

Warszawa, 24 stycznia 2026 r.

prof. dr hab. n. med. Agnieszka Paradowska-Gorycka
Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji
ul. Spartańska 1
02-637 Warszawa

Ocena rozprawy doktorskiej mgr Sylwii Białej

pt. „Rola limfocytów $\gamma\delta$ T w patogenezie oraz odpowiedzi na leczenie biologiczne chorób autoimmunizacyjnych stawów”.

Promotor: prof. dr hab. Katarzyna Bogunia-Kubik

Promotor pomocniczy: dr Joanna Wileńska

Choroby autoimmunologiczne reumatyczne stanowią molekularnie heterogenną, złożoną i wieloczynnikową grupę schorzeń o zróżnicowanych cechach biologicznych i klinicznych. Patogeneza tych chorób obejmuje współdziałanie predyspozycji genetycznych, czynników środowiskowych (takich jak infekcje, ekspozycja na dym tytoniowy czy czynniki chemiczne), zaburzeń regulacji odpowiedzi immunologicznej oraz czynników hormonalnych. Kluczową rolę odgrywa nieprawidłowa aktywacja komórek układu odpornościowego, w szczególności limfocytów T i B, prowadząca do produkcji autoprzeciwciał, wydzielania cytokin prozapalnych oraz aktywacji mechanizmów efektorowych odpowiedzialnych za uszkodzenie tkanek. Choć limfocyty B mają zasadnicze znaczenie w rozwoju tych schorzeń to jednak limfocyty T odgrywają kluczową rolę w mechanizmach odpowiedzialnych za utrzymanie tolerancji immunologicznej, dlatego ich udział w powstawaniu chorób autoimmunologicznych jest niezbędny i rozstrzygający.

W ostatnich latach coraz więcej uwagi poświęca się subpopulacji limfocytów $\gamma\delta$ T, które łączą cechy odporności wrodzonej i adaptacyjnej, dzieląc funkcje z komórkami prezentującymi antygeny, prozapalnymi i cytotoksycznymi komórkami efektorowymi oraz komórkami regulującymi układ odpornościowy. Różnorodność funkcjonalna limfocytów $\gamma\delta$ T jest dodatkowo kształtowana przez ich bogaty zestaw receptorów powierzchniowych, co czyni je wyjątkowo skutecznymi w szybkiej odpowiedzi immunologicznej poprzez ich migracje do miejsca toczącego się procesu zapalnego oraz dostosowanie aktywności i profilu cytokinowego do panujących warunków zapalnych.

Wraz z rozwojem badań molekularnych tym analiz genetycznych, zbliżamy się do szczegółowego zrozumienia poszczególnych podtypów limfocytów $\gamma\delta$ T i/lub ich cytokin, co

może stanowić obiecującą terapię modulującą odpowiedzi immunologiczne w wielu chorobach autoimmunologicznych.

Realizacja rozprawy doktorskiej mgr Sylwii Biały była możliwa dzięki współfinansowaniu badań ze środków Narodowego Centrum Nauki w ramach projektów:

- PRELUDIUM pt. Efektywność nowatorskiej terapii inhibitorami JAK u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w odniesieniu do profilu receptorów i cytokin limfocytów T $\gamma\delta$ (nr rejestracyjny: 2023/49/N/NZ5/04128) - kierowanego przez mgr Sylwię Annę Białą
- OPUS pt. Pęcherzyki zewnątrzkomórkowe pochodzące od pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów jako modulatory funkcjonalności komórek NK (nr rejestracyjny: 2022/47/B/NZ3/01980) - kierowanego przez prof. dr hab. Katarzynę Bogunię-Kubik

i została przygotowana na podstawie spójnego tematycznie zbioru czterech artykułów z czego trzy opublikowane są w renomowanych i recenzowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowych, a jedno zostało złożone do czasopisma o tych samych cechach.

1. Biały S, Bogunia-Kubik K. Uncovering the mysteries of human gamma delta T cells: from origins to novel therapeutics. *Front Immunol.* 2025 Apr 10;16:1543454. doi: 10.3389/fimmu.2025.1543454.

Impact Factor – 5,7; punkty ministerialne – 140

2. Biały S, Iwaszko M, Świerkot J, Bugaj B, Kolossa K, Jeka S, Bogunia-Kubik K. Th2 Cytokines (Interleukin-5 and -9) Polymorphism Affects the Response to Anti-TNF Treatment in Polish Patients with Ankylosing Spondylitis. *Int J Mol Sci.* 2022 Oct 29;23(21):13177. doi: 10.3390/ijms232113177.

Impact Factor – 5,6; punkty ministerialne – 140

3. Biały S, Iwaszko M, Świerkot J, Kolossa K, Wielńska J, Jeka S, Bogunia-Kubik K. Genetic variability of three common NK and $\gamma\delta$ T cell receptor genes (FC γ 3R, NCR3, and DNAM-1) and their role in Polish patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Immunol Res.* 2024 Aug;72(4):614-625. doi: 10.1007/s12026-024-09488-3.

Impact Factor – 3,1; punkty ministerialne