

Gliwice, dn. 08.01.2026

dr hab. Dorota Ściegłińska
Centrum Badań Translacyjnych i Biologii Molekularnej Nowotworów
im. prof. Mieczysława Chorażego
Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie
Państwowy Instytut Badawczy
Oddział w Gliwicach

**Recenzja rozprawy doktorskiej magistra Krzysztofa Sitko pt. „Rola białka HSP90
w atopowym zapaleniu skóry”.**

Wybór tematyki pracy doktorskiej mgr Krzysztofa Sitko zatytułowanej „*Rola białka HSP90 w atopowym zapaleniu skóry*” wpisuje się w aktualne, niezaspokojone potrzeby w obszarze medycyny oraz zdrowia publicznego – zarówno w Polsce, jak i na świecie. Aktualne szacunki wskazują, że choroby skóry o podłożu immunologicznym są poważnym problem społecznym o zasięgu globalnym, gdyż około jedna piąta ludności świata cierpi na nieinfekcyjne, zapalne choroby skóry. Znaczna część tych chorób ma charakter przewlekły i obejmuje komponent autoimmunologiczny. Pomimo znaczącego postępu w zrozumieniu etiologii nieinfekcyjnych chorób zapalnych skóry, dostępności konwencjonalnych metod immunosupresji oraz nowoczesnych terapii, w tym molekularnie ukierunkowanych leków biologicznych, u pacjentów wciąż nie obserwuje się rozwoju trwałej tolerancji immunologicznej, ani pełnego wyleczenia. Co więcej, długotrwałe stosowanie obecnie dostępnych metod leczenia może powodować poważne działania niepożądane. Z tego względu wciąż istnieje uzasadniona potrzeba poszukiwania nowych strategii terapeutycznych, które skutecznie wygaszałyby nadmierną sygnalizację prozapalną, przywracając stan równowagi bez wywoływania groźnych skutków ubocznych.

Przedstawiona do oceny dysertacja stanowi cykl czterech tematycznie powiązanych oryginalnych prac badawczych oraz jednej pracy pogłądowej współautorstwa Doktoranta. Prace zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach międzynarodowych. Rozprawa doktorska posiada układ typowy dla tego typu opracowań. Zawiera rozdziały takie jak wykaz prac wchodzących w skład rozprawy, objaśnienia skrótów i nazw, słowa kluczowe, streszczenia (w języku polskim oraz angielskim), w którym klarownie przedstawiono główny problem badawczy, wprowadzenie, precyzyjnie zdefiniowane cel ogólny oraz cele szczegółowe, omówienie wyników oraz dobrze uargumentowane konkluzje i podsumowanie całości pracy. Kolejno zamieszczono kompletne wersje publikacji stanowiących podstawę dysertacji, a po nich oświadczenia współautorów o zakresie ich zaangażowania w powstanie poszczególnych publikacji, co wskazuje na zgodność dysertacji z zasadami etyki naukowej. Dysertacja została przygotowana w sposób przemyślany, spójny, logiczny i przystępny, co ułatwia ocenę osiągnięć Doktoranta.

Na uznanie zasługuje wprowadzenie, które w syntetyczny przedstawia aktualny stan wiedzy w tematyce białek opiekuńczych HSP90, możliwości farmakologicznego hamowania ich aktywności, mechanizmów patogenezы oraz sposobów leczenia atopowego zapalenia skóry (AZS). Wprowadzenie

Narodowy Instytut Onkologii
im. Marii Skłodowskiej-Curie
- Państwowy Instytut Badawczy
Oddział w Gliwicach
ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15
44-102 Gliwice

Dyrekcja
Tel.: +48 32 278 96 18
Fax: +48 32 230 78 07
onkologia@io.gliwice.pl
www.io.gliwice.pl

Centrala
Tel.: +48 32 278 88 88
Fax: +48 32 231 35 12
NIP: 5250008057
REGON: 000288366-00028

uzupełnia oraz poszerza informacje zawarte we wstępach do oryginalnych prac badawczych, co świadczy o doskonałym rozeznaniu Doktoranta w obszarze prowadzonych badań. Z obowiązku recenzenta chcę zwrócić uwagę, że w polskiej terminologii używamy terminu białek klienckich, a nie jak błędnie zapisano „białek klientowych” (strona 17).

