**, *1833*, 3471–3780. [CrossRef] [PubMed]
45. Caubet, C.; Jonca, N.; Brattsand, M.; Guerrin, M.; Bernard, D.; Schmidt, R.; Egelrud, T.; Simon, M.; Serre, G. Degradation of corneodesmosome proteins by two serine proteases of the kallikrein family, SCTE/KLK5/hK5 and SCCE/KLK7/hK7. *J. Investig. Dermatol.* **2004**, *122*, 1235–1244. [CrossRef]
46. Denecker, G.; Hoste, E.; Gilbert, B.; Hochepied, T.; Ovaere, P.; Lippens, S.; Van den Broecke, C.; Van Damme, P.; D'Herde, K.; Hachem, J.P.; et al. Caspase-14 protects against epidermal UVB photodamage and water loss. *Nat. Cell Biol.* **2007**, *9*, 666–674. [CrossRef] [PubMed]
47. Hoste, E.; Kemperman, P.; Devos, M.; Denecker, G.; Kezic, S.; Yau, N.; Gilbert, B.; Lippens, S.; De Groote, P.; Roelandt, R.; et al. Caspase-14 is required for filaggrin degradation to natural moisturizing factors in the skin. *J. Investig. Dermatol.* **2011**, *131*, 2233–2241. [CrossRef]
48. Kazem, S.; van der Meijden, E.; Struijk, L.; de Gruijl, F.R.; Feltkamp, M.C.W. Human papillomavirus 8 E6 disrupts terminal skin differentiation and prevents pro-Caspase-14 cleavage. *Virus Res.* **2012**, *163*, 609–616. [CrossRef]
49. Joehlin-Price, A.S.; Elkins, C.T.; Stephens, J.A.; Cohn, D.E.; Knobloch, T.J.; Weghorst, C.M.; Suarez, A.A. Comprehensive evaluation of caspase-14 in vulvar neoplasia: An opportunity for treatment with black raspberry extract. *Gynecol. Oncol.* **2014**, *135*, 503–509. [CrossRef] [PubMed]
50. Fang, H.Y.; Chen, C.Y.; Hung, M.F.; Hsiao, Y.T.; Chiang, T.C.; Lin, T.Y.; Chang, H.W.; Chow, K.C.; Ko, W.J. Caspase-14 is an anti-apoptotic protein targeting apoptosis-inducing factor in lung adenocarcinomas. *Oncol. Rep.* **2011**, *26*, 359–369. [CrossRef]
51. Krajewska, M.; Kim, H.; Shin, E.; Kennedy, S.; Duffy, M.J.; Wong, Y.F.; Marr, D.; Mikolajczyk, J.; Shabaik, A.; Meinhold-Heerlein, I.; et al. Tumor-associated alterations in caspase-14 expression in epithelial malignancies. *Clin. Cancer Res.* **2005**, *11*, 5462–5471. [CrossRef]

52. Lemound, J.; Stucki-Koch, A.; Stoetzer, M.; Kokemüller, H.; Gellrich, N.C.; Kreipe, H.; Hussein, K. Aberrant expression of caspase 14 in salivary gland carcinomas. *J. Oral Pathol. Med.* **2015**, *44*, 444–448. [CrossRef]
53. Wu, M.; Kodani, I.; Dickinson, D.; Huff, F.; Ogbureke, K.U.E.; Qin, H.; Arun, S.; Dulebohn, R.; Al-Shabrawey, M.; Tawhk, A.; et al. Exogenous expression of caspase-14 induces tumor suppression in human salivary cancer cells by inhibiting tumor vascularization. *Anticancer Res.* **2021**, *29*, 3811–3818.
54. Wang, X.; Zhang, J.; Cheng, Y.; DU, J.; Chen, D.; Yang, Z.; Wang, Y.; Huang, N. Human caspase-14 expression in malignant melanoma and its significance. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi* **2014**, *30*, 1180–1183. Available online: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25374083/ (accessed on 5 March 2021). [PubMed]
55. Al-Shabrawey, M.; Ahmad, S.; Megyerdi, S.; Othman, A.; Baban, B.; Palenski, T.L.; Shin, E.S.; Gurel, Z.; Hsu, S.; Sheibani, N. Caspase-14: A novel caspase in the retina with a potential role in diabetic retinopathy. *Mol. Vis.* **2012**, *18*, 1895–1906. Available online: http://www.molvis.org/molvis/v18/a197 (accessed on 3 January 2021).
56. Beasley, S.; El-Sherbiny, M.; Megyerdi, S.; El-Shafey, S.; Choksi, K.; Kaddour-Djebbar, I.; Sheibani, N.; Hsu, S.; Al-Shabrawey, M. Caspase-14 expression impairs retinal pigment epithelium barrier function: Potential role in diabetic macular edema. *Biomed Res. Int.* **2014**, *2014*, 417986. [CrossRef]
57. Walsh, D.S.; Borke, J.L.; Singh, B.B.; Do, N.N.; Balagon, M.V.; Abalos, R.M.; Hsu, S.D. Psoriasis is characterized by altered epidermal expression of caspase 14, a novel regulator of keratinocyte terminal differentiation and barrier formation. *J. Dermatol. Sci.* **2005**, *37*, 61–63. [CrossRef]
58. Hoste, E.; Denecker, G.; Gilbert, B.; Van Nieuwerburgh, F.; Van Der Fits, L.; Asselbergh, B.; De Rycke, R.; Hachem, J.P.; Deforce, D.; Prens, E.P.; et al. Caspase-14-deficient mice are more prone to the development of parakeratosis. *J. Investig. Dermatol.* **2013**, *133*, 742–750. [CrossRef]
59. Jung, M.; Choi, J.; Lee, S.A.; Kim, H.; Hwang, J.; Choi, E.H. Pyrrolidone carboxylic acid levels or caspase-14 expression in the corneocytes of lesional skin correlates with clinical severity, skin barrier function and lesional inflammation in atopic dermatitis. *J. Dermatol. Sci.* **2014**, *76*, 231–239. [CrossRef]
60. Wang, B.; Liu, L.L.; Zhao, Z.T.; Tu, P. Impaired skin barrier function and downregulated expression of caspase-14 in moderate to severe chronic hand eczema. *Dermatology* **2018**, *234*, 180–185. [CrossRef]
61. Daugas, E.; Susin, S.A.; Zamzami, N.; Ferri, K.F.; Irinopoulou, T.; Larochette, N.; Prévost, M.; Leber, B.; Andrews, D.; Penninger, J.; et al. Mitochondrio-nuclear translocation of AIF in apoptosis and necrosis. *FASEB J.* **2000**, *14*, 729–739. [CrossRef] [PubMed]
62. Susin, S.A.; Lorenzo, H.K.; Zamzami, N.; Marzo, I.; Snow, B.E.; Brothers, G.M.; Mangion, J.; Jacotot, E.; Costantini, P.; Loeffler, M.; et al. Molecular characterization of mitochodrial apoptosis-inducing factor. *Nature* **1999**, *397*, 441–446. [CrossRef] [PubMed]
63. Scharenberg, C.; Eckardt, A.; Tiede, C.; Kreipe, H.; Hussein, K. Expression of Caspase 14 and Filaggrin in Oral Squamous Carcinoma. *Head Neck Pathol.* **2013**, *7*, 327–333. [CrossRef]
64. Hsu, S.; Qin, H.; Dickinson, D.; Xie, D.; Bollag, W.B.; Stöppler, H.; Pearl, H.; Vu, A.; Watkins, M.; Koehler, M.; et al. Expression of caspase-14 reduces tumorigenicity of skin cancer cells. *In Vivo* **2007**, *21*, 279–283. Available online: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17436577/ (accessed on 5 March 2021). [PubMed]
65. Li, T.; Qi, Z.; Kong, F.; Li, Y.; Wang, R.; Zhang, W.; Shang, Y.; Huang, L.; He, D.; Xiao, X. S100A7 acts as a dual regulator in promoting proliferation and suppressing squamous differentiation through GATA-3/caspase-14 pathway in A431 cells. *Exp. Dermatol.* **2015**, *24*, 342–348. [CrossRef]
66. Jung, M.H.; Lee, J.H.; Cho, J.G.; Jung, H.H.; Hwang, S.J.; Chae, S.W. Expressions of caspase-14 in human middle ear cholesteatoma. *Laryngoscope* **2008**, *118*, 1047–1050. [CrossRef] [PubMed]
67. Thyssen, J.P.; Laursen, A.S.D.; Husemoen, L.L.N.; Stender, S.; Szecsi, P.B.; Menné, T.; Johansen, J.D.; Linneberg, A. Variants in caspase-14 gene as risk factors for xerosis and atopic dermatitis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **2016**, *30*, 446–448. [CrossRef]
68. Kim, S.H.; Kim, S.; Choi, H.I.; Choi, Y.J.; Lee, Y.S.; Sohn, K.C.; Lee, Y.; Kim, C.D.; Yoon, T.J.; Lee, J.H.; et al. Callus formation is associated with hyperproliferation and incomplete differentiation of keratinocytes, and increased expression of adhesion molecules. *Br. J. Dermatol.* **2010**, *163*, 495–501. [CrossRef] [PubMed]
69. Kam, D.W.R.; Charles, A.K.; Dharmarajan, A.M. Caspase-14 expression in the human placenta. *Reprod. Biomed. Online* **2005**, *11*, 236–243. [CrossRef]
70. White, L.J.; Declercq, W.; Arfuso, F.; Charles, A.K.; Dharmarajan, A.M. Function of caspase-14 in trophoblast differentiation. *Reprod. Biol. Endocrinol.* **2009**, *7*, 98. [CrossRef] [PubMed]
71. Wu, Y.H.; Lo, H.F.; Chen, S.H.; Chen, H. Caspase-14 suppresses GCM1 acetylation and inhibits placental cell differentiation. *FASEB J.* **2013**, *27*, 2818–2828. [CrossRef]

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

Original paper

mRNA expression of caspase 14 in skin epithelial malignancies

Agnieszka Markiewicz[1], Dawid Sigorski[2], Mateusz Markiewicz[3], Waldemar J. Placek[1], Agnieszka Barbara Owczarczyk-Saczonek[1]

[1]Department and Clinic of Dermatology, Sexually Transmitted Diseases and Clinical Immunology, University of Warmia and Mazury, Olsztyn, Poland
[2]Department of Oncology, University of Warmia and Mazury, Olsztyn, Poland
[3]Department of Ophthalmology, University of Warmia and Mazury, Olsztyn, Poland

Adv Dermatol Allergol 2023; XL (2): 315–320
DOI: https://doi.org/10.5114/ada.2023.127646

Abstract

Introduction: The skin is the largest organ in the human body and it is also a complex organ. Its protective function is properly maintained due to its continuous renewal. Malignancies develop when the balance between proliferation and cell death is dysregulated in skin cells. Skin epithelial cancers are the most common neoplasms in humans. Although caspases are proteins which regulate the cell cycle and cell death, caspase 14 is a unique representative of the caspase family which does not participate in apoptosis. The detailed role of caspase 14 in skin epithelial malignancies has not been elucidated.

Material and methods: We performed a prospective study aimed at the analysis of the mRNA expression of caspase 14 in groups of skin epithelial malignancies. We enrolled 56 patients (control group $n = 21$, study group $n = 35$). The mRNA expression of caspase 14 was lower in the non-lesional skin of patients with basal cell cancer or squamous cell cancer compared to a combined group of non-lesional samples from actinic keratosis patients and the control group.

Results: The prognostic potential of caspase 14 mRNA is suggested when trying to identify patients predisposed to skin cancer. Moreover, the expression level was lower in combined groups of non-lesional skin obtained from patients with basal cell cancer (BCC)/squamous cell cancer (SCC) in comparison with lesional samples obtained from patients with BCC/SCC.

Conclusions: We present primary results of a pilot study and define further goals for research continuation.

Key words: caspase 14, skin cancer, squamous cell cancer, basal cell cancer.

Introduction

The proper function of the skin involves the protection from pathogens and physical damage. The skin consists of the superficial epidermis and the dermis which is located deeper. The continuous renewal of skin cells is attained in the process of cornification to maintain the protective function of the skin. The division of the basal layer of the epidermis is followed by cell migration to the surface, their maturation and death, and the formation of the stratum corneum which is the outermost epidermal layer [1]. The process of cornification is of special interest, because it combines the phenomenon of terminal differentiation and programmed cell death, and plays a particular role in non-oncological and oncological disorders [2]. Keratinocyte-derived non-melanoma skin cancers, i.e., basal cell carcinoma (BCC) and squamous cell carcinoma (SCC) are the most common skin cancers [3, 4]. Skin cancers are a group of the most common neoplasms in humans. However, the actual incidence of epithelial skin cancer is difficult to estimate, as it is rarely included in cancer registries and, sometimes, both pathologies are registered together. The incidence of both cancers has been growing over the past decades [5, 6]. Basal cell cancer is the most common skin cancer with a low metastatic potential. Chronic sun exposure is the major risk factor for BCC development making the head and neck region the most common locations of BCC. Therefore, numerous patients who developed BCC are subsequently diagnosed with other malignant lesions.

Address for correspondence: Agnieszka Markiewicz MD, Department and Clinic of Dermatology, Sexually Transmitted Diseases and Clinical Immunology, University of Warmia and Mazury, 10-229 Olsztyn, Poland, phone: +48 89 678 66 70, e-mail: agaen@wp.pl
Received: 29.11.2022, **accepted:** 30.01.2023.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0). License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

The incidence of BCC differs between countries and varies between 44.6/100 000 cases in Spain and 407/100 000 in the USA [7]. Men are more prone to develop BCC, but recently an increase in the number of cases in women has been noted in the younger population [8]. The risk of subsequent BCC is about 17-fold higher than in the general population, 3-fold higher for SCC and 2-fold higher for melanoma [9, 10]. SCC is the second skin cancer with the incidence being estimated at about 341/100 000 in men and 209/100 000 in women in Australia, and 497/100 000 in men and 296/100 000 in women in the USA [11]. The risk factors for SCC development include older age, male gender, cumulative UV exposure dose, low skin phototype, living in equatorial zones, chronic use of immunosuppressive drugs and some skin lesions.

Actinic keratosis (AK) is a precancerous lesion which predisposes to SCC development. The incidence of AK varies between geographical locations and the age of patients. The natural history of AK is divergent and involves remission (25%) [12, 13], stabilization, or progression to invasive skin cancer. The risk of progression from AK to SCC reaches 1–10% [2, 14]. However, it is largely unknown which lesions progress to SCC. It was suggested that some clinical features such as infiltration, inflammation, diameter over 1 cm, fast-growing lesion, bleeding, erythema, presence of ulceration within the lesions might be the markers of transformation [15].

Despite significant advances in molecular pathobiology and the era of personalized therapy in many cancers, the approved targeted therapy in skin cancer is still limited. Caspases constitute a large family of new molecular markers, which may be used in the diagnosis and treatment of cancer. They are enzymes that participate in the apoptosis, inflammation and terminal differentiations of cells [16–19]. However, the location and function of caspase 14 is different, because it does not participate in apoptosis. It is expressed only in mammals, mostly in the cornifying epithelia, Hassall's bodies of the thymus and the forestomach of rodents [20]. According to the literature, caspase 14 plays an important role in processes leading to the formation of the epidermal barrier in the skin where it acts as an effector enzyme in processing profilaggrin and filaggrin. Consequently, it participates in the reorganization of cytoskeletal keratin filaments, which leads to the formation of the cornified envelope, and enables the production of substances called natural moisturizing factors (NMFs) that protect the skin from water loss [21, 22]. The role of caspase 14 in skin cancers has not been elucidated and the published data are limited [23]. The results of studies conducted on other cancer models are also inconclusive.

Aim

Therefore, we carried out a study to evaluate the potential role of caspase 14 in skin cancer and its precancerous lesions.

Material and methods

The study was approved by the Bioethics Committee of the University of Warmia and Mazury, Olsztyn. The study population comprised samples obtained from 56 patients who were admitted to the Department of Dermatology, Sexually Transmitted Diseases and Clinical Immunology in Olsztyn between January 2017 and March 2019. Informed consent for the procedure and the use of the biological material in research was obtained from all the participants. The samples were collected from patients with clinically suspected epithelial malignancies. Three samples were collected from each patient – one from the healthy skin on the dorsal surface of the hand (healthy samples) and two samples from the suspected skin lesions, one of which was subjected to pathomorphological examination. The diagnosis of malignancy was confirmed by an experienced pathomorphologist before further analysis. The control samples were collected from the healthy skin of the dorsal surface of the hand of patients without symptoms or a history of any epithelial malignancies. UV-exposed areas constituted the location from which samples were collected. Skin cancers are mostly located on sun-exposed areas and the goal was to obtain a comparable sample.

The biopsy procedure was conducted with the use of 2% lignocaine anaesthesia and a biopsy punch of 4 mm. The wounds were sutured afterwards. The samples were stored at –80°C for further analysis. The sample which was used for histopathological examination (routine H&E staining) was stored in buffered formalin.

The patients were divided into groups based on the outcome of the histological examination: SCC, BCC and AK. The SCC group consisted of 5 patients (2 men and 3 women, aged 69–87, mean: 77). We obtained reliable results from the lesional skin of all the patients and reliable results from the non-lesional skin of 3 of those patients. The BCC group consisted of 10 patients (6 men and 4 women aged between 48 and 84, mean: 73.8). We obtained reliable results from the lesional skin of all the patients and reliable results from the non-lesional skin of 7 of those patients. The AK group consisted of 20 patients (13 men and 7 women aged between 47 and 93, mean: 74.7). We obtained reliable results from both the lesional and non-lesional skin of 12 patients, and only lesional skin of 6 patients and only non-lesional skin of 2 patients. The control group consisted of 21 patients aged between 47 and 88. Their mean age was 70.5 years old. The group included 14 women and 7 men. The clinical diagnosis was consistent with the histopathological one in all the cases.

The loss of samples was due to damage during transportation and processing.

Skin samples were taken from the storage in tubes kept at –80°C and homogenized using a ceramic mortar in liquid nitrogen to the form of fine tissue powder. Subsequently, the samples were moved into a 1.5 ml Ep-

pendorf tube with 400 µl of phenozol. They were stored for 30 min, vortexed for 1 min, and centrifuged. According to the manufacturer's protocol, total mRNA was isolated from the samples with the Total RNA Mini Plus kit (A&A Biotechnology, Gdynia, Poland, #036-100). The quantification of RNA was performed using the Nanodrop system (Hampton) and its quality was assessed by the visualization of 28S and 18S rRNA bands after electrophoresis through 1.5% agarose gel and red staining (41,003; Biotium, Hayward, CA, USA). The same amount (1000 ng) of mRNA from each sample was reverse transcribed using the Maxima First Strand cDNA Synthesis Kit (Thermo Fisher, Waltham, MA, USA, #K1641). Reverse transcription was performed according to the manufacturer's protocol. cDNA was frozen at –20°C until further analysis. All the reactions for target and reference genes were performed in duplicate on 384-well plates (MicroAmp™ Optical 384-Well Reaction Plate with Barcode, #4309849) and run in the ABI Prism 7900 sequence detection system (Applied Biosystems, Life Technologies, Foster City, CA, USA) with Maxima SYBR Green/ROX qPCR Master Mix (2X) (Thermo Scientific, Waltham, MA, USA, #K0222). Sample preparation was performed according to the manufacturer's protocol with the use of 15 ng cDNA per well in a total of 10 µl of the reaction mix. The housekeeping gene was selected according to the literature. Relative mRNA data were quantified using the quantitative PCR miner algorithm. Briefly, the average of the cyclic threshold (Cq) and the primer efficiency level (E) for each sample were related using the following equation: [1/(1þE)Cq]. Afterwards, the expression levels of the target genes were normalized against the reference gene.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and approved by the Ethics Committee of the University of Warmia and Mazury (approved on 19.02.2017).

Results

The samples were collected from 56 patients including 21 control group subjects without skin lesions or a history of skin cancer. The number of samples was quite low and the numbers varied in different groups. Therefore, they could not have been analysed with parametric tests (the criterion of normal distribution of variables was not fulfilled). As a result, nonparametric tests were used.

The calculations were performed with Statistica PL v.13.1 using the modules: descriptive statistics and nonparametric statistics. The following tests for independent samples were used: the Median test, the Kruskal-Wallis test, the Kolmogorov-Smirnov test, and the *U*-Mann-Whitney test. The tests used for dependent samples were the sign test and the Wilcoxon pairwise order test, and Spearman's rank correlation coefficient.

The mRNA expression of caspase 14/GAPDH in the healthy skin is presented in Table 1.

No correlation between the expression and the patients' age or sex was observed in any of the groups.

The expression level of caspase 14 was similar in the control group and actinic keratosis group. It was much higher than in squamous cell carcinoma healthy skin samples and basal cell carcinoma healthy skin samples (Figure 1).

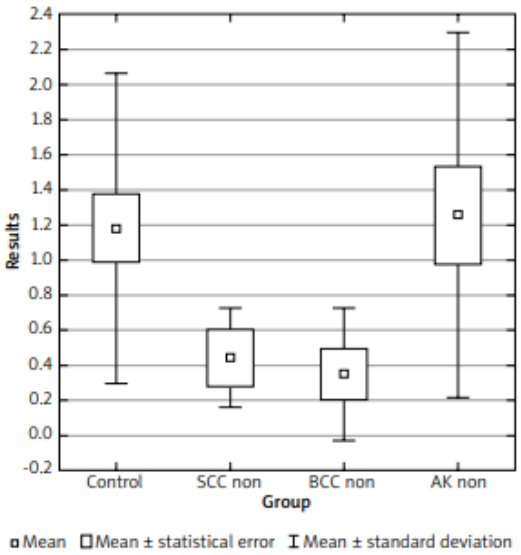


Figure 1. mRNA expression of caspase 14 in healthy skin samples

Table 1. mRNA expression of caspase 14 in the healthy skin

Diagnosis	Number of samples	Result	Mean	Median	Standard deviation	Standard error
Control group	21	0.13-2.65	1.18	0.75	0.86	0.19
Squamous cell carcinoma – non-lesional	3	0.12-0.67	0.44	0.52	0.23	0.16
Basal cell carcinoma – non-lesional	7	0.04-1.15	0.35	0.29	0.35	0.22
Actinic keratosis – non-lesional	14	0.16-3.59	1.25	0.9	1.00	0.27

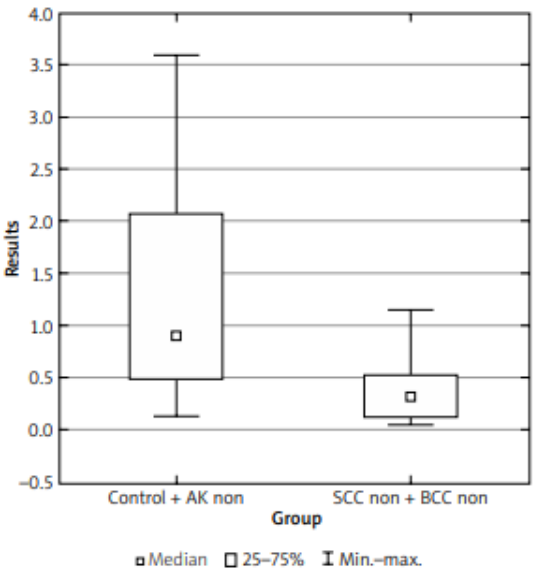


Figure 2. The mRNA expression of caspase 14 in the combined groups of healthy skin samples – the control group with actinic keratosis non-lesional samples, and non-lesional samples from BCC and SCC patients

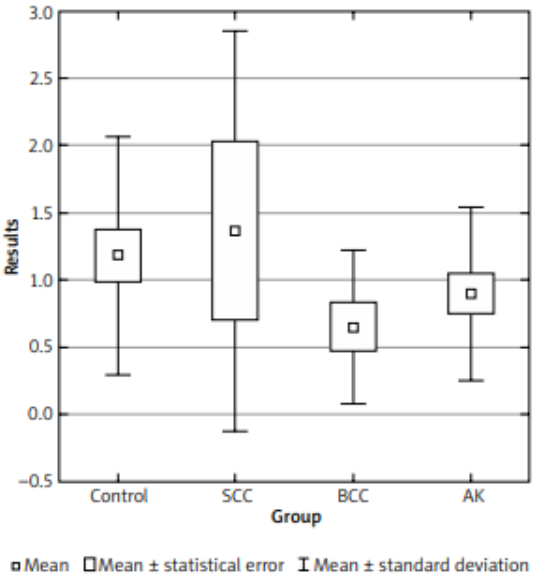


Figure 3. The mRNA expression of caspase 14 in the lesional samples

As regards calculations for healthy skin samples in different groups, statistically significant differences were observed between the compared groups for the Median test with $p = 0.043$ and for the Kruskal-Wallis test with $p = 0.023$.

As the results were similar for the control group and actinic keratosis patients from non-lesional samples, they were analysed together and compared to SCC non-lesional samples together with BCC non-lesional samples.

Clinically, group selection may be considered justified because the groups included patients with invasive skin cancer (BCC/SCC) and without invasive skin cancer (AK/healthy). The Kolmogorov-Smirnov test with $p = 0.025$ and the *U*-Mann-Whitney test with $p = 0.003$ showed statistically significant differences (Figure 2).

As regards lesional skin samples, the expression of caspase 14/GAPDH is presented in Table 2.

As presented in Figure 3, caspase 14 levels are comparable in the range of standard deviation in control group samples and in the lesional samples. No significant correlation was observed between the expression, sex and age in any group of lesional samples. In accordance with the accepted classification, the correlation of expression was high in SCC and SCC non-lesional samples, and BCC and BCC non-lesional samples.

A statistically significant correlation was noted between non-lesional and lesional samples in basal cell cancer (correlation coefficient of Pearson $r = 0.82$ with 7 samples, with the confidence level of $a = 0.02$).

As regards the actinic keratosis group, a statistically significant correlation was observed between non-lesional and lesional samples (correlation coefficient of Pearson $r = 0.55$ with 12 samples, and the confidence level of $a = 0.05$). Although a high correlation was observed, no statistically significant differences were noted for lesional and non-lesional groups.

Due to the fact that no significant differences occurred between SCC lesional and BCC lesional samples, and SCC non-lesional and BCC non-lesional samples (homogeneous groups), and the values of rank correlation coefficient were similar and of the same mark we decided to analyse them in combination. As regards the combined group of SCC and BCC (15 samples), mRNA

Table 2. Expression of caspase 14 in the lesional samples

Diagnosis	Number of samples	Result	Mean	Median	Standard deviation	Standard error
Squamous cell carcinoma – lesional	5	0.13–3.72	1.36	0.79	1.33	0.6
Basal cell carcinoma – lesional	10	0.03–1.9	0.65	0.61	0.54	0.17
Actinic keratosis – lesional	18	0.05–2.25	0.9	0.71	0.62	0.15

caspase 14 expression levels ranged from 0.03 to 3.72, with the mean of 0.89, median of 0.72, standard deviation of 0.95, and statistical error of 0.25. As regards the combined group of SCC non and BCC (10 samples), mRNA caspase 14 expression levels ranged from 0.05 to 1.15, with the mean of 0.38, median of 0.31, standard deviation of 0.31, and statistical error of 0.10. The levels were lower in healthy skin samples and the difference was approx. 2 standard errors.

Statistically significant differences were observed between SCC/BCC vs. SCC non/BCC non groups with $p = 0.027$ for the sign test, and $p = 0.022$ for the Wilcoxon pairwise order test.

As regards combined groups, a statistically significant correlation was observed between the levels of mRNA expression of caspase 14 for lesional and non-lesional samples (correlation coefficient of Pearson $r = 0.55$ for 10 samples and confidence level of a = 0.01) – Figure 4. No statistically significant correlation was observed for gender or age in the combined groups.

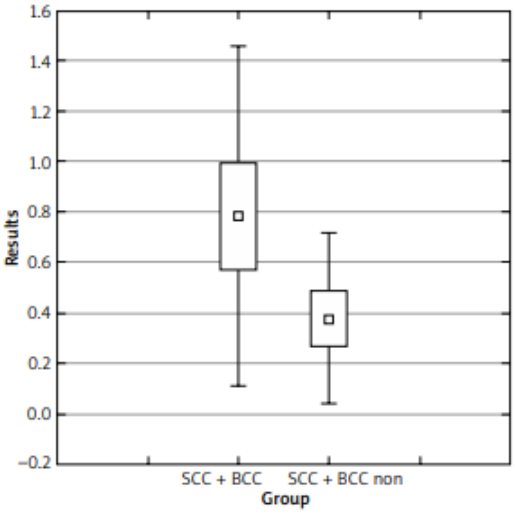


Figure 4. The mRNA expression of caspase 14 in combined groups of lesional samples of BCC and SCC, and the non-lesional samples

Discussion

According to epidemiological data, BCC and SCC are the most common skin cancers with an observable increase in the incidence. The clinical course of BCC and SCC is different. Contrary to BCC, SCC grows faster and develops distant metastases more frequently, leading to patient death. The palliative systemic treatment options for patients with metastatic BCC or SCC are limited and are mainly based on classic chemotherapeutics. Currently, vismodegib, a Hedgehog pathway inhibitor, is registered for patients with metastatic, locally advanced BCC which is not suitable for surgery or radiotherapy. As regards SCC, some clinical trials are ongoing to evaluate the role of immunotherapy or anti-EGFR therapy. The development of molecular science led to significant discoveries. It provides better understanding of processes which control cancer growth and development. However, new discoveries are needed to improve diagnostic and therapeutic options for skin cancers. Caspases are a group including many proteins involved in the process of cancerogenesis. Despite the special role of caspase 14 in the skin as an external protector, there is paucity of clinical data in skin cancers, contrary to other solid tumours. A preclinical study by Hsu *et al.* showed that the transfection of caspase 14 expressing vector to epidermoid cancer cell line A431 reduced the growth and tumorigenicity of the cell line. The level of expression in other solid tumours may be decreased (cervical and colon cancer) or increased (lung adenocarcinoma) [23].

We performed the prospective pivotal study to evaluate the potential role of caspase 14 in skin cancer and its precancerous lesions. We enrolled 56 patients to the study.

mRNA caspase 14 was studied in lesional and non-lesional AK, BCC, SCC and control samples. The statistical analysis of collected data revealed clinically interesting results. Patients with the diagnosis of basal cell cancer and patients with squamous cell cancer were characterized by lower levels of the mRNA expression of caspase 14 in the healthy skin. Caspase 14 is known for its role in regulating the process of cornification, and protecting the skin from UV damage and water loss. The dysfunctions of caspase 14 activity may lead to the development of skin cancer. Potentially, the stimulation of caspase 14 might result in protecting patients from skin cancer. Exogenous stimulators of caspase 14, such as polyphenols, e.g., epigallocatechin-3-gallate EGCG, ceramides and delphinidin, were shown to upregulate caspase 14 levels and could be further researched for clinical application [24–27].

Furthermore, the data showed that the mRNA expression of caspase 14 was significantly lower in the healthy skin than in the lesional skin of patients with the diagnosis of squamous cell cancer or basal cell cancer.

In conclusion, the results suggest that patients with skin cancer are characterized by lower levels of the mRNA expression of caspase 14 in the healthy skin. However, when they develop skin cancer, this level is upregulated in skin lesions. The collected data did not allow the comparison of those values with the control group so it should be evaluated at subsequent study stages. It would be of crucial value to assess if those upregulated levels were higher or lower than in the healthy skin of the

control group. Some issues still need to be analysed, e.g., whether upregulation is a way of trying to control the initiated malignant process by the compensative stimulation of protective molecules, or if cancer develops because the upregulation is insufficient. More data need to be collected to assess this issue and to be able to obtain statistically significant results.

The fact that patients with skin cancer are characterized by a lower mRNA expression of caspase 14 is easy to understand, knowing the potent role of the molecule in protecting cells from UV damage.

It is an element of cell physiology. The pathophysiological aspect and the role of caspase 14 in cells already affected by cancer is yet another issue.

Our study is the first one to describe the potential role of caspase 14 in human skin cancers. The results of our study show directions for future research. A relatively small study group which was not well-balanced constitutes a limitation of our study. It is to be continued to confirm the primary results and investigate the subject further. Moreover, the role of caspase in skin malignancies should be confirmed and compared at the protein level. Currently, we are assessing other molecules connected with cell death to compare them to caspase 14 (caspase 3, caspase 7, caspase 9, JAK-2, STAT-3). It could help us elucidate the role of caspase 14 in cancer-affected skin cells.

Acknowledgments

This research was funded by the University of Warmia and Mazury, Olsztyn.

This study was supported by the Ministry of Higher Education [project No. 61.610.006-110].

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

1. Candi E, Schmidt R, Melino G. The cornified envelope: a model of cell death in the skin. Nature Rev Mol Cell Biol 2005; 6: 328-40.
2. Ratushny V, Gober MD, Hick R, et al. From keratinocyte to cancer: the pathogenesis and modeling of cutaneous squamous cell carcinoma. J Clin Invest 2012; 122: 464-72.
3. Dudzisz-Sledz M, Sobczuk P, Kozak K, et al. Treatment of locally advanced merkel cell carcinoma – a multi-center study. Cancers 2022; 14: 422.
4. Słowińska M, Dudzisz-Śledź, Sobczuk P, et al. Analysis of efficacy and safety of vismodegib therapy in patients with advanced basal cell carcinoma – real world multicenter cohort study. J Eur Acad Dermatol Venereol 2022; 36: 1219-28.
5. Muzic JG, Schmitt AR, Wright AC, et al. Incidence and trends of basal cell carcinoma and cutaneous squamous cell carcinoma: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. Mayo Clin Proc 2017; 92: 890-8.
6. Ciążyńska M, Kamińska-Winciorek G, Lange D, et al. The incidence and clinical analysis of non-melanoma skin cancer. Sci Rep 2021; 11: 4337.
7. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. Br J Dermatol 2012; 166: 1069-80.
8. Verkouteren JAC, Ramdas KHR, Wakkee M, Nijsten T. Epidemiology of basal cell carcinoma: scholarly review. Br J Dermatol 2017; 177: 359-72.
9. Flohil SC, Van Der Leest RJT, Arends LR, et al. Risk of subsequent cutaneous malignancy in patients with prior keratinocyte carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer 2013; 49: 2365-75.
10. Karagas MR, Stukel TA, Greenberg ER, et al. Risk of subsequent basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin among patients with prior skin cancer. JAMA 1992; 267: 3305-10.
11. Stang A, Khil L, Kajuter H, et al. Incidence and mortality for cutaneous squamous cell carcinoma: comparison across three continents. J Eur Acad Dermatol Venereol 2019; 33 Suppl 8: 6-10.
12. Marks R, Foley P, Goodman G, et al. Spontaneous remission of solar keratoses: the case for conservative management. Br J Dermatol 1986; 115: 649-55.
13. Frost C, Williams G, Green A. High incidence and regression rates of solar keratoses in a Queensland community. J Invest Dermatol 2000; 115: 273-77.
14. Glogau RG. The risk of progression to invasive disease. J Am Acad Dermatol 2000; 42: 23-4.
15. Quaedvlieg PJF, Tirsi E, Thissen MRTM, Krekels GA. Actinic keratosis: how to differentiate the good from the bad ones? Eur J Dermatol 2006; 16: 335-9.
16. Hounsell C, Fan Y. The duality of caspases in cancer, as told through the fly. Int J Mol Sci 2021; 22: 8927.
17. Van Opdenbosch N, Lamkanfi M. Caspases in cell death, inflammation, and disease. Immunity 2019; 50: 1352-64.
18. Shi Y. Mechanisms of caspase activation and inhibition during apoptosis. Mol Cell 2002; 9: 459-70.
19. Jäger R, Zwacka RM. The enigmatic roles of caspases in tumor development. Cancers 2010; 2: 1952-79.
20. Lippens S, Kockx M, Knaapen M, et al. Epidermal differentiation does not involve the pro-apoptotic executioner caspases, but is associated with caspase-14 induction and processing. Cell Death Differ 2000; 7: 1218-24.
21. Sybert VP, Dale BA, Holbrook KA. Ichthyosis vulgaris: identification of a defect in synthesis of filaggrin correlated with an absence of keratohyaline granules. J Invest Dermatol 1985; 84: 191-4.
22. Nicotera P, Melino G. Caspase-14 and epidermis maturation. Nat Cell Biol 2007; 9: 621-2.
23. Markiewicz A, Sigorski D, Markiewicz M, et al. Caspase-14 – from biomolecular basics to clinical approach. a review of available data. Int J Mol Sci 2021; 22: 5575.
24. Krajewska M, Kim H, Shin E, et al. Tumor-associated alterations in caspase-14 expression in epithelial malignancies. Clin Cancer Res 2005; 11: 5462-71.
25. Zhang S, Liu X, Mei L, et al. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) inhibits imiquimod-induced psoriasis-like inflammation of BALB/c mice. BMC Complement Altern Med 2016; 16: 334.
26. Jiang YJ, Kim P, Uchida Y, et al. Ceramides stimulate caspase-14 expression in human keratinocytes. Exp Dermatol 2013; 22: 113-8.
27. Chamcheu JC, Afaq F, Syed DN, et al. Delphinidin, a dietary antioxidant, induces human epidermal keratinocyte differentiation but not apoptosis: studies in submerged and three-dimensional epidermal equivalent models. Exp Dermatol 2013; 22: 342-8.