Materiał przedstawiony w dysertacji świadczy o tym, że wiedza teoretyczna Doktoranta w zakresie tematyki związanej z rozprawą doktorską jest obszerna i solidnie ugruntowana. Jest On współautorem pracy pogładowej, w której przedstawiono aktualny stan wiedzy o roli białek HSP90 i HSP70 w odpowiedzi immunologicznej w kontekście terapii chorób autoimmunologicznych skóry. W artykule zaprezentowano hipotezy dotyczące udziału białek HSP w odpowiedzi immunologicznej, ze szczególnym uwzględnieniem ich wpływu na patofizjologię wybranych chorób autoimmunologicznych. W formie tabelarycznej zestawiono wyniki badań przedklinicznych i klinicznych, w których modulowano aktywność bądź ekspresję HSP90 lub HSP70 w nieinfekcyjnych zapalnych chorobach skóry. Omówiono również perspektywy wykorzystania modulacji aktywności białek HSP oraz szerepienek opartych na HSP w terapii.

Dysertacja stanowi dzieło przemyślane, które obrazuje konsekwentne dążenie do zrealizowania celu badań Doktoranta, którym było zbadanie roli HSP90 w rozwoju AZS oraz ocena wpływu chemicznej inhibicji tego białka opiekuńczego na charakterystyczne dla tej choroby procesy zapalne w mysim modelu AZS oraz in vitro. Na szczególne podkreślenie zasługuje fakt, że mgr Sitko jest pierwszym autorem wszystkich czterech prac oryginalnych wchodzących w skład dysertacji. Zgodnie z załączonymi oświadczeniami współautorów, brał on udział w opracowaniu metodologii badań, wykonywaniu doświadczeń na zwierzętach, pierwotnych komórkach układu immunologicznego oraz w hodowlach keratynocytów in vitro. Wykonywał oznaczenia poziomu antygenów i przeciwciał, testy z wykorzystaniem narzędzi biologii molekularnej i komórkowej, uczestniczył w analizie wyników, przygotowywał wizualizacje, a co bardzo istotne — brał udział w przygotowaniu zarówno pierwszej, jak i ostatecznej wersji manuskryptu oraz udzielał odpowiedzi na pytania i uwagi recenzentów i redaktorów. Okoliczności te świadczą o tym, że Mgr Sitko miał wiodącą rolę w powstawaniu publikacji, wskazując na Jego dojrzałość naukową, samodzielność, umiejętność analizy wyników i krytycznego wnioskowania. Podsumowując, przedstawiona dysertacja pokazuje, że Doktorant jest wszechstronnym badaczem o bardzo wysokim poziomie kompetencji.

O wysokiej wartości merytorycznej rozprawy doktorskiej świadczy udana próba przeniesienia oryginalnych obserwacji uzyskanych w małych grupach pacjentów z AZS do dalszych badań prowadzonych w modelach zwierzęcych tej choroby. W pierwszej pracy doświadczalnej wchodzącej w skład cyklu, Doktorant zaobserwował, że w porównaniu z osobami zdrowymi, surowica chorych na AZS zawiera podwyższony poziom pozakomórkowego białka HSP90 oraz rozpoznających je przeciwciała klasy IgE. Ponieważ poziom pozakomórkowego HSP90 korelował pozytywnie z nasileniem objawów choroby, a poziom autoprzeciwciał klasy IgE anty-HSP90 nie był powiązany z analizowanymi w pracy alergicznymi chorobami współistniejącymi, wnioskowano o możliwej roli obu czynników w patogenezie AZS (Sitko i wsp., 2021). W kolejnej pracy Sitko i wsp. (2024) pokazali, że poziom pozakomórkowego HSP90 jest podwyższony w surowicy pacjentów z AZS, podczas gdy nie odnotowano takiego wzrostu u chorych na opryszczkowe zapalenie skóry (choroba Dühringa). Obserwacja ta sugeruje, że pozakomórkowe białko HSP90 może być potencjalnym biomarkerem do zastosowania w diagnostyce różnicowej tych dwóch chorób skóry. Jednakże, jak słusznie zauważa Doktorant, ze względu na małe grupy chorych, wnioski z obu badań wymagają potwierdzenia w większych grupach pacjentów. **Proszę o wyjaśnienie, dlaczego w dysertacji doktorskiej, podobnie jak w pracy Sitko i wsp. z 2024 roku, stosowana jest nazwa HSP90α, natomiast w pracy Sitko i wsp., z 2021 pojawia się nazwa HSP90? Czy Doktorant posiada dowody eksperymentalne, potwierdzające, że metodyka stosowana w pracach badawczych umożliwia swoistą detekcję białka HSP90α w surowicy? Interesuje mnie w szczególności, czy system detekcji nie wykazuje reakcji krzyżowej z homologicznym białkiem HSP90β, które wykazuje 86% podobieństwa sekwencji aminokwasowej i również może być obecne w surowicy? Literatura tematu, a przede wszystkim**

praktyka wskazuje, że komercyjne przeciwciała dystrybuowane jako specyficzne dla konkretnej izoformy HSP mogą reagować dodatkowo z jednym lub większą liczbą białek homologicznych.