ANKIETA PRACY ZAWODOWEJ I NAUKOWEJ

Edukacja

2005–2011 – studia na kierunku lekarskim Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

2010–2011 – studia na kierunku lekarskim Universidad de Illeida, Hiszpania

2018 – uzyskanie tytułu specjalisty dermatologii i wenerologii

Praca

2011–2012 – lekarz stażysta w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym w Gdańsku

2012–2018 – szkolenie specjalizacyjne w trybie rezydenckim, Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej, Miejski Szpital Zespolony w Olsztynie

Od 2019 – obecnie asystent dydaktyczny w Katedrze Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie

Od 2018 – obecnie lekarz specjalista dermatologii i wenerologii w Klinice Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej, Miejski Szpital Zespolony w Olsztynie

Osiągnięcia naukowe

26 publikacji naukowych o łącznym IF: 12.569

Towarzystwa Naukowe

Polskie Towarzystwo Dermatologiczne

Znajomość języków obcych

Język angielski: biegła

Język hiszpański: komunikatywna

ZGODA KOMISJI BIOETYCZNEJ I ŚWIADOMA ZGODA

Badanie zostało zatwierdzone przez Komisję Bioetyczną przy Collegium Medicum Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie (Uchwała 13/2017). Każdy pacjent włączony do badania podpisał świadomą zgodę na udział w nim.

STRESZCZENIE

Skóra jest największym i bardzo złożonym organem ludzkiego ciała. Swoją funkcję pełni prawidłowo dzięki temu, że jest w sposób ciągły odbudowywana. Zachwianie równowagi między procesem śmierci komórek (w procesie rogowacenia i złuszczania) a ciągłą proliferacją prowadzi do powstawania nowotworów skóry. Raki skóry to najczęściej występujące u człowieka nowotwory. Wyjątkowa lokalizacja skóry i jej dostępność dla lekarza i badacza powodują, że wydaje się ona być doskonałym modelem do badania mechanizmów kancerogenezy. Można przypuszczać, że niektóre wnioski płynąca z badań przeprowadzanych na skórze mogą być ekstrapolowane na nowotwory w innych lokalizacjach o pochodzeniu płaskonabłonkowym. Poszukiwanie czynników, które pełnią rolę regulatorową i gwarantują równowagę procesów śmierci komórek i ich proliferacji, jest ważne w celu poznania mechanizmu powstawania nowotworów oraz potencjalnie w znalezieniu możliwości jego kontrolowania, hamowania.

Kaspaza-14 to wyjątkowy członek rodziny kaspaz – cząsteczek biorących udział w regulacji procesu apoptozy. Jednakże, wyjątkowo, nie bierze ona udziału w tymże procesie. Badania wskazują, że reguluje ona inny rodzaj zaprogramowanej śmierci komórki charakterystyczny dla naskórka – rogowacenie.

W piśmiennictwie dostępne są publikacje dotyczące biotechnologicznych aspektów kaspazy-14 – regulacji jej ekspresji, transkrypcji, translacji, obróbki postranslacyjnej oraz funkcji w fizjologii i patofizjologii komórki. Istnieją również liczne, choć często przeprowadzone na małych próbach badawczych, badania dotyczące roli kaspazy-14 w różnych nowotworach oraz chorobach, w tym również chorobach skóry. Brak jednak danych dotyczących kaspazy-14 i jej związków z nowotworami niemelanocytranymi skóry.

Praca badawcza, na której opiera się rozprawa doktorska, polegała na dwóch etapach. Najpierw dokonano przeglądu dostępnego na maj 2021 roku piśmiennictwa ze szczególnym uwzględnieniem aspektów klinicznych i roli kaspazy-14 w etiopatogenezie chorób człowieka. Wyniki tej części pracy zamieszczono w publikacji: Markiewicz A, Sigorski D, Markiewicz M, Owczarczyk-Saczonek A, Placek W. Caspase-14-From Biomolecular Basics to Clinical Approach. A Review of Available Data.

Drugim etapem pracy było badanie potencjalnej roli kaspazy-14 w nowotworach skóry. Badaniem objęto 56 pacjentów Kliniki Dermatologii, Chorób Przenoszonych

Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej w Olsztynie (grupa kontrolna stanowiła 21 pacjentów, grupa badana – 35). Grupę badaną stanowili pacjenci z rakiem podstawnokomórkowym, kolczystokomórkowym lub rogowaceniem słonecznym. Badano ekspresję mRNA kaspazy-14 w wycinkach skóry pobranych ze zmian nowotworowych oraz ze skóry zdrowej. Wyniki wykonanych pomiarów pokazują, że kaspaza-14 może być czynnikiem wpływającym na powstawanie raków skóry. Ekspresja kaspazy-14 była niższa w zdrowej skórze w połączonej grupie raków inwazyjnych-kolczystokomórkowych i podstawnokomórkowych niż w zdrowej skórze pacjentów z grupy rogowacenia słonecznego i grupy kontrolnej. Ponadto ekspresja była niższa w grupie inwazyjnych raków skóry w skórze zdrowej niż zmienionej chorobowo. Niniejsze badanie dotyczy dotychczas nieopisywanego związku kaspazy-14 z rakami skóry. Wskazane jest rozszerzenie w przyszłości projektu o badanie na poziomie ekspresji białek oraz powiększenie grupy badanej tak, aby wyciągnąć jeszcze więcej wniosków mogących posłużyć do lepszego poznania biologii tych nowotworów. Wyniki tej części pracy zamieszczono w publikacji: 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.

SUMMARY

Skin is the biggest and very complex organ of human body. Its protective function is properly maintained due to its continuous renewal. Malignancies develop when the balance between proliferation and cell death is dysregulated in skin cells. Skin cancers are the most common neoplasms in humans. Its localisation and availability for the clinician and researcher make it a perfect model for exploring the carcinogenesis mechanisms. It seems that some of the results from the research done in the skin samples could be extrapolated to planoepithelial cancers of other localisation.

The search for factors that play a regulatory role and guarantee the balance of cell death and proliferation processes seems to be important in order to understand the process of carcinogenesis and potentially find ways to control and inhibit it.

Caspase-14 is a unique member of the family of caspases – molecules involved in the regulation of the apoptosis process. However, exceptionally, she does not take part in this process. Studies indicate that it regulates another type of programmed cell death characteristic of the epidermis – keratinisation.

In the literature there are publications on the biotechnological aspects of caspase-14-th, regulation, transcription, translation, post-translational modifications and functions in the physiology and pathophysiology of the cell. There are also numerous, though often conducted in small research samples, data on the role of caspase-14 in various cancers and diseases, including skin diseases. However, there is no data on caspase-14 and its association with non-melanocytic skin cancers.

The research work on which the doctoral dissertation is based consisted of two stages. First, the literature available as of May 2021 was reviewed, with particular emphasis on clinical aspects and the role of caspase-14 in the etiopathogenesis of human diseases. The results were presented in Markiewicz A, et al.(2021) Caspase-14-From Biomolecular Basics to Clinical Approach. A Review of Available Data.

The second stage of the work was to investigate the potential role of caspase-14 in skin cancer. The results were presented in Markiewicz A,et al.(2023) "mRNA expression of caspase 14 in skin epithelial malignancies".

The study included 56 patients of the Department of Dermatology, Sexually Transmitted Diseases and Clinical Immunology in Olsztyn (21 patients in the control group, 35 in the study group). The study group consisted of patients with basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma or actinic keratosis. The expression of caspase-

14 mRNA in skin samples taken from neoplastic lesions and from healthy skin was studied. The results of the measurements show that caspase-14 may be a factor influencing the formation of skin cancers.

Caspase-14 expression was lower in healthy skin in a combined group of invasive squamous cell and basal cell carcinomas than in healthy skin of actinic keratosis patients and controls. In addition, the expression was lower in the group of invasive skin cancers in healthy skin than in diseased skin. The present study investigates an undescribed link between caspase-14 and skin cancers. It is advisable to extend the research in the future with a study at the protein level and to enlarge the study group so as to draw even more conclusions that could be used to better understand the biology of these tumors.

CELE PRACY

Celem niniejszej pracy jest:

1. Analiza ekspresji kaspazy-14 w skórze zdrowej i chorej w poszukiwaniu indykatora nowotworów skóry.
2. Analiza ekspresji mRNA kaspazy-14 w skórze zdrowej pacjentów zdrowych oraz w skórze zdrowej i chorej u pacjentów z rakami skóry i/lub rogowaceniem słonecznym.
3. Analiza różnic ekspresji kaspazy-14 w rakach skóry i rogowaceniu słonecznym jako stanie przedrakowym.

WPROWADZENIE

Równowaga między śmiercią komórek a wzrostem w tkankach odgrywa kluczową rolę w dobrostanie organizmów. Procesy te są regulowane przez określone białka, z których wiele było do tej pory przedmiotem zainteresowania licznych projektów naukowych. Przeprowadzono wiele badań, zwłaszcza nad możliwymi sposobami śmierci komórki, w tym nekroptozą [1], piroptozą [2], autofagią, katastrofą mitotyczną i najlepiej poznaną – apoptozą [3]. Konsekwencje kliniczne dysfunkcji poszczególnych białek w tych procesach są bardzo ważne dla zdrowia człowieka. Kaspazy stanowią jedną z grup białek biorących udział w homeostazie [4].

Kaspazy to białka, które odgrywają ważną rolę w złożonej kaskadzie reakcji prowadzących do apoptozy komórki, zapoczątkowania stanu zapalnego czy końcowego różnicowania komórek [5, 6, 7]. Przynależność do rodziny białek kaspazy jest określona przez homologię sekwencji Ced-3 ważnego białka efektorowego w programowanej śmierci komórki w Caenorhabditis elegans [8].

Kaspaza-14 jest wyjątkowym członkiem konserwatywnej ewolucyjnie rodziny proteinaz specyficznych dla asparaginianu cysteinylu. Ludzki gen kaspazy-14 znajduje się na chromosomie 19p13.1 i składa się z siedmiu eksonów. Natywne białko kaspazy-14 o masie cząsteczkowej 28 kDa nie jest aktywne katalitycznie [9]. Peptydaza-7 związana z kalikreiną (KLK7) generuje metabolit pośredni zawierający podjednostki 20- i 8-kDa przez rozszczepienie po Tyr178 prokaspazy-14. Ten związek pośredni rozszczepia prokaspazę-14 w Asp146, tworząc dojrzałą i aktywną kaspazę-14 [10].

Sugerowano, że kaspaza-14 w skórze jest aktywowana pomiędzy warstwą ziarnistą i zrogowaciałą naskórka. W całkowitym ekstrakcie naskórka stwierdzono zarówno formę aktywną, jak i nieaktywną, natomiast w warstwie zrogowaciałej – tylko postać aktywną [11]. Co więcej, aktywacja kaspazy-14 zachodzi równocześnie z tworzeniem się warstwy rogowej naskórka podczas rozwoju embrionalnego [12, 13].

Większość kaspaz występuje jednolicie we wszystkich komórkach. Wyjątkiem jest kaspaza-14, która ulega ekspresji tylko w określonych komórkach. Obserwowano ją tylko u ssaków, głównie w nabłonku rogowaciejącym [14]. W naskórku stwierdza się ją w warstwach różnicujących się i rogowaciejących oraz w mieszkach włosowych [15, 16]. W warstwie ziarnistej kaspaza-14 jest związana z jądrem, ziarnistościami keratohialiny i desmosomami, podczas gdy w korneocytach kaspaza-14 jest obecna w cytoplazmie

i jest połączona z korneodesmosomami oraz pozostałościami jądrowymi. Takie wyniki mogą sugerować rolę kaspazy-14 w degradacji jądrowej podczas rogowacenia, ale degradacja jądrowa wydawała się niezmieniona u myszy z niedoborem kaspazy-14 [17].

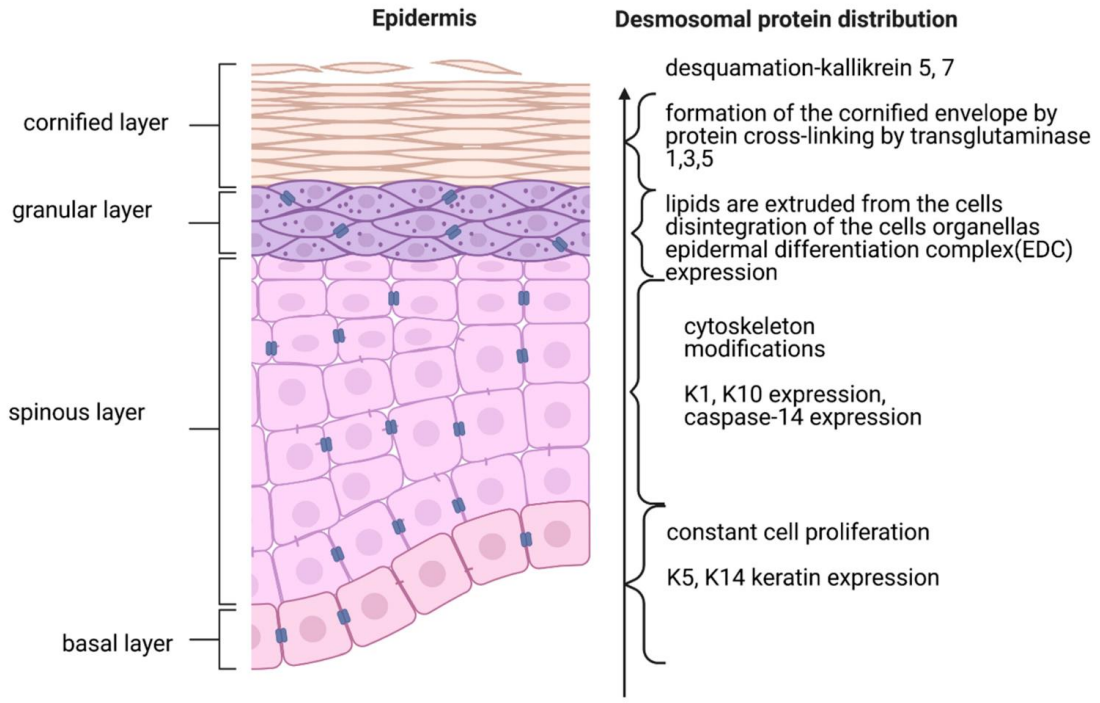
Kaspaza-14 uczestniczy w tworzeniu bariery skórnej od wczesnych stadiów embrionalnych. Jej ekspresję notowano od dnia embrionalnego 14,5 [11] lub 15,5 [18]. W tych stadiach rozwoju zarodkowego tworzy się również zrogowaciała warstwa naskórka.

Główna lokalizacja w naskórku sugeruje, że kaspaza-14 może odgrywać tam szczególną rolę.

Skóra jest największym organem ludzkiego ciała. Pełni niezwykle ważną funkcję w ochronie organizmu przed zagrażającymi czynnikami zewnętrznymi, np. urazami chemicznymi, fizycznymi, promieniowaniem UVB, mikroorganizmami oraz, co ważne u gatunków lądowych, utratą wody. Najważniejsza dla tej funkcji jest górna warstwa skóry (naskórek). Jest to struktura o złożonej warstwowej budowie. Najniższa warstwa naskórka nazywana jest warstwą podstawną i składa się z proliferujących keratynocytów. Jest to warstwa, w której znajdują się komórki macierzyste, umożliwiające cykl ciągłej produkcji nowych keratynocytów i złuszczanie starych (ryc. 1). Komórki te odłączają się od błony podstawnej i przechodzą wiele modyfikacji prowadzących do ostatecznego różnicowania i przekształcenia się w korneocyty. Transformacja proliferujących keratynocytów w korneocyty nazywana jest rogowaceniem. Proces ten jest dobrze zorganizowany i napędzany wieloma czynnikami. Tylko doskonale skoordynowany proces prowadzi do końcowego rezultatu, jakim jest stworzenie skutecznej bariery naskórkowej. Przedwczesna śmierć komórek nabłonka może prowadzić do dysfunkcyjnych modyfikacji struktury komórkowej lub stanu zapalnego, a tym samym do utraty pierwotnej roli. Dlatego wydaje się, że keratynocyty rozwinęły skuteczne mechanizmy przeciwapoptotyczne i przeciwnekrotyczne. Przypuszcza się, że kluczową rolę w tym procesie odgrywa NF-kB – czynnik transkrypcyjny nadający oporność na apoptozę [19, 20]. Warstwa kolczysta, warstwa ziarnista, warstwa półprzezroczysta i warstwa zrogowaciała znajdują się powyżej warstwy podstawnej. Kiedy komórki naskórka przemieszczają się do górnych warstw, zmieniają swój profil ekspresji genów. Wytwarzają keratyny (K1 i K10), które są charakterystyczne dla różnicujących się keratynocytów. Wcześniej w warstwie podstawnej wytwarzają keratyny K5 i K14 – typowe dla proliferujących keratynocytów. Proces ten zachodzi dzięki czynnikom transkrypcyjnym, takim jak p63 [21, 22]. Klaster genów zwany kompleksem

różnicowania naskórka (EDC) to kolejny gen, który zaczyna ulegać ekspresji w górnych warstwach. Powoduje to wytwarzanie w górnych warstwach takich białek jak inwolukryna i lorykryna. W warstwie kolczystej komórki poprawiają swoją sieć włókien keratynowych cytoszkieletu. Interakcja między sąsiednimi komórkami zachodzi za pośrednictwem desmosomów. W warstwie ziarnistej komórki stają się bardziej spłaszczone i zaczynają produkować określone białka, takie jak lorykryna i profilagryna, zgromadzone w ziarnistościach keratohialiny. Te ziarnistości są powodem nazwy warstwy. Odbywa się tu również produkcja lipidów.

Silna mechanicznie bariera ochronna jest budowana w wyniku procesów zachodzących pomiędzy warstwą ziarnistą i zrogowaciałą.



Rycina 1. Budowa naskórka

Źródło: 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.

Przetwarzanie profilagryny, która jest prekursorem filagryny, jest jedną z dobrze zdefiniowanych ról kaspazy-14. Profilagryna po odpowiednim przetworzeniu do filagryny, a następnie do higroskopijnych aminokwasów, pełni rolę jednego ze składników naturalnych czynników nawilżających (NMF) chroniących skórę przed utratą wody. Wykazano, że kaspaza-14 uczestniczyła w obu procesach: przetwarzania

profilagryny do filagryny i degradacji filagryny do wolnych aminokwasów [23]. Dlatego kaspaza-14 odgrywa rolę w utrzymaniu bariery skórnej i ochronie jej przed utratą wody. Filagrynę wykryto u myszy z niedoborem kaspazy-14, ale miała ona mniejszą masę cząsteczkową, a jej fragmenty były nieprawidłowo gromadzone w warstwie zrogowaciałej [17, 24, 25]. Ta funkcja kaspazy-14 może być blokowana przez infekcję komórek naskórka wirusem brodawczaka ludzkiego 8 (HPV8) [26].

Utrata wody, promieniowanie UVB i inne stresy środowiskowe są niebezpieczne dla gatunków lądowych. Kaspazy odgrywają rolę w ochronie przed wszystkimi z nich. Rozwój myszy z niedoborem kaspazy-14 ujawnił, że brak kaspazy-14 powodował wrażliwość na fotouszkodzenia wywołane promieniowaniem UVB i apoptozę skóry. Może to być spowodowane zdolnością filtrowania UVB warstwy rogowej naskórka, która jest zmniejszona w skórze z niedoborem kaspazy-14. Wykazano to przez stwierdzenie podwyższonych poziomów dimerów cyklobutanu pirymidyny, co stanowi molekularny znak uszkodzenia DNA UVB [27].

Budowę, rolę i czynniki regulujące kaspazy-14 opisano nie tylko w badaniach *in vitro*, ale także *in vivo* na tkankach ludzkich. Zasugerowano, że kaspaza odgrywa dużą rolę w ochronie organizmu przed zewnętrznymi czynnikami stresowymi i zapewnia równowagę produkcji i niszczenia komórek skóry. Dlatego po badaniach laboratoryjnych przeprowadzono badania kliniczne dotyczące jej roli w patofizjologii stanów proliferacyjnych i zapalnych. Rozregulowanie ekspresji kaspazy-14 opisano w ludzkich komórkach nowotworowych oraz w kilku liniach komórek nowotworowych (tabela 1).

Tabela 1. Kaspasa-14 w nowotworach

NOWOTWÓR	Kaspaza-14
Rak szyjki macicy	– istotne obniżenie ekspresji w porównaniu z prawidłowym nabłonkiem – obniżenie ekspresji korelowało ze stopniem zaawansowania choroby [28]
Rak jajnika	– istotne obniżenie ekspresji w porównaniu z prawidłowym nabłonkiem – obniżona ekspresja korelowała ze stopniem klinicznego zaawansowania choroby oraz z krótszym całkowitym przeżyciem u pacjentek z rakiem surowiczym [29]
Rak jelita grubego	– ekspresja istotnie obniżona w porównaniu z prawidłowym nabłonkiem [39]
Rak żołądka	– stwierdzono obniżoną ekspresję w słabiej zróżnicowanych postaciach raka żołądka – u pacjentów T(3)N(0)M(0) obniżenie ekspresji kaspazy-14 korelowało z krótszym całkowitym przeżyciem chorych [29]

Rak piersi	– stwierdzono zwiększoną ekspresję kaspazy-14 w przewodowych rakach piersi zarówno *in situ*, jak i naciekających [29]
Gruczolakorak ślinianki	– fizjologicznie brak jej ekspresji – obecna ekspresja w 32% badanych gruczolaków ślinianek
Rak sromu	– w liniach nowotworowych transfekowanych kaspazą-14 stwierdzono zahamowanie wzrostu, obniżoną zdolność do tworzenia guza na skutek zmniejszonej waskularyzacji [30] – ekspresja jest obniżona w stanach przednowotworowych i kolczystokomórkowych rakach sromu – ekspozycja na ekstrakt z czarnej maliny zwiększała jej ekspresję, co mogłoby być zastosowane w miejscowym leczeniu choroby [30]
Gruczolakorak płuca	– zwiększona ekspresja – jej nadmierna ekspresja korelowała ze złym rokowaniem dla pacjenta – *in vitro* nadmierna ekspresja powodowała oporność na leczenie cisplatyną [31]

Rak skóry jest nowotworem silnie związanym z przewlekłą ekspozycją na promieniowanie UV. W modelu mysim ekspresja mRNA kaspazy-14 była zmniejszona w raku płaskonabłonkowym indukowanym przez UVB. Globalne profile ekspresji genów normalnego mysiego naskórka i raków płaskonabłonkowych indukowanych promieniowaniem UV (SCC) u myszy wykazały 8-krotnie niższą ekspresję kaspazy-14 w raku płaskonabłonkowym [13]. W przypadku raka skóry transfekcja linii komórkowych ludzkiego raka naskórkowego (A431) wektorem pCMV z ekspresją kaspazy-14 doprowadziła do ograniczenia wzrostu i rakotwórczości komórek [33]. Nadekspresja kaspazy-14 znacznie zmniejszyła proliferację komórek, opóźniła wzrost guza i wyindukowała ekspresję trzech markerów różnicowania płaskonabłonkowego w komórkach A431, modelowych komórkach linii komórkowej raka naskórka [34].

Powyższe badania przeprowadzono na liniach komórek naskórka lub modelach mysich, ale nie na raku skóry lub komórkach ludzkich *in vivo*.

Wobec braku badań dotyczących ekspresji kaspazy-14 w rakach skóry podjęcie decyzję o rozpoczęciu badań własnych dotyczących jej roli w kancerogenezie skóry.

METODY

Badanie zostało zatwierdzone przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie. Badaną populację stanowiły próbki pobrane od 56 pacjentów przyjętych do Kliniki Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej w Olsztynie w okresie od stycznia 2017 do marca 2019 roku. Świadomą zgodę na zabieg i wykorzystanie materiału biologicznego w badaniach uzyskano od wszystkich uczestników. Próbki pobrano od pacjentów z klinicznym podejrzeniem nowotworów nabłonkowych. Od każdego pacjenta pobrano trzy próbki – jedną ze zdrowej skóry grzbietu dłoni (próbki zdrowe) oraz dwie próbki z podejrzanych zmian skórnych, z których jedną poddano badaniu patomorfologicznemu. Rozpoznanie nowotworu zostało potwierdzone przez doświadczonego patomorfologa przed dalszą analizą. Próbki kontrolne pobrano ze zdrowej skóry grzbietowej powierzchni dłoni pacjentów bez objawów chorobowych i historii nowotworów nabłonkowych. Miejscem, z którego pobrano próbki, były obszary narażone na naświetlenie promieniowaniem UV. Nowotwory skóry zlokalizowane są głównie w miejscach narażonych na działanie promieni słonecznych, a celem było uzyskanie porównywalnej próbki.

Procedurę biopsji przeprowadzono z użyciem znieczulenia 2% lignokainą i sztancą biopsyjną o średnicy 4 mm. Rany zostały później zszyte. Próbki przechowywano w temperaturze −80°C do dalszej analizy. Próbkę, którą wykorzystano do badania histopatologicznego (rutynowe barwienie), przechowywano w buforowanej formalinie.

Pacjentów podzielono na grupy na podstawie wyniku badania histologicznego: rak płaskonabłonkowy (SCC), rak podstawnokomórkowy (BCC) i rogowacenie słoneczne (AK). Grupa SCC składała się z 5 pacjentów (2 mężczyzn i 3 kobiety, w wieku 69–87 lat, średnia 77 lat). Uzyskaliśmy wiarygodne wyniki dla skóry ze zmianami chorobowymi u wszystkich pacjentów i wiarygodne wyniki dla skóry bez zmian u 3 z tych pacjentów. Grupa BCC liczyła 10 pacjentów (6 mężczyzn i 4 kobiety w wieku 48–84 lat, średnia wieku 73,8 lat). Uzyskaliśmy wyniki dla skóry ze zmianami chorobowymi wszystkich pacjentów i wyniki dla skóry bez zmian chorobowych od 7 z tych pacjentów. Grupa AK liczyła 20 pacjentów (13 mężczyzn i 7 kobiet w wieku 47–93 lata, średnia 74,7). Uzyskaliśmy wyniki zarówno dla skóry ze zmianami chorobowymi, jak i bez zmian chorobowych u 12 pacjentów oraz tylko ze zmianami

chorobowymi u 6 pacjentów i tylko bez zmian chorobowych u 2 pacjentów. Grupę kontrolną stanowiło 21 pacjentów w wieku 47–88 lat. Średnia wieku wynosiła 70,5 roku. W grupie było 14 kobiet i 7 mężczyzn. We wszystkich przypadkach rozpoznanie kliniczne było zgodne z histopatologicznym. Utrata próbek była spowodowana uszkodzeniami podczas transportu i przetwarzania.

Próbki skóry pobrano z magazynu w probówkach utrzymywanych w temperaturze −80°C i homogenizowano w moździerzu ceramicznym w ciekłym azocie do postaci drobnego proszku bibułkowego. Następnie próbki przeniesiono do 1,5 ml probówki Eppendorfa z 400 mikrolitrami fenozolu. Przechowywano je przez 30 minut, worteksowano przez 1 minutę i odwirowano. Zgodnie z protokołem producenta całkowity mRNA wyizolowano z próbek za pomocą zestawu Total RNA Mini Plus (A&A Biotechnology, Gdynia, Poland, #036-100). Oznaczenie ilościowe RNA przeprowadzono za pomocą systemu Nanodrop (Hampton), a jego jakość oceniono przez wizualizację prążków rRNA 28S i 18S po elektroforezie w 1,5% żelu agarozowym i wybarwieniu na czerwono (41 003; Biotium, Hayward, CA, USA). Tę samą ilość (1000 ng) mRNA z każdej próbki poddano odwrotnej transkrypcji przy użyciu zestawu Maxima First Strand cDNA Synthesis Kit (Thermo Fisher, Waltham, MA, USA, #K1641). Odwrotną transkrypcję przeprowadzono zgodnie z protokołem producenta. cDNA zamrożono w temperaturze −20°C do czasu dalszej analizy. Wszystkie reakcje dla genów docelowych i referencyjnych przeprowadzono w dwóch powtórzeniach na 384-dołkowych płytkach (MicroAmp™ Optical 384-dołkowa płytka reakcyjna z kodem kreskowym, nr 4309849) i przeprowadzono w systemie wykrywania sekwencji ABI Prism 7900 (Applied Biosystems, Life Technologies, Foster City, CA, USA) z Maxima SYBR Green/ROX qPCR Master Mix (2X) (Thermo Scientific, Waltham, MA, USA, #K0222). Przygotowanie próbki przeprowadzono zgodnie z protokołem producenta z użyciem 15 ng cDNA na studzienkę w łącznie 10 mikrolitrach mieszaniny reakcyjnej. Gen metabolizmu podstawowego wybrano zgodnie z literaturą. Względne dane mRNA określono ilościowo przy użyciu ilościowego algorytmu eksploratora PCR. W skrócie, średnią progu cykliczności (Cq) i poziom skuteczności startera (E) dla każdej próbki powiązano za pomocą następującego równania: [1/(1þE)Cq]. Następnie poziomy ekspresji genów docelowych znormalizowano względem genu referencyjnego.

WYNIKI

Próbki pobrano od 56 pacjentów, w tym od 21 osób z grupy kontrolnej bez zmian skórnych lub raka skóry w wywiadzie. Liczba próbek była dość niska, a liczby różniły się w różnych grupach. W związku z tym nie mogły zostać poddane analizie testami parametrycznymi (nie zostało spełnione kryterium rozkładu normalnego zmiennych). W rezultacie zastosowano testy nieparametryczne.

Obliczenia wykonano w programie Statistica PL v.13.1 z wykorzystaniem modułów: statystyka opisowa i statystyka nieparametryczna. Zastosowano następujące testy dla prób niezależnych: test Mediany, test Kruskala-Wallisa, test Kołmogorowa-Smirnowa, test U-Manna-Whitneya. Testami zastosowanymi dla prób zależnych były test znaków i test kolejności par Wilcoxona oraz współczynnik korelacji rang Spearmana.

Skóra zdrowa

Ekspresję mRNA kaspazy-14/GAPDH w zdrowej skórze przedstawiono w tabeli 2.

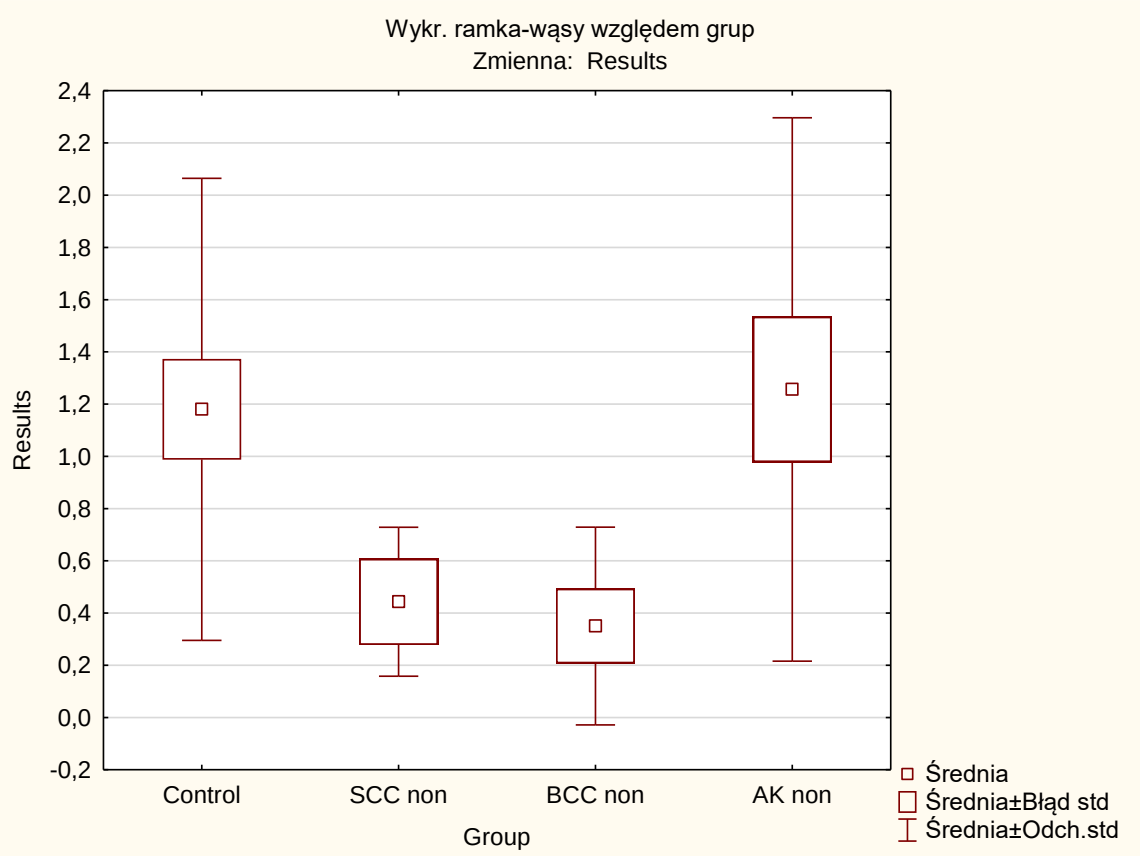
Tabela 2. Expression of caspase-14 mRNA in healthy skin

Diagnoza	Liczba próbek	Wynik	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Błąd standardowy
Grupa kontrolna	21	0.13–2.65	1.18	0.75	0.86	0.19
Rak kolczystokomórkowy – ze zdrowej	3	0.12–0.67	0.44	0.52	0.23	0.16
Rak podstawnokomórkowy – ze zdrowej	7	0.04–1.15	0.35	0.29	0.35	0.22
Rogowacenie słoneczne – ze zdrowej	14	0.16–3.59	1.25	0.9	1.00	0.27

W żadnej z grup nie zaobserwowano korelacji między ekspresją a wiekiem lub płcią pacjentów.

Poziom ekspresji kaspazy-14 był podobny w grupie kontrolnej i w grupie z rogowaceniem słonecznym – znacznie wyższy niż w próbkach zdrowej skóry pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym i próbkach zdrowej skóry pacjentów z rakiem podstawnokomórkowym (ryc. 2).

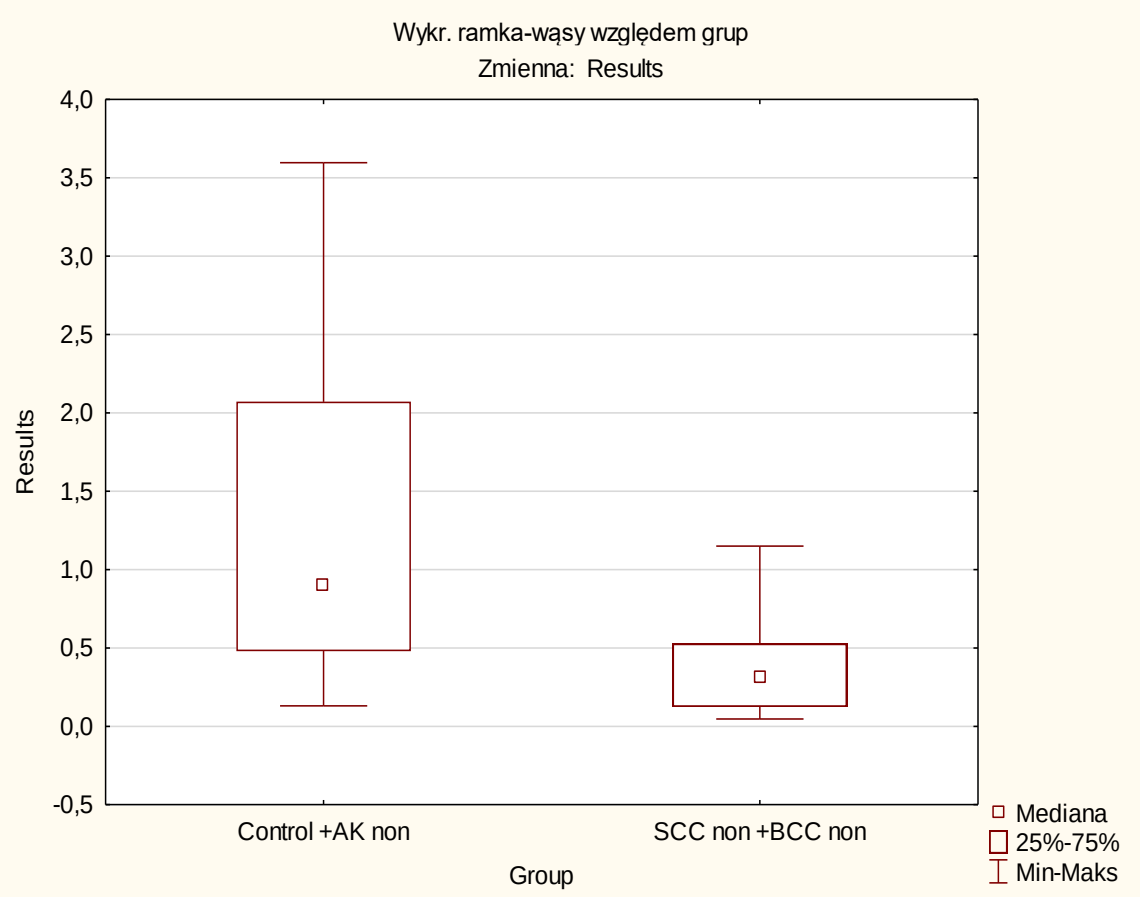
W obliczeniach dla próbek skóry zdrowej w różnych grupach zaobserwowano istotne statystycznie różnice pomiędzy porównywanymi grupami dla testu Mediana z p=0,043 oraz dla testu Kruskala-Wallisa z p=0,023.