W kolejnych dwóch pracach doświadczalnych Doktorant skoncentrował się na zbadaniu efektu eksperymentalnej terapii nakierowanej na hamowanie aktywności opiekuńczej białka HSP90 w modelu przedklinicznym AZS, który uzyskano w wyniku kontaktowej sensytyzacji skóry myszy za pomocą 1-chloro-2,4-dinitrobenzenu (Sitko i wsp., 2023; Sitko i wsp., 2025). Wykazano, że systemowe oraz naskórne podanie inhibitora STA-9090 wywołuje pozytywny efekt terapeutyczny. Potwierdzono, że także miejscowa terapia z użyciem innego inhibitora HSP90, a mianowicie 17-AAG, wykazuje właściwości immunomodulujące oraz skuteczność kliniczną. Ponadto, terapia z użyciem 17-AAG poprawiała równowagę mikrobiomu jelit u myszy. Co ważne, wobec wysokie ogólnoustrojowej toksyczności inhibitora 17-AAG, jego naskórne podanie było dobrze tolerowane i bezpieczne dla zwierząt, co daje nadzieję na możliwość bezpiecznego lokalnego stosowania inhibitorów HSP90 u ludzi. **Jakie przesłanki skłoniły Doktoranta do zastosowania inhibitorów oddziałujących z N-kończową domeną ATP-azową białka HSP90 w badaniach? Wiadomo, że inhibitory te aktywują zależną od czynnika transkrypcyjnego HSF-1 adaptacyjną odpowiedź na stres komórkowy typu Heat Shock Response, w której dochodzi do podwyższenia wewnątrzkomórkowego poziomu białek HSP70. Jaka jest opinia Doktoranta o możliwym powiązaniu białek HSP70 lub innych elementów ścieżki HSR z efektem terapeutycznym 17-AAG lub STA-9090? Czy są znane przeszkody użycia w badaniach nad zapalnymi chorobami skóry inhibitorów oddziałujących z C-kończową domeną HSP90, które nie aktywują ścieżki HSR, np. pochodnych novobiocyny?**

Uzyskane w ramach rozprawy doktorskiej wyniki, po raz pierwszy udowadniają istotną rolę HSP90 w patogenezie AZS. A zatem osiągnięcie Doktoranta stanowi w pełni oryginalne i wartościowe rozwiązanie problemu naukowego, a jednocześnie przykład realizacji paradygmatu badań translacyjnych, w którym wyniki badań podstawowych, w tym uzyskane na modelu przedklinicznym, uzasadniają podjęcie badania klinicznego. W kontekście dysertacji doktorskiej mgr Krzysztofa Sitko, połączenie obserwacji klinicznych z wynikami badań w modelu przedklinicznym nie tylko przyczyniło się do pogłębienia wiedzy na temat mechanizmów patogenezy AZS, ale także do zaproponowania nowej, potencjalnie bezpiecznej strategii terapeutycznej opartej o hamowanie aktywności białka HSP90.

Podsumowując, stwierdzam, że osiągnięcia naukowe mgr Krzysztofa Sitko pod tytułem „Rola białka HSP90 w atopowym zapaleniu skóry” odpowiada wymaganiom określonym w art. 187 ust. 1 i 2 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* (Dz.U 2018, poz. 1668 z późn. zm.). W związku z powyższym przedkładam Radzie Dyscypliny Nauki Biologiczne Uniwersytetu Gdańskiego wniosek o dopuszczenie Pana mgr Krzysztofa Sitko do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Rozprawa doktorska mgr Krzysztofa Sitko ma udokumentowane wybitne osiągnięcia naukowe, została w całości opublikowana w renomowanych czasopismach, a sumaryczna punktacja wszystkich pięciu artykułów wchodzących w skład dysertacji wynosi 410 punktów. We wszystkich czterech publikacjach eksperymentalnych Doktorant jest pierwszym autorem. W związku z powyższym, oraz biorąc pod uwagę duży potencjał translacyjny zaprezentowanych badań, wnioskuję o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.

Dawida Sieghinke
08.01.2026v.