Rycina 2. Ekspresja mRNA kaspazy-14 w próbkach zdrowej skóry

Ponieważ wyniki były podobne dla grupy kontrolnej i pacjentów z rogowaceniem słonecznym z próbek bez zmian chorobowych, zostały one przeanalizowane i porównane z próbkami SCC bez zmian chorobowych razem z próbkami BCC bez zmian chorobowych.

Klinicznie dobór grup można uznać za uzasadniony, ponieważ obejmowały one chorych z inwazyjnym rakiem skóry (BCC/SCC) oraz bez inwazyjnego raka skóry (AK/zdrowi). Test Kołmogorowa-Smirnowa z p=0,025 oraz test U-Manna-Whitneya z p=0,003 wykazały różnice istotne statystycznie (ryc. 3).



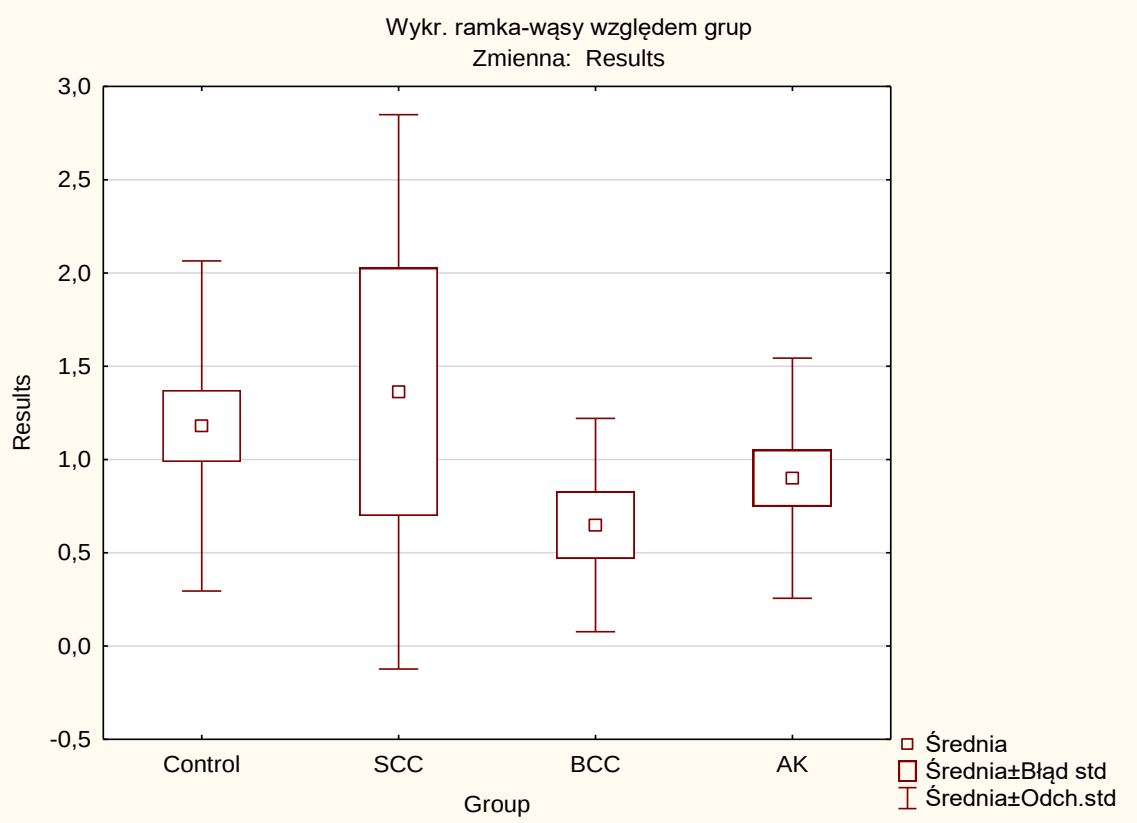
Rycina 3. Ekspresja mRNA kaspazy-14 w połączonych grupach próbek zdrowej skóry – grupa kontrolna z próbkami bez zmian rogowacenia słonecznego oraz próbki bez zmian od pacjentów z BCC i SCC

Skóra zmieniona

W przypadku próbek skóry zmienionej chorobowo ekspresję kaspazy-14/GAPDH przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Ekspresja kaspazy-14/GAPDH próbek skóry zmienionej chorobowo

Rozpoznanie	Liczba próbek	Wynik	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Błąd standardowy
Rak kolczystokomórkowy – ze zmiany	5	0.13–3.72	1.36	0.79	1.33	0.6
Rak podstawnokomórkowy – ze zmiany	10	0.03–1.9	0.65	0.61	0.54	0.17
Rogowacenie słoneczne – ze zmiany	18	0.05–2.25	0.9	0.71	0.62	0.15



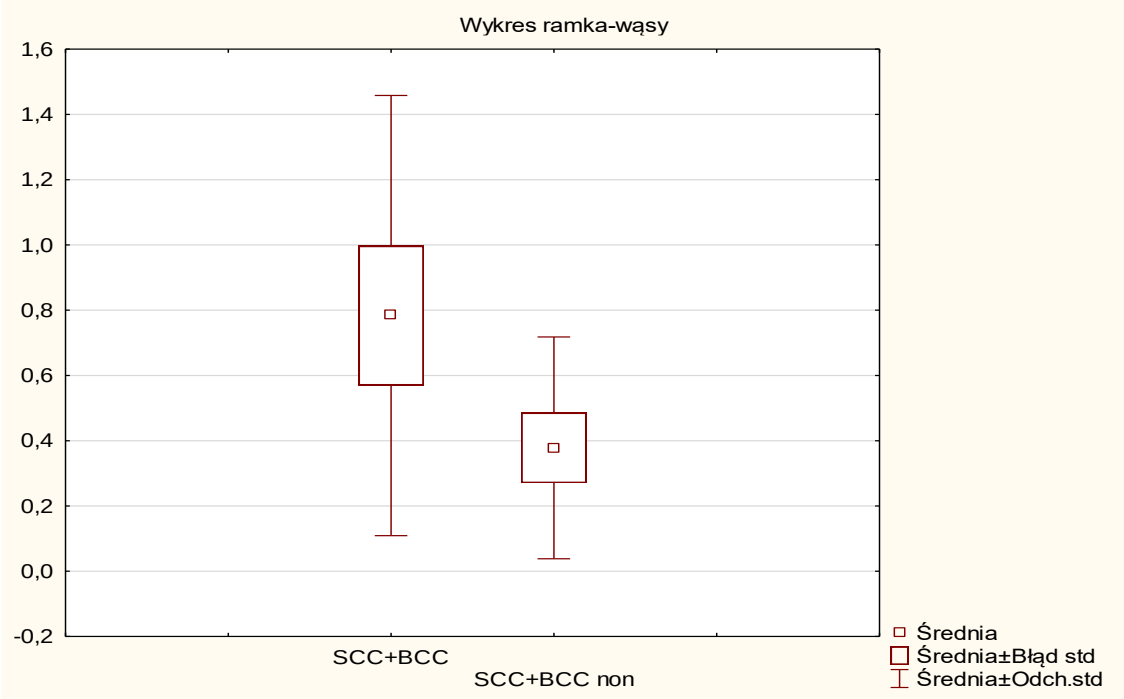
Rycina 4. Ekspresja mRNA kaspazy-14 w próbkach zmian chorobowych

Jak przedstawiono na rycinie 4, poziomy kaspazy-14 są porównywalne w zakresie odchylenia standardowego w próbkach z grupy kontrolnej i w próbkach ze zmianami chorobowymi. Nie zaobserwowano istotnej korelacji między ekspresją, płcią i wiekiem w żadnej grupie próbek ze zmianami chorobowymi. Zgodnie z przyjętą klasyfikacją korelacja ekspresji była wysoka między próbkami SCC i SCC bez zmian chorobowych oraz BCC i BCC bez zmian chorobowych

Zaobserwowano statystycznie istotną korelację między próbkami niezmienionymi i zmienionymi w raku podstawnokomórkowym (współczynnik korelacji r=0,82 Pearsona z 7 próbkami, przy poziomie ufności a=0,02).

W grupie z rogowaceniem słonecznym zaobserwowano istotną statystycznie korelację między próbkami bez zmian i ze zmianami chorobowymi (współczynnik korelacji r=0,55 Pearsona przy 12 próbkach i poziom ufności a=0,05). Chociaż zaobserwowano wysoką korelację, nie odnotowano statystycznie istotnych różnic dla grup ze zmianami chorobowymi i bez zmian chorobowych.

Ze względu na to, że nie wystąpiły istotne różnice między SCC ze zmianami chorobowymi i BCC ze zmianami chorobowymi oraz SCC bez zmian chorobowych i BCC bez zmian chorobowych (grupy jednorodne), a wartości współczynnika korelacji rang były podobne i tego samego stopnia, zdecydowaliśmy się je przeanalizować w połączeniu. W połączonej grupie SCC i BCC (15 próbek) poziomy ekspresji kaspazy-14 mRNA wahały się od 0,03 do 3,72, przy średniej 0,89, medianie 0,72, odchyleniu standardowym 0,95 i błędzie statystycznym 0,25. W połączonej grupie SCC non i BCC non (10 próbek) poziomy ekspresji kaspazy-14 mRNA wahały się od 0,05 do 1,15, przy średniej 0,38, medianie 0,31, odchyleniu standardowym 0,31 i błędzie statystycznym 0,10. Poziomy były niższe w próbkach zdrowej skóry, a różnica wynosiła ok. 2 standardowe błędy.



Rycina 5. Ekspresja mRNA kaspazy-14 w połączonych grupach uszkodzonych próbek BCC i SCC oraz próbek nieuszkodzonych

Zaobserwowano statystycznie istotne różnice między grupami SCC/BCC vs SCC non/BCC non z p=0,027 dla testu znaków i p=0,022 dla testu kolejności par Wilcoxona.

W grupach łączonych zaobserwowano statystycznie istotną korelację między poziomami ekspresji mRNA kaspazy-14 dla próbek z uszkodzeniami i bez zmian (współczynnik korelacji r=0,55 Pearsona dla 10 próbek i ufność a=0,01) (ryc. 5). Nie zaobserwowano istotnej statystycznie korelacji dla płci lub wieku w połączonych grupach.

DYSKUSJA

Według danych epidemiologicznych raki podstawnokomórkowe (BCC) i kolczystokomórkowe (SCC) są najczęstszymi nowotworami skóry z obserwowanym wzrostem zachorowalności. Ich przebieg kliniczny jest odmienny. W przeciwieństwie do BCC, SCC rośnie szybciej i częściej daje przerzuty odległe, co prowadzi do śmierci pacjenta. Możliwości paliatywnego leczenia systemowego chorych z przerzutowym BCC lub SCC są ograniczone i opierają się głównie na klasycznych chemioterapeutykach. Obecnie wismodegib, inhibitor szlaku Hedgehog, jest zarejestrowany dla pacjentów z przerzutowym, miejscowo zaawansowanym BCC, który nie kwalifikuje się do operacji ani radioterapii. Jeśli chodzi o SCC, trwają badania kliniczne mające na celu ocenę roli immunoterapii lub terapii anty-EGFR. Rozwój nauk molekularnych doprowadził do znaczących odkryć. Zapewnia lepsze zrozumienie procesów kontrolujących wzrost i rozwój raka. Jednak potrzebne są nowe odkrycia, aby poprawić możliwości diagnostyczne i terapeutyczne raka skóry. Kaspazy to grupa obejmująca wiele białek biorących udział w procesie kancerogenezy. Pomimo szczególnej roli kaspazy-14 w skórze jako zewnętrznego protektora, istnieje niewiele danych klinicznych dotyczących raka skóry, w przeciwieństwie do innych guzów litych. Badanie przedkliniczne przeprowadzone przez Hsu i in. wykazało, że transfekcja wektora wyrażającego kaspazę-14 do linii komórkowej raka naskórka A431 zmniejszyła wzrost i rakotwórczość linii komórkowej. Poziom ekspresji w innych guzach litych może być zmniejszony (rak szyjki macicy i okrężnicy) lub zwiększony (gruczolakorak płuc). Przegląd literatury dotyczącej tego problemu przedstawiono w artykule: Markiewicz A, Sigorski D, Markiewicz M, Owczarczyk-Saczonek A, Placek W. Caspase-14-From Biomolecular Basics to Clinical Approach. A Review of Available Data.

Przeprowadziliśmy prospektywne badanie, aby ocenić potencjalną rolę kaspazy-14 w raku skóry i jego zmianach przedrakowych. Do badania zakwalifikowaliśmy 56 pacjentów. Wyniki opublikowano w pracy: 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.

mRNA kaspazy-14 badano w uszkodzonych i nieuszkodzonych AK, BCC, SCC i próbkach kontrolnych. Analiza statystyczna zebranych danych ujawniła interesujące klinicznie wyniki. Chorzy z rozpoznaniem raka podstawnokomórkowego oraz chorzy na raka płaskonabłonkowego charakteryzowali się niższym poziomem ekspresji mRNA

kaspazy-14 w skórze zdrowej. Kaspaza-14 znana jest ze swojej roli w regulacji procesu rogowacenia oraz ochronie skóry przed uszkodzeniami UV i utratą wody. Dysfunkcje aktywności kaspazy-14 mogą prowadzić do rozwoju raka skóry. Potencjalnie stymulacja kaspazy-14 może skutkować ochroną pacjentów przed rakiem skóry. Wykazano, że egzogenne stymulatory kaspazy-14, takie jak polifenole, np. 3-galusan epigallokatechiny EGCG, ceramidy i delfinidyna, zwiększają poziom kaspazy-14 i mogą być dalej badane pod kątem zastosowania klinicznego [35, 36].

Ponadto dane wykazały, że ekspresja mRNA kaspazy-14 była znacznie niższa w skórze zdrowej niż w skórze zmienionej u pacjentów z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego lub raka podstawnokomórkowego.

Podsumowując, wyniki sugerują, że pacjenci z rakiem skóry charakteryzują się niższym poziomem ekspresji mRNA kaspazy-14 w skórze zdrowej. Jednak gdy rozwija się u nich rak skóry, poziom ten jest podwyższony w zmianach skórnych. Zebrane dane nie pozwoliły na porównanie tych wartości z grupą kontrolną, dlatego należy to ocenić na kolejnych etapach badań. Kluczową wartością byłaby ocena, czy te podwyższone poziomy były wyższe czy niższe niż w zdrowej skórze grupy kontrolnej. Niektóre kwestie wciąż wymagają analizy, np. czy regulacja w górę jest sposobem na próbę kontrolowania zapoczątkowanego procesu nowotworowego poprzez kompensacyjną stymulację cząsteczek ochronnych, czy też rak rozwija się, ponieważ regulacja w górę jest niewystarczająca. Aby ocenić ten problem i uzyskać statystycznie istotne wyniki, należy zebrać więcej danych.

Fakt, że pacjenci z rakiem skóry charakteryzują się niższą ekspresją mRNA kaspazy-14, jest łatwy do zrozumienia, znając silną rolę tej cząsteczki w ochronie komórek przed uszkodzeniem przez promieniowanie UV.

Osobnym zagadnieniem jest aspekt patofizjologiczny i rola kaspazy-14 w komórkach już dotkniętych chorobą nowotworową. Nasze badanie jest pierwszym, które opisuje potencjalną rolę kaspazy-14 w ludzkich nowotworach skóry. Uzyskane wyniki wyznaczają kierunki przyszłych badań. Ograniczeniem badania jest stosunkowo niewielka grupa badana, która nie była dobrze zbilansowana. Należy je kontynuować, aby potwierdzić pierwotne wyniki i dalej badać to zagadnienie. Ponadto rola kaspazy w nowotworach skóry powinna zostać potwierdzona i porównana na poziomie białek. Obecnie oceniamy inne cząsteczki związane ze śmiercią komórki, aby porównać je z kaspazą-14 (kaspaza-3, kaspaza-7, kaspaza-9, JAK-2, STAT-3). Mogłoby to pomóc nam wyjaśnić rolę kaspazy-14 w komórkach skóry dotkniętych rakiem.

PIŚMIENNICTWO

1. Hanson B. Necroptosis: A new way of dying? *Cancer Biol. Ther.* 2016;17:899–910. doi: 10.1080/15384047.2016.1210732. [] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

2. Walle L.V., Lamkanfi M. Pyroptosis. *Curr. Biol.* 2016;26:R568–R572. doi: 10.1016/j.cub.2016.02.019. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

3. D'Arcy M.S. Cell death: A review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy. *Cell Biol. Int.* 2019;43:582–592. doi: 10.1002/cbin.11137. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

4. van Opdenbosch N., Lamkanfi M. Caspases in Cell Death, Inflammation, and Disease. *Immunity.* 2019;50:1352–1364. doi: 10.1016/j.immuni.2019.05.020. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

5. Li J., Yuan J. Caspases in apoptosis and beyond. *Oncogene.* 2008;27:6194–6206. doi: 10.1038/onc.2008.297. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

6. Hibino T., Fujita E., Tsuji Y., Nakanishi J., Iwaki H., Katagiri C., Momoi T. Purification and characterization of active caspase-14 from human epidermis and development of the cleavage site-directed antibody. *J. Cell. Biochem.* 2010;109:487–497. doi: 10.1002/jcb.22425. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

7. McIlwain D.R., Berger T., Mak T.W. Caspase functions in cell death and disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2013;5:1–28. doi: 10.1101/cshperspect.a008656. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

8. Ellis H.M., Horvitz H.R. Genetic control of programmed cell death in the nematode *C. elegans*. *Cell.* 1986;44:817–829. doi: 10.1016/0092-8674(86)90004-8 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

9.Eckhart L., Ban J., Fischer H., Tschachler E. Caspase-14: Analysis of gene structure and mRNA expression during keratinocyte differentiation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000;277:655–659. doi: 10.1006/bbrc.2000.3698. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

10. Yamamoto M., Miyai M., Matsumoto Y., Tsuboi R., Hibino T. Kallikrein-related peptidase-7 regulates caspase-14 maturation during keratinocyte terminal differentiation by generating an intermediate form. *J. Biol. Chem.* 2012;287:32825–32834. doi: 10.1074/jbc.M112.357467. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

11 Fischer H., Stichenwirth M., Dockal M., Ghannadan M., Buchberger M., Bach J., Kapetanopoulos A., Declercq W., Tschachler E., Eckhart L. Stratum corneum-derived caspase-14 is catalytically active. *FEBS Lett.* 2004;577:446–450. doi: 10.1016/j.febslet.2004.10.046. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

12 Rendl M., Ban J., Mrass P., Mayer C., Lengauer B., Eckhart L., Declerq W., Tschachler E. Caspase-14 expression by epidermal keratinocytes is regulated by retinoids in a differentiation-associated manner. *J. Investig. Dermatol.* 2002;119:1150–1155. doi: 10.1046/j.1523-1747.2002.19532.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

13. Rundhaug J.E., Hawkins K.A., Pavone A., Gaddis S., Kil H., Klein R.D., Berton T.R., McCauley E., Johnson D.G., Lubet R.A. SAGE profiling of UV-induced mouse skin squamous cell carcinomas, comparison with acute UV irradiation effects. *Mol. Carcinog.* 2005;42:40–52. doi: 10.1002/mc.20064. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

14 Lippens S., Kockx M., Denecker G., Knaapen M., Verheyen A., Christiaen R., Tschachler E., Vandenabeele P., Declercq W. Vitamin D3 induces caspase-14 expression in psoriatic lesions and enhances caspase-14 processing in organotypic skin cultures. *Am. J. Pathol.* 2004;165:833–841. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63346-9. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

15. Alibardi L., Dockal M., Reinisch C., Tschachler E., Eckhart L. Ultrastructural localization of caspase-14 in human epidermis. *J. Histochem. Cytochem.* 2004;52:1561–1574. doi: 10.1369/jhc.4A6300.2004. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

16. Alibardi L., Tschachler E., Eckhart L. Distribution of caspase-14 in epidermis and hair follicles is evolutionarily conserved among mammals. *Anat. Rec. Part A Discov. Mol. Cell. Evol. Biol.* 2005;286:962–973. doi: 10.1002/ar.a.20234. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

17 Denecker G., Ovaere P., Vandenabeele P., Declercq W. Caspase-14 reveals its secrets. *J. Cell Biol.* 2008;180:451–458. doi: 10.1083/jcb.200709098. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

18 Hu S., Snipas S.J., Vincenz C., Salvesen G., Dixit V.M. Caspase-14 is a novel developmentally regulated protease. *J. Biol. Chem.* 1998;273:29648–29653. doi: 10.1074/jbc.273.45.29648. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

19 Nenci A., Huth M., Funteh A., Schmidt-Supprian M., Bloch W., Metzger D., Chambon P., Rajewsky K., Krieg T., Haase I., et al. Skin lesion development in a mouse model of incontinentia pigmenti is triggered by NEMO deficiency in epidermal keratinocytes and

requires TNF signaling. *Hum. Mol. Genet.* 2006;15:531–542. doi: 10.1093/hmg/ddi470. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

20. Omori E., Matsumoto K., Sanjo H., Sato S., Akira S., Smart R.C., Ninomiya-Tsuji J. TAK1 is a master regulator of epidermal homeostasis involving skin inflammation and apoptosis. *J. Biol. Chem.* 2006;281:19610–19617. doi: 10.1074/jbc.M603384200. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

21 Koster M.I., Roop D.R. Mechanisms regulating epithelial stratification. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2007;23:93–113. doi: 10.1146/annurev.cellbio.23.090506.123357. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

22. Kypriotou M., Huber M., Hohl D. The human epidermal differentiation complex: Cornified envelope precursors, S100 proteins and the 'fused genes' family. *Exp. Dermatol.* 2012;21:643–649. doi: 10.1111/j.1600-0625.2012.01472.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

23 Hoste E., Kemperman P., Devos M., Denecker G., Kezic S., Yau N., Gilbert B., Lippens S., De Groote P., Roelandt R., et al. Caspase-14 is required for filaggrin degradation to natural moisturizing factors in the skin. *J. Investig. Dermatol.* 2011;131:2233–2241. doi: 10.1038/jid.2011.153. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

24 Nicotera P., Melino G. Caspase-14 and epidermis maturation. *Nat. Cell Biol.* 2007;9:621–622. doi: 10.1038/ncb0607-621. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

25 Denecker G., Hoste E., Gilbert B., Hochepied T., Ovaere P., Lippens S., Van den Broecke C., Van Damme P., D'Herde K., Hachem J.P., et al. Caspase-14 protects against epidermal UVB photodamage and water loss. *Nat. Cell Biol.* 2007;9:666–674. doi: 10.1038/ncb1597. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

26 Kazem S., van der Meijden E., Struijk L., de Gruijl F.R., Feltkamp M.C.W. Human papillomavirus 8 E6 disrupts terminal skin differentiation and prevents pro-Caspase-14 cleavage. *Virus Res.* 2012;163:609–616. doi: 10.1016/j.virusres.2011.12.015. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

27 Nagahara Y., Kawakami K., Sikandan A., Yagi D., Nishikawa R., Shinomiya T. Sphingoid base-upregulated caspase-14 expression involves MAPK. *Biol. Pharm. Bull.* 2018;41:743–748. doi: 10.1248/bpb.b17-00926. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

28 Joehlin-Price A.S., Elkins C.T., Stephens J.A., Cohn D.E., Knobloch T.J., Weghorst C.M., Suarez A.A. Comprehensive evaluation of caspase-14 in vulvar neoplasia: An opportunity for treatment with black raspberry extract. *Gynecol. Oncol.* 2014;135:503–509. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.09.012. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

29 Krajewska M., Kim H., Shin E., Kennedy S., Duffy M.J., Wong Y.F., Marr D., Mikolajczyk J., Shabaik A., Meinhold-Heerlein I., et al. Tumor-associated alterations in caspase-14 expression in epithelial malignancies. *Clin. Cancer Res.* 2005;11:5462–5471. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2527. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

30. Al-Shabrawey M., Ahmad S., Megyerdi S., Othman A., Baban B., Palenski T.L., Shin E.S., Gurel Z., Hsu S., Sheibani N. Caspase-14: A novel caspase in the retina with a potential role in diabetic retinopathy. [(accessed on 3 January 2021)];*Mol. Vis.* 2012 18:1895–1906. Available online: http://www.molvis.org/molvis/v18/a197 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

31 Fang H.Y., Chen C.Y., Hung M.F., Hsiao Y.T., Chiang T.C., Lin T.Y., Chang H.W., Chow K.C., Ko W.J. Caspase-14 is an anti-apoptotic protein targeting apoptosis-inducing factor in lung adenocarcinomas. *Oncol. Rep.* 2011;26:359–369. doi: 10.3892/or.2011.1292. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

32 Wu M., Kodani I., Dickinson D., Huff F., Ogbureke K.U.E., Qin H., Arun S., Dulebohn R., Al-Shabrawey M., Tawhk A., et al. Exogenous expression of caspase-14 induces tumor suppression in human salivary cancer cells by inhibiting tumor vascularization. *Anticancer Res.* 2021;29:3811–3818. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

SPIS RYCIN

Rycina 1. Budowa naskórka 32
Rycina 2. Ekspresja mRNA kaspazy-14 w próbkach zdrowej skóry 38
Rycina 3. Ekspresja mRNA kaspazy-14 w połączonych grupach próbek zdrowej skóry – grupa kontrolna z próbkami bez zmian rogowacenia słonecznego oraz próbki bez zmian od pacjentów z BCC i SCC 39
Rycina 4. Ekspresja mRNA kaspazy-14 w próbkach zmian chorobowych 40
Rycina 5. Ekspresja mRNA kaspazy-14 w połączonych grupach uszkodzonych próbek BCC i SCC oraz próbek nieuszkodzonych 41

SPIS TABEL

Tabela 1. Kaspasa-14 w nowotworach 33
Tabela 2. Expression of caspase 14 mRNA in healthy skin 37
Tabela 3. Ekspresja kaspazy-14/GAPDH próbek skóry zmienionej chorobowo 39

OŚWIADCZENIA WSPÓŁAUTORÓW PUBLIKACJI

Olsztyn, dnia 21.07.2023r.

Prof. dr hab. Agnieszka Owczarczyk-Saczonek
Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej
Uniwersytet Warmińsko - Mazurski w Olsztynie

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że mój udział w przygotowaniu publikacji:

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.

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej Agnieszki Markiewicz polegał na nadzorowaniu badania naukowego i czynnościach wydawniczych. Swój indywidualny wkład w autorstwo pracy szacuję na 5%.

MIEJSKI SZPITAL ZESPOLONY
KLINIKA DERMATOLOGII
CHOROB PRZENOSZONYCH DROGĄ PŁCIOWĄ
I IMMUNOLOGII KLINICZNEJ
KIEROWNIK

prof. dr hab. n. med. A. Owczarczyk-Saczonek

Agnieszka Owczarczyk-Saczonek

Olsztyn, dnia 21.07.2023r.

Prof. dr hab. Waldemar Placek
Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej,
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że mój udział w przygotowaniu publikacji:

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.

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej Agnieszki Markiewicz polegał na nadzorowaniu pracy badawczej, poprawkach edytorskich i merytorycznych manuskryptu.. Swój indywidualny wkład w autorstwo pracy szacuję na 5%.

prof. dr hab. Waldemar Placek
specjalista dermatolog, wenerolog
patomorfolog, immunolog
4565894

Waldemar Placek

Olsztyn, dnia 21.07.2023r.

Prof. dr hab. Waldemar Placek
Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej
Uniwersytet Warmińsko - Mazurski w Olsztynie

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że mój udział w przygotowaniu publikacji:

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.

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej Agnieszki Markiewicz polegał na nadzorowaniu badania naukowego i czynnościach wydawniczych. Swój indywidualny wkład w autorstwo pracy szacuję na 5%.

prof. dr hab. Waldemar Placek
specjalista dermatolog, wenerolog
patomorfolog, immunolog
4565694

Waldemar Placek

Olsztyn, dnia 21.07.2023r.

Prof. dr hab. Agnieszka Owczarczyk-Saczonek
Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej,
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że mój udział w przygotowaniu publikacji:

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.

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej Agnieszki Markiewicz polegał na nadzorowaniu pracy badawczej, poprawkach edytorskich i merytorycznych manuskryptu.. Swój indywidualny wkład w autorstwo pracy szacuję na 5%.

MIEJSKI SZPITAL ZESPOLONY
KLINIKA DERMATOLOGII
CHORÓB PRZENOSZONYCH DROGĄ PŁCIOWĄ
I IMMUNOLOGII KLINICZNEJ
KIEROWNIK

prof. dr hab. n. med. A. Owczarczyk-Saczonek

Agnieszka Owczarczyk-Saczonek

Olsztyn, dnia 21.07.2023r.

Prof. dr hab. Waldemar Placek
Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej
Uniwersytet Warmińsko - Mazurski w Olsztynie

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że mój udział w przygotowaniu publikacji:

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.

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej Agnieszki Markiewicz polegał na nadzorowaniu badania naukowego i czynnościach wydawniczych. Swój indywidualny wkład w autorstwo pracy szacuję na 5%.

prof. dr hab. Waldemar Placek
specjalista dermatolog, wenerolog
patomorfolog, immunolog
4565694

Waldemar Placek

Olsztyn, dnia 21.07.2023r.

Dr n.med Dawid Sigorski
Klinika i Katedra Onkologii, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że mój udział w przygotowaniu publikacji:

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.

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej Agnieszki Markiewicz polegał na na współudziale w opracowaniu materiału badawczego i metodologii, współudziale w przygotowaniu manuskryptu. Swój indywidualny wkład w autorstwo pracy szacuję na 5%.

Dawid Sigorski

D. Sigorski

Olsztyn, dnia 21.07.2023r.

Mateusz Markiewicz
Klinika i Katedra Okulistyki, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że mój udział w przygotowaniu publikacji:

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.

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej Agnieszki Markiewicz polegał na analizie statystycznej danych, przygotowaniu plików graficznych oraz poprakach edytorskich. Swój indywidualny wkład w autorstwo pracy szacuję na 5%.

Mateusz Markiewicz

Olsztyn, dnia 21.07.2023r.

Mateusz Markiewicz
Klinika i Katedra Okulistyki Uniwersytet Warmińsko-Mazurski

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że mój udział w przygotowaniu publikacji:

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.

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej Agnieszki Markiewicz polegał na analizie statystycznej danych, obróbce edytorskiej i czynnościach wydawniczych. Swój indywidualny wkład w autorstwo pracy szacuję na 5%.

Mateusz Markiewicz

Olsztyn, dnia 21.07.2023r.

Dr n.med Dawid Sigorski
Klinika i Katedra Onkologii, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że mój udział w przygotowaniu publikacji:

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.

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej Agnieszki Markiewicz polegał na na współudziale w opracowaniu materiału badawczego i metodologii, współudziale w przygotowaniu manuskryptu. Swój indywidualny wkład w autorstwo pracy szacuję na 5%.

Dawid Sigorski
D. Sigorski

KOPIA POŚWIADCZENIA DOROBKU NAUKOWEGO

BIBLIOTEKA UNIWERSYTECKA
UWM W OLSZTYNIE

Olsztyn, 26.07.2023

lek. Agnieszka Markiewicz
Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową
i Immunologii Klinicznej
Wydział Lekarski
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Analiza bibliometryczna dorobku naukowego lek. Agnieszki Markiewicz
(na podstawie danych z bazy Bibliografia Publikacji Pracowników Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie)

I. Analiza cytowań:

Lp.	Rok	Źródło /Tytuł publikacji	Ilość cytowań w bazie WoS	Ilość cytowań w bazie Scopus
1	2022	**Vaccines** *Tolerability of the BNT162b2 COVID-19 Vaccine during Pregnancy among Polish Healthcare Professionals.*	**2**	**4**
2	2021	**International Journal of Molecular Sciences** *Caspase-14-From Biomolecular Basics to Clinical Approach.*	**7**	**7**
3	2017	**Przegląd Dermatologiczny** *Skin manifestation of mantle cell lymphoma – case report and literature review.*	**1**	**2**
4	2013	**Przegląd Dermatologiczny** *Actinic keratosis definition, aetiopathogenesis and therapeutical approach.*	**1**	**1**
		Suma cytowań:	**11**	**14**

Biblioteka Uniwersytecka
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie
ul. Oczapowskiego 12B
10-719 Olsztyn

e-mail: bib.uwm@uwm.edu.pl
tel.: 89 523 33 09
tel./fax: 89 524 00 05
bu.uwm.edu.pl

Oprac.: mgr Monika Bartnik, Dział Informacji Naukowej BU UWM, tel. 89 523 49 57, 89 524 51 87; bib.oin@uwm.edu.pl

II. Podsumowanie cytowań:

Raport cytowań w bazie **Web of Science Core Collection** przeprowadzony w dniu 26.07.2023 r.

liczba prac cytowanych = 4	**liczba cytowań = 11**	**Index Hirscha (Index h) = 2**

Raport cytowań w bazie **Scopus** przeprowadzony w dniu 26.07.2023 r.

liczba prac cytowanych = 4	**liczba cytowań = 14**	**Index Hirscha (Index h) = 2**

III. Zestawienie punktacyjne dorobku naukowego (na podstawie danych z bazy *Bibliografia Publikacji Pracowników Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie*

	łączna liczba prac	liczba prac z IF	liczba prac z punktacją MNiSW	łączna wartość IF	łączna wartość punktacji MNiSW
artykuł w czasopiśmie polskim	10	1	10	1.4	172
artykuł w czasopiśmie zagranicznym	3	2	3	14.008	288
streszczenie w materiałach konferencyjnych (komunikat, poster)	1	0	0	0	0
rozdział (fragment) w książce	7	0	0	0	0
rozdział (fragment) w monografii naukowej	4	0	1	0	5
wstęp, przedmowa, wprowadzenie, posłowie, nota wydawnicza	2	0	0	0	0
Ogółem	**27**	**3**	**14**	**15.408**	**465**

Biblioteka Uniwersytecka
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie
ul. Oczapowskiego 12B
10-719 Olsztyn

e-mail: bib.uwm@uwm.edu.pl
tel.: 89 523 33 09
tel./fax: 89 524 00 05
bu.uwm.edu.pl

Oprac.: mgr Monika Bartnik, Dział Informacji Naukowej BU UWM, tel. 89 523 49 57, 89 524 51 87; bib.oin@uwm.edu.pl

BIBLIOTEKA UNIWERSYTECKA
UWM W OLSZTYNIE

IV. Wykaz publikacji:

1.
IDT: 0000085524.
Rok: 2023
Autorzy: Markiewicz Agnieszka, Sigorski Dawid, Markiewicz Mateusz M., Placek Waldemar, Owczarczyk-Saczonek Agnieszka.
Tytuł oryginału: mRNA expression of caspase 14 in skin epithelial malignancies
Czasopismo: Postępy Dermatologii i Alergologii
Opis fizyczny: 2023, 40 (2), s. 315-320 ; bibliogr. 27 poz.
Adres url: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37312914/
p-ISSN: 1642-395X
Język publikacji: ENG
DOI: 10.5114/ada.2023.127646
open-access-text-version: FINAL_PUBLISHED
open-access-licence: CC-BY-NC-SA
open-access-release-time: AT_PUBLICATION
open-access-article-mode: OPEN_JOURNAL
Data ukazania się publikacji: 2023.07.24
Charakt. formalna: artykuł w czasopiśmie polskim
Charakt. merytoryczna: praca oryginalna
Inne bazy podające opis: Scopus ; Web of Science Core Collection
Impact Factor: 1.400
Punktacja MNiSW: 70.000
Dyscypliny czasopisma na podstawie wykazu MNiSW z 2021.12.21: nauki farmaceutyczne;nauki medyczne;nauki o zdrowiu;nauki chemiczne
Tytuł czasopisma w wykazie MNiSW z 2021.12.21: Postępy Dermatologii i Alergologii
Afiliacja: Markiewicz Agnieszka [*] 0000-0001-5609-303X;335;23, **Sigorski Dawid** [*] 0000-0002-4799-9611;345;23, **Markiewicz Mateusz M.** [*];344;23, **Placek Waldemar** [*] 0000-0001-8310-9199 1273980;335;23, **Owczarczyk-Saczonek Agnieszka** [*] 0000-0002-8660-4889 3938531;335;23

2.
IDT: 0000082361.
Rok: 2022
Autorzy: Jędrowiak Anna, Markiewicz Agnieszka, Placek Waldemar.
Tytuł oryginału: Dieta w chorobach alergicznych. Dieta w wyprysku kontaktowym alergicznym
Tytuł całości: Dieta w chorobach skóry / pod red. Waldemara Placka
Informacje o wydaniu: Wyd. 2 [zaktualizowane]
Adres wydawniczy, liczba stron: Lublin : Wydawnictwo Czelej, 2022, s. 91-100 ; bibliogr.
Uwagi: Praca rec.
Adres url:
http://katalog.nukat.edu.pl/lib/item?id=chamo:5473920&fromLocationLink=false&theme=nukat
p-ISBN: 978-83-7563-331-3
Język publikacji: POL
Data ukazania się publikacji: 2022.12.19
Charakt. formalna: rozdział (fragment) w monografii naukowej
Charakt. merytoryczna: praca oryginalna
Punktacja MNiSW: 5.000
Afiliacja: Jędrowiak Anna [ ];000;000, **Markiewicz Agnieszka** [*] 0000-0001-5609-303X;355;23, **Placek Waldemar** [*] 0000-0001-8310-9199 1273980;335;23

Biblioteka Uniwersytecka
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie
ul. Oczapowskiego 12B
10-719 Olsztyn

e-mail: bib.uwm@uwm.edu.pl
tel.: 89 523 33 09
tel./fax: 89 524 00 05
bu.uwm.edu.pl

Oprac.: mgr Monika Bartnik, Dział Informacji Naukowej BU UWM, tel. 89 523 49 57, 89 524 51 87; bib.oin@uwm.edu.pl

3.
IDT: 0000082357.
Rok: 2022
Autorzy: Ciborska Joanna, Markiewicz Agnieszka, Placek Waldemar.
Tytuł oryginału: Znaczenie i historia diety w dermatologii. Wstęp
Tytuł całości: Dieta w chorobach skóry / pod red. Waldemara Placka
Informacje o wydaniu: Wyd. 2 [zaktualizowane]
Adres wydawniczy, liczba stron: Lublin : Wydawnictwo Czelej, 2022, s. 9-13 ; bibliogr.
Uwagi: Praca rec.
Adres url:
http://katalog.nukat.edu.pl/lib/item?id=chamo:5473920&fromLocationLink=false&theme=nukat
p-ISBN: 978-83-7563-331-3
Język publikacji: POL
Data ukazania się publikacji: 2022.12.19
Charakt. formalna: wstęp, edytorial, przedmowa, wprowadzenie, posłowie, nota wydawnicza
Charakt. merytoryczna: varia
Afiliacja: Ciborska Joanna [*] 0000-0003-3238-8997 904635;113;07, **Markiewicz Agnieszka** [*] 0000-0001-5609-303X;355;23, **Placek Waldemar** [*] 0000-0001-8310-9199 1273980;335;23

4.
IDT: 0000078418.
Rok: 2022
Autorzy: Zdanowski Wojciech, Markiewicz Agnieszka, Zdanowska Natalia, Lipińska Janina, Waśniewski Tomasz.
Tytuł oryginału: Tolerability of the BNT162b2 COVID-19 Vaccine during Pregnancy among Polish Healthcare Professionals
Czasopismo: Vaccines
Opis fizyczny: 2022, 10 (2), s. 1-9 ; bibliogr. 33 poz. ; nr art. 200
Adres url: https://www.mdpi.com/2076-393X/10/2/200/htm
p-ISSN: 2076-393X
Język publikacji: ENG
DOI: 10.3390/vaccines10020200
open-access-text-version: FINAL_PUBLISHED
open-access-licence: CC-BY
open-access-release-time: AT_PUBLICATION
open-access-article-mode: OPEN_JOURNAL
Data ukazania się publikacji: 2022.01.28
Charakt. formalna: artykuł w czasopiśmie zagranicznym
Charakt. merytoryczna: praca oryginalna
Inne bazy podające opis: Web of Science Core Collection ; Scopus
Impact Factor: 7.800
Punktacja MNiSW: 140.000
Dyscypliny czasopisma na podstawie wykazu MNiSW z 2021.12.21: inżynieria biomedyczna;nauki farmaceutyczne;nauki medyczne;nauki o zdrowiu;weterynaria;nauki biologiczne
Tytuł czasopisma w wykazie MNiSW z 2021.12.21: Vaccines
Afiliacja: Zdanowski Wojciech [*] 0000-0003-0460-1658;338;23, **Markiewicz Agnieszka** [*] 0000-0001-5609-303X;335;23, **Zdanowska Natalia** [*] 0000-0001-8939-4680;335;23, **Lipińska Janina** [*] 0000-0002-1307-2674;338;23, **Waśniewski Tomasz** [*] 0000-0002-4732-493X 905530;338;23

Biblioteka Uniwersytecka
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie
ul. Oczapowskiego 12B
10-719 Olsztyn

e-mail: bib.uwm@uwm.edu.pl
tel.: 89 523 33 09
tel./fax: 89 524 00 05
bu.uwm.edu.pl

5.
IDT: 0000076042.
Rok: 2021
Autorzy: Markiewicz Agnieszka.
Tytuł oryginału: Choroby bakteryjne
Tytuł całości: Dermatologia interwencyjna / pod red. Agnieszki Owczarczyk-Saczonek
Adres wydawniczy, liczba stron: Poznań : Termedia Wydawnictwa Medyczne, 2021, s. 11-23 ; bibliogr.
Adres url: https://www.termedia.pl/Ksiazka/-298
p-ISBN: 978-83-7988-290-8
Język publikacji: POL
Liczba arkuszy: 0.65
Data ukazania się publikacji: 2021.09.02
Charakt. formalna: rozdział (fragment) w książce
Charakt. merytoryczna: praca oryginalna
Afiliacja: Markiewicz Agnieszka [*] 0000-0001-5609-303X;335;23

6.
IDT: 0000076044.
Rok: 2021
Autorzy: Markiewicz Agnieszka.
Tytuł oryginału: Choroby wirusowe
Tytuł całości: Dermatologia interwencyjna / pod red. Agnieszki Owczarczyk-Saczonek
Adres wydawniczy, liczba stron: Poznań : Termedia Wydawnictwa Medyczne, 2021, s. 29-38 ; bibliogr.
Adres url: https://www.termedia.pl/Ksiazka/-298
p-ISBN: 978-83-7988-290-8
Język publikacji: POL
Liczba arkuszy: 0.75
Data ukazania się publikacji: 2021.09.02
Charakt. formalna: rozdział (fragment) w książce
Charakt. merytoryczna: praca oryginalna
Afiliacja: Markiewicz Agnieszka [*] 0000-0001-5609-303X;335;23

7.
IDT: 0000076043.
Rok: 2021
Autorzy: Zdanowska Natalia, Markiewicz Agnieszka.
Tytuł oryginału: Rumień wędrujący
Tytuł całości: Dermatologia interwencyjna / pod red. Agnieszki Owczarczyk-Saczonek
Adres wydawniczy, liczba stron: Poznań : Termedia Wydawnictwa Medyczne, 2021, s. 24-28 ; bibliogr.
Adres url: https://www.termedia.pl/Ksiazka/-298
p-ISBN: 978-83-7988-290-8
Język publikacji: POL
Liczba arkuszy: 0.75
Data ukazania się publikacji: 2021.09.02
Charakt. formalna: rozdział (fragment) w książce
Charakt. merytoryczna: praca oryginalna
Afiliacja: Zdanowska Natalia [*] 0000-0001-8939-4680;335;23, **Markiewicz Agnieszka** [*] 0000-0001-5609-303X;335;23

Biblioteka Uniwersytecka
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie
ul. Oczapowskiego 12B
10-719 Olsztyn

e-mail: bib.uwm@uwm.edu.pl
tel.: 89 523 33 09
tel./fax: 89 524 00 05
bu.uwm.edu.pl

Oprac.: mgr Monika Bartnik, Dział Informacji Naukowej BU UWM, tel. 89 523 49 57, 89 524 51 87; bib.oin@uwm.edu.pl

8.
IDT: 0000085544.
Rok: 2021
Autorzy: Markiewicz Agnieszka, Owczarczyk-Saczonek Agnieszka.
Tytuł oryginału: Wybrane dermatozy okolic sromu
Czasopismo: Dermatologia po Dyplomie
Opis fizyczny: 2021, 12 (6), s. 25-31 ; bibliogr. 16 poz.
Adres url: https://podyplomie.pl/dermatologia/36919,wybrane-dermatozy-okolic-sromu
p-ISSN: 2081-0105
e-ISSN: 2449-9625
Język publikacji: POL
Data ukazania się publikacji: 2021.12.01
Charakt. formalna: artykuł w czasopiśmie polskim
Charakt. merytoryczna: praca oryginalna
Punktacja MNiSW: 5.000
Uwaga dot. automatycznej identyfikacji: Niezidentyfikowano na wykazie dyscyplin
Afiliacja: Markiewicz Agnieszka [*] 0000-0001-5609-303X;335;23, **Owczarczyk-Saczonek Agnieszka** [*] 0000-0002-8660-4889 3938531;335;23

9.
IDT: 0000074820.
Rok: 2021
Autorzy: Markiewicz Agnieszka, Sigorski Dawid, Markiewicz Mateusz M., Owczarczyk-Saczonek Agnieszka, Placek Waldemar.
Tytuł oryginału: Caspase-14-From Biomolecular Basics to Clinical Approach. A Review of Available Data
Czasopismo: International Journal of Molecular Sciences
Opis fizyczny: 2021, 22 (11), s. 1-12 ; bibliogr. 71 poz. ; nr art. 5575
p-ISSN: 1422-0067
Język publikacji: ENG
DOI: 10.3390/ijms22115575
open-access-text-version: FINAL_PUBLISHED
open-access-licence: CC-BY
open-access-release-time: AT_PUBLICATION
open-access-article-mode: OPEN_JOURNAL
Data ukazania się publikacji: 2021.05.26
Charakt. formalna: artykuł w czasopiśmie zagranicznym
Charakt. merytoryczna: praca przeglądowa
Inne bazy podające opis: Web of Science Core Collection ; Scopus
Impact Factor: 6.208
Punktacja MNiSW: 140.000
Dyscypliny czasopisma na podstawie wykazu MNiSW z 2021.12.21: inżynieria biomedyczna;inżynieria chemiczna;inżynieria materiałowa;nauki farmaceutyczne;nauki medyczne;nauki o kulturze fizycznej;nauki o zdrowiu;nauki leśne;rolnictwo i ogrodnictwo;technologia żywności i żywienia;weterynaria;zootechnika i rybactwo;nauki biologiczne;nauki chemiczne;nauki fizyczne
Tytuł czasopisma w wykazie MNiSW z 2021.12.21: INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES
Afiliacja: Markiewicz Agnieszka [*] 0000-0001-5609-303X;335;23, **Sigorski Dawid** [*] 0000-0002-4799-9611;345;23, **Markiewicz Mateusz M.** [*];344;23, **Owczarczyk-Saczonek Agnieszka** [*] 0000-0002-8660-4889 3938531;335;23, **Placek Waldemar** [*] 0000-0001-8310-9199 1273980;335;23

Biblioteka Uniwersytecka
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie
ul. Oczapowskiego 12B
10-719 Olsztyn

e-mail: bib.uwm@uwm.edu.pl
tel.: 89 523 33 09
tel./fax: 89 524 00 05
bu.uwm.edu.pl

Oprac.: mgr Monika Bartnik, Dział Informacji Naukowej BU UWM, tel. 89 523 49 57, 89 524 51 87; bib.oin@uwm.edu.pl

10.
IDT: 0000069897.
Rok: 2019
Autorzy: Markiewicz Agnieszka.
Tytuł oryginału: Choroby bakteryjne
Tytuł całości: Dermatologia interwencyjna / pod red. Agnieszki Owczarczyk-Saczonek
Adres wydawniczy, liczba stron: Poznań : Termedia Wydawnictwa Medyczne, 2019, s. 9-21 ; bibliogr.
Adres url: https://www.termedia.pl/Ksiazka/-276
p-ISBN: 978-83-7988-290-8
Język publikacji: POL
Liczba arkuszy: 0.65
Data ukazania się publikacji: 2020.01.13
Charakt. formalna: rozdział (fragment) w książce
Charakt. merytoryczna: praca oryginalna
Afiliacja: Markiewicz Agnieszka [*] 0000-0001-5609-303X;335;23

11.
IDT: 0000069899.
Rok: 2019
Autorzy: Markiewicz Agnieszka.
Tytuł oryginału: Choroby wirusowe
Tytuł całości: Dermatologia interwencyjna / pod red. Agnieszki Owczarczyk-Saczonek
Adres wydawniczy, liczba stron: Poznań : Termedia Wydawnictwa Medyczne, 2019, s. 27-36 ; bibliogr.
Adres url: https://www.termedia.pl/Ksiazka/-276
p-ISBN: 978-83-7988-290-8
Język publikacji: POL
Liczba arkuszy: 0.75
Data ukazania się publikacji: 2020.01.13
Charakt. formalna: rozdział (fragment) w książce
Charakt. merytoryczna: praca oryginalna
Afiliacja: Markiewicz Agnieszka [*] 0000-0001-5609-303X;335;23

12.
IDT: 0000069898.
Rok: 2019
Autorzy: Zdanowska Natalia, Markiewicz Agnieszka.
Tytuł oryginału: Rumień wędrujący
Tytuł całości: Dermatologia interwencyjna / pod red. Agnieszki Owczarczyk-Saczonek
Adres wydawniczy, liczba stron: Poznań : Termedia Wydawnictwa Medyczne, 2019, s. 22-36 ; bibliogr.
Adres url: https://www.termedia.pl/Ksiazka/-276
p-ISBN: 978-83-7988-290-8
Język publikacji: POL
Liczba arkuszy: 0.75
Data ukazania się publikacji: 2020.01.13
Charakt. formalna: rozdział (fragment) w książce
Charakt. merytoryczna: praca oryginalna
Afiliacja: Zdanowska Natalia [*] 0000-0001-8939-4680;335;23, Markiewicz Agnieszka [*] 0000-0001-5609-303X;335;23

Biblioteka Uniwersytecka
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie
ul. Oczapowskiego 12B
10-719 Olsztyn

e-mail: bib.uwm@uwm.edu.pl
tel.: 89 523 33 09
tel./fax: 89 524 00 05
bu.uwm.edu.pl

13.
IDT: 0000066795.
Rok: 2019
Autorzy: Kocbach-Przudzik Aleksandra, Botulińska Anna, Markiewicz Agnieszka, Owczarczyk-Saczonek Agnieszka, Kocbach Piotr.
Tytuł oryginału: Erythema migrans diagnostic challenges, procedures, and treatment
Tytuł równoległy: Rumień wędrujący problemy diagnostyczne, postępowanie i leczenie
Czasopismo: Przegląd Dermatologiczny
Opis fizyczny: 2019, 106 (2), s. 625-633 ; bibliogr. 11 poz.
p-ISSN: 0033-2526
Język publikacji: ENG
DOI: 10.5114/dr.2019.92735
open-access-text-version: FINAL_PUBLISHED
open-access-licence: CC-BY-NC-SA
open-access-release-time: AT_PUBLICATION
open-access-article-mode: OPEN_JOURNAL
Data ukazania się publikacji: 2019.07.08
Charakt. formalna: artykuł w czasopiśmie polskim
Charakt. merytoryczna: praca przeglądowa
Inne bazy podające opis: Scopus ; Web of Science Core Collection
Punktacja MNiSW: 20.000
Dyscypliny czasopisma na podstawie wykazu MNiSW z 2021.12.21: nauki farmaceutyczne;nauki medyczne;nauki o zdrowiu;weterynaria
Tytuł czasopisma w wykazie MNiSW z 2021.12.21: Przegląd Dermatologiczny
Afiliacja: Kocbach Aleksandra [*] 0000-0003-1597-9488;347;23, Botulińska Anna [*] 0000-0002-4382-5649;347;23, Markiewicz Agnieszka [*] 0000-0001-5609-303X;335;23, Owczarczyk-Saczonek Agnieszka [ ] 0000-0002-8660-4889 3938531;335;23, Kocbach Piotr [*] 0000-0001-5149-6702 3956270;347;23

14.
IDT: 0000069121.
Rok: 2019
Autorzy: Sigorski Dawid, Markiewicz Agnieszka, Owczarczyk-Saczonek Agnieszka, Różanowski Paweł, Kułakowska Anna, Placek Waldemar, Lebiedzińska Aneta.
Tytuł oryginału: Zmiany w obrębie aparatu paznokciowego w przebiegu chemioterapii docetakselem
Tytuł równoległy: Periungual lesions secondary to chemotherapy with docetaxel
Czasopismo: Przegląd Dermatologiczny
Opis fizyczny: 2019, 106 (6), s. 646655 ; bibliogr. 18 poz.
Adres url: https://doi.org/10.5114/dr.2019.92737
p-ISSN: 0033-2526
Język publikacji: POL, ENG
DOI: 10.5114/dr.2019.92737
open-access-text-version: FINAL_PUBLISHED
open-access-licence: CC-BY-NC-SA
open-access-release-time: AT_PUBLICATION
open-access-article-mode: OPEN_JOURNAL
Data ukazania się publikacji: 2019.12.15
Charakt. formalna: artykuł w czasopiśmie polskim
Charakt. merytoryczna: praca przeglądowa
Inne bazy podające opis: Scopus ; Web of Science Core Collection
Punktacja MNiSW: 20.000
Dyscypliny czasopisma na podstawie wykazu MNiSW z 2021.12.21: nauki farmaceutyczne;nauki

Biblioteka Uniwersytecka
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie
ul. Oczapowskiego 12B
10-719 Olsztyn

e-mail: bib.uwm@uwm.edu.pl
tel.: 89 523 33 09
tel./fax: 89 524 00 05
bu.uwm.edu.pl

medyczne;nauki o zdrowiu;weterynaria
Tytuł czasopisma w wykazie MNiSW z 2021.12.21: Przegląd Dermatologiczny
Afiliacja: Sigorski Dawid [*] 0000-0002-4799-9611;345;23, Markiewicz Agnieszka [*] 0000-0001-5609-303X;335;23, Owczarczyk-Saczonek Agnieszka [*] 0000-0002-8660-4889 3938531;335;23, Różanowski Paweł [ ];000;000, Kułakowska Anna [*];345;23, Placek Waldemar [*] 0000-0001-8310-9199 1273980;345;23, Lebiedzińska Aneta [*] 0000-0002-6284-9937;335;23

15.
IDT: 0000053842.
Rok: 2017
Autorzy: Owczarczyk-Saczonek Agnieszka, Markiewicz Agnieszka, Misiukiewicz-Poć Magdalena, Placek Waldemar.
Tytuł oryginału: Kimura disease in young Caucasian man
Tytuł całości: 26th EADV Congress - European Academy of Dermatology and Venereology, 13-17 September 2017, Geneva, Switzerland
Adres wydawniczy, liczba stron: Geneva, 2017, [s. 1-1]
Adres url: https://www.eadv.org/congress/show-congress
Konferencja/zjazd - tytuł: 26th EADV Congress - European Academy of Dermatology and Venereology, 13-17 September 2017, Geneva, Switzerland
Konferencja/zjazd - miejsce i data: Geneva, CH, 2017.09.13, 2017.09.17
Język publikacji: ENG
Liczba arkuszy: 0.05
Data ukazania się publikacji: 2017.09.13
Charakt. formalna: streszczenie w materiałach konferencyjnych (komunikat, poster)
Charakt. merytoryczna: varia
Afiliacja: Owczarczyk-Saczonek Agnieszka [*] 0000-0002-8660-4889 3938531;335;23, Markiewicz Agnieszka [*] 0000-0001-5609-303X;355;23, Łozińska Magdalena [*] 0000-0002-9402-5684 905551;349;23, Placek Waldemar [*] 0000-0001-8310-9199 1273980;335;23

16.
IDT: 0000055208.
Rok: 2017
Autorzy: Owczarczyk-Saczonek Agnieszka, Markiewicz Agnieszka, Misiukiewicz-Poć Magdalena, Knopińska-Posłuszny Wanda, Placek Waldemar.
Tytuł oryginału: Kimura disease: a case report and review of literature
Czasopismo: Journal of Dermatological Case Reports
Opis fizyczny: 2017, 11 (3), s. 43-46 ; bibliogr. 21 poz.
p-ISSN: 1898-7249
Język publikacji: ENG
DOI: 10.3315/jdcr.2017.1249
Data ukazania się publikacji: 2017.11.16
Charakt. formalna: artykuł w czasopiśmie zagranicznym
Charakt. merytoryczna: praca kazuistyczna
Inne bazy podające opis: Web of Science Core Collection
Punktacja MNiSW: 8.000
Dyscypliny czasopisma na podstawie wykazu MNiSW z 2021.12.21: nauki medyczne
Tytuł czasopisma w wykazie MNiSW z 2021.12.21: Journal of Dermatological Case Reports
Afiliacja: Owczarczyk-Saczonek Agnieszka [*] 0000-0002-8660-4889 3938531;335;23, Markiewicz Agnieszka [*] 0000-0001-5609-303X;335;23, Łozińska Magdalena [*] 0000-0002-9402-5684 905551;349;23, Knopińska-Posłuszny Wanda [ ] 1924391;334;23, Placek Waldemar [*] 0000-0001-8310-9199 1273980;335;23

Biblioteka Uniwersytecka
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie
ul. Oczapowskiego 12B
10-719 Olsztyn

e-mail: bib.uwm@uwm.edu.pl
tel.: 89 523 33 09
tel./fax: 89 524 00 05
bu.uwm.edu.pl

17.
IDT: 0000037550.
Rok: 2017
Autorzy: Markiewicz Agnieszka, Owczarczyk-Saczonek Agnieszka, Placek Waldemar.
Tytuł oryginału: Zapalenie okołoustne wywołane miejscowym stosowaniem glikokortykosteroidu
Tytuł równoległy: Dermatitis perioralis provoked by topical use of glycocorticosteroids
Czasopismo: Lekarz POZ
Opis fizyczny: 2017, 3 (3), s. 211-213 ; bibliogr. 9 poz.
Adres url: https://www.termedia.pl/Zapalenie-okoloustne-wywolane-miejscowym-stosowaniem-glikokortykosteroidu,98,30325,0,0.html
p-ISSN: 2450-3517
e-ISSN: 2450-4459
Język publikacji: POL
open-access-text-version: FINAL_PUBLISHED
open-access-licence: CC-BY-NC-SA
open-access-release-time: AT_PUBLICATION
open-access-article-mode: OPEN_JOURNAL
Data ukazania się publikacji: 2017.09.09
Charakt. formalna: artykuł w czasopiśmie polskim
Charakt. merytoryczna: praca kazuistyczna
Punktacja MNiSW: 1.000
Uwaga dot. automatycznej identyfikacji: Niezidentyfikowano na wykazie dyscyplin
Afiliacja: Markiewicz Agnieszka [ ] 0000-0001-5609-303X;355;23, Owczarczyk-Saczonek Agnieszka [*] 0000-0002-8660-4889 3938531;335;23, Placek Waldemar [*] 0000-0001-8310-9199 1273980;335;23

18.
IDT: 0000037497.
Rok: 2017
Autorzy: Markiewicz Agnieszka, Owczarczyk-Saczonek Agnieszka, Placek Waldemar.
Tytuł oryginału: Urticaria pigmentosa presenting as cardiac emergency
Czasopismo: Polish Annals of Medicine
Opis fizyczny: 2017, 24 (1), s. 43-47 ; bibliogr. 34 poz.
p-ISSN: 1230-8013
Język publikacji: ENG
DOI: 10.1016/j.poamed.2016.11.001
open-access-text-version: FINAL_PUBLISHED
open-access-licence: CC-BY-NC-ND
open-access-release-time: AT_PUBLICATION
open-access-article-mode: OPEN_JOURNAL
Data ukazania się publikacji: 2017.02.22
Charakt. formalna: artykuł w czasopiśmie polskim
Charakt. merytoryczna: praca kazuistyczna
Inne bazy podające opis: Scopus
Punktacja MNiSW: 14.000
Dyscypliny czasopisma na podstawie wykazu MNiSW z 2021.12.21: inżynieria biomedyczna;nauki farmaceutyczne;nauki medyczne;nauki o zdrowiu
Afiliacja: Markiewicz Agnieszka [*] 0000-0001-5609-303X;355;23, Owczarczyk-Saczonek Agnieszka [*] 0000-0002-8660-4889 3938531;335;23, Placek Waldemar [*] 0000-0001-8310-9199 1273980;335;23

Biblioteka Uniwersytecka
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie
ul. Oczapowskiego 12B
10-719 Olsztyn

e-mail: bib.uwm@uwm.edu.pl
tel.: 89 523 33 09
tel./fax: 89 524 00 05
bu.uwm.edu.pl

Oprac.: mgr Monika Bartnik, Dział Informacji Naukowej BU UWM, tel. 89 523 49 57, 89 524 51 87; bib.oin@uwm.edu.pl

19.
IDT: 0000042241.
Rok: 2017
Autorzy: Owczarczyk-Saczonek Agnieszka, Sigorski Dawid, Różanowski Paweł, Markiewicz Agnieszka.
Tytuł oryginału: Cutaneous manifestations of breast cancer
Tytuł równoległy: Zmiany skórne w raku piersi
Czasopismo: Przegląd Dermatologiczny
Opis fizyczny: 2017, 104 (5), s. 561-569 ; bibliogr. 18 poz.
p-ISSN: 0033-2526
Język publikacji: POL, ENG
DOI: 10.5114/dr.2017.71221
open-access-text-version: FINAL_PUBLISHED
open-access-licence: CC-BY-NC-SA
open-access-release-time: AT_PUBLICATION
open-access-article-mode: OPEN_JOURNAL
Data ukazania się publikacji: 2017.12.01
Charakt. formalna: artykuł w czasopiśmie polskim
Charakt. merytoryczna: praca kazuistyczna
Inne bazy podające opis: Scopus ; Web of Science Core Collection
Punktacja MNiSW: 12.000
Dyscypliny czasopisma na podstawie wykazu MNiSW z 2021.12.21: nauki farmaceutyczne;nauki medyczne;nauki o zdrowiu;weterynaria
Tytuł czasopisma w wykazie MNiSW z 2021.12.21: Przegląd Dermatologiczny
Afiliacja: Owczarczyk-Saczonek Agnieszka [*] 0000-0002-8660-4889 3938531;335;23, Sigorski Dawid [ ] 0000-0002-4799-9611;000;000, Różanowski Paweł [ ];000;000, Markiewicz Agnieszka [*] 0000-0001-5609-303X;355;23

20.
IDT: 0000042276.
Rok: 2017
Autorzy: Markiewicz Agnieszka, Zdanowska Natalia, Owczarczyk-Saczonek Agnieszka, Markiewicz Mateusz M., Sigorski Dawid, Placek Waldemar.
Tytuł oryginału: Skin manifestation of mantle cell lymphoma case report and literature review
Tytuł równoległy: Skórna manifestacja chłoniaka z komórek płaszcza opis przypadku i przegląd piśmiennictwa
Czasopismo: Przegląd Dermatologiczny
Opis fizyczny: 2017, 104 (6), s. 655-662 ; bibliogr. 15 poz.
p-ISSN: 0033-2526
Język publikacji: ENG, POL
DOI: 10.5114/dr.2017.71837
open-access-text-version: FINAL_PUBLISHED
open-access-licence: CC-BY-NC-SA
open-access-release-time: AT_PUBLICATION
open-access-article-mode: OPEN_JOURNAL
Data ukazania się publikacji: 2017.12.05
Charakt. formalna: artykuł w czasopiśmie polskim
Charakt. merytoryczna: praca kazuistyczna
Inne bazy podające opis: Web of Science Core Collection ; Scopus
Punktacja MNiSW: 12.000
Dyscypliny czasopisma na podstawie wykazu MNiSW z 2021.12.21: nauki farmaceutyczne;nauki medyczne;nauki o zdrowiu;weterynaria
Tytuł czasopisma w wykazie MNiSW z 2021.12.21: Przegląd Dermatologiczny

Biblioteka Uniwersytecka
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie
ul. Oczapowskiego 12B
10-719 Olsztyn

e-mail: bib.uwm@uwm.edu.pl
tel.: 89 523 33 09
tel./fax: 89 524 00 05
bu.uwm.edu.pl

Afiliacja: Markiewicz Agnieszka [*] 0000-0001-5609-303X;355;23, Zdanowska Natalia [*] 0000-0001-8939-4680;335;23, Owczarczyk-Saczonek Agnieszka [*] 0000-0002-8660-4889 3938531;335;23, Markiewicz Mateusz M. [ ];000;000, Sigorski Dawid [ ] 0000-0002-4799-9611;000;000, Placek Waldemar [*] 0000-0001-8310-9199 1273980;335;23

21.
IDT: 0000037599.
Rok: 2016
Autorzy: Markiewicz Agnieszka.
Tytuł oryginału: Blizny potrądzikowe
Tytuł całości: Dermatologia estetyczna / pod redakcją Waldemara Placka ; [zespół autorów Wioletta Barańska-Rybak i czterdziestu pięciu pozostałych]
Adres wydawniczy, liczba stron: Poznań : Termedia Wydawnictwa Medyczne, 2016, s. 349-350 ; bibliogr.
Uwagi: Praca rec.
p-ISBN: 978-83-7988-105-5
Język publikacji: POL
Liczba arkuszy: 0.10
Data ukazania się publikacji: 2016.06.01
Charakt. formalna: rozdział (fragment) w monografii naukowej
Charakt. merytoryczna: praca oryginalna
Afiliacja: Markiewicz Agnieszka [*] 0000-0001-5609-303X;889;17

22.
IDT: 0000037598.
Rok: 2016
Autorzy: Markiewicz Agnieszka.
Tytuł oryginału: Blizny, blizny przerosłe i keloidy
Tytuł całości: Dermatologia estetyczna / pod redakcją Waldemara Placka ; [zespół autorów Wioletta Barańska-Rybak i czterdziestu pięciu pozostałych]
Adres wydawniczy, liczba stron: Poznań : Termedia Wydawnictwa Medyczne, 2016, s. 345-347
Uwagi: Praca rec.
p-ISBN: 978-83-7988-105-5
Język publikacji: POL
Liczba arkuszy: 0.15
Data ukazania się publikacji: 2016.06.01
Charakt. formalna: rozdział (fragment) w monografii naukowej
Charakt. merytoryczna: praca oryginalna
Afiliacja: Markiewicz Agnieszka [*] 0000-0001-5609-303X;889;17

23.
IDT: 0000037596.
Rok: 2016
Autorzy: Markiewicz Agnieszka.
Tytuł oryginału: Raki skóry
Tytuł całości: Dermatologia estetyczna / pod redakcją Waldemara Placka ; [zespół autorów Wioletta Barańska-Rybak i czterdziestu pięciu pozostałych]
Adres wydawniczy, liczba stron: Poznań : Termedia Wydawnictwa Medyczne, 2016, s. 337-340 ; bibliogr.
Uwagi: Praca rec.
p-ISBN: 978-83-7988-105-5
Język publikacji: POL
Liczba arkuszy: 0.20

Biblioteka Uniwersytecka
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie
ul. Oczapowskiego 12B
10-719 Olsztyn

e-mail: bib.uwm@uwm.edu.pl
tel.: 89 523 33 09
tel./fax: 89 524 00 05
bu.uwm.edu.pl

Data ukazania się publikacji: 2016.06.01
Charakt. formalna: rozdział (fragment) w monografii naukowej
Charakt. merytoryczna: praca oryginalna
Afiliacja: Markiewicz Agnieszka [*] 0000-0001-5609-303X;889;17

24.
IDT: 0000019077.
Rok: 2015
Autorzy: Jędrowiak Anna, Markiewicz Agnieszka, Placek Waldemar.
Tytuł oryginału: Dieta w wyprysku kontaktowym alergicznym
Tytuł całości: Dieta w chorobach skóry / pod red. Waldemara Placka
Adres wydawniczy, liczba stron: Lublin : Wydawnictwo Czelej, 2015, s. 71-80 ; bibliogr.
p-ISBN: 978-83-7563-216-3
Język publikacji: POL
Liczba arkuszy: 0.5
Data ukazania się publikacji: 2015.06.01
Charakt. formalna: rozdział (fragment) w książce
Charakt. merytoryczna: praca oryginalna
Afiliacja: Jędrowiak Anna [ ];000;000, Markiewicz Agnieszka [*] 0000-0001-5609-303X;889;17, Placek Waldemar [*] 0000-0001-8310-9199 1273980;264;17

25.
IDT: 0000019071.
Rok: 2015
Autorzy: Markiewicz Agnieszka, Richter Julita, Placek Waldemar.
Tytuł oryginału: Wstęp. Znaczenie i historia diety w dermatologii
Tytuł całości: Dieta w chorobach skóry / pod red. Waldemara Placka
Adres wydawniczy, liczba stron: Lublin : Wydawnictwo Czelej, 2015, s. 1-5
p-ISBN: 978-83-7563-216-3
Język publikacji: POL
Liczba arkuszy: 0.25
Data ukazania się publikacji: 2015.06.01
Charakt. formalna: wstęp, edytorial, przedmowa, wprowadzenie, posłowie, nota wydawnicza
Charakt. merytoryczna: praca oryginalna
Afiliacja: Markiewicz Agnieszka [*] 0000-0001-5609-303X;889;17, Richter Julita [ ];000;000, Placek Waldemar [*] 0000-0001-8310-9199 1273980;264;17

26.
IDT: 0000037765.
Rok: 2015
Autorzy: Zając Natalia, Markiewicz Agnieszka, Chuchła-Szczupacka Katarzyna, Owczarczyk-Saczonek Agnieszka, Placek Waldemar.
Tytuł oryginału: Toczeń odmrozinowy - Opis przypadku
Tytuł równoległy: Chilblain lupus erythematosus - A case report
Czasopismo: Przegląd Dermatologiczny
Opis fizyczny: 2015, 102 (1), s. 14-18 ; bibliogr. 17 poz.
p-ISSN: 0033-2526
Język publikacji: POL
DOI: 10.5114/dr.2015.49195
open-access-text-version: FINAL_PUBLISHED
open-access-licence: CC-BY-NC-SA

Biblioteka Uniwersytecka
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie
ul. Oczapowskiego 12B
10-719 Olsztyn

e-mail: bib.uwm@uwm.edu.pl
tel.: 89 523 33 09
tel./fax: 89 524 00 05
bu.uwm.edu.pl



open-access-release-time: AT_PUBLICATION
open-access-article-mode: OPEN_JOURNAL
Data ukazania się publikacji: 2015.04.01
Charakt. formalna: artykuł w czasopiśmie polskim
Charakt. merytoryczna: praca kazuistyczna
Inne bazy podające opis: Scopus ; Web of Science Core Collection
Punktacja MNiSW: 12.000
Dyscypliny czasopisma na podstawie wykazu MNiSW z 2021.12.21: nauki farmaceutyczne;nauki medyczne;nauki o zdrowiu;weterynaria
Tytuł czasopisma w wykazie MNiSW z 2021.12.21: Przegląd Dermatologiczny
Afiliacja: Zdanowska Natalia [*] 0000-0001-8939-4680;264;17, Markiewicz Agnieszka [*] 0000-0001-5609-303X;889;17, Chuchła-Szczupacka Katarzyna [ ];000;000, Owczarczyk-Saczonek Agnieszka [*] 0000-0002-8660-4889 3938531;264;17, Placek Waldemar [*] 0000-0001-8310-9199 1273980;264;17

27.
IDT: 0000037761.
Rok: 2013
Autorzy: Placek Waldemar, Markiewicz Agnieszka, Zając Natalia, Bzdawski Maciej.
Tytuł oryginału: Rogowacenie słoneczne definicja, etiopatogeneza i możliwości terapeutyczne
Tytuł równoległy: Actinic keratosis definition, aetiopathogenesis and therapeutical approach
Czasopismo: Przegląd Dermatologiczny
Opis fizyczny: 2013, 100 (3), s. 171-177 ; bibliogr. 29 poz.
p-ISSN: 0033-2526
Język publikacji: POL
Data ukazania się publikacji: 2013.06.01
Charakt. formalna: artykuł w czasopiśmie polskim
Charakt. merytoryczna: praca przeglądowa
Inne bazy podające opis: Web of Science Core Collection ; Scopus
Punktacja MNiSW: 6.000
Dyscypliny czasopisma na podstawie wykazu MNiSW z 2021.12.21: nauki farmaceutyczne;nauki medyczne;nauki o zdrowiu;weterynaria
Tytuł czasopisma w wykazie MNiSW z 2021.12.21: Przegląd Dermatologiczny
Afiliacja: Placek Waldemar [*] 0000-0001-8310-9199 1273980;264;17, Markiewicz Agnieszka [*] 0000-0001-5609-303X;889;17, Zdanowska Natalia [*] 0000-0001-8939-4680;264;17, Bzdawski Maciej [*];264;17

Biblioteka Uniwersytecka
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie
ul. Oczapowskiego 12B
10-719 Olsztyn

e-mail: bib.uwm@uwm.edu.pl
tel.: 89 523 33 09
tel./fax: 89 524 00 05
bu.uwm.edu.pl

Oprac.: mgr Monika Bartnik, Dział Informacji Naukowej BU UWM, tel. 89 523 49 57, 89 524 51 87; bib.oin@uwm.edu.pl

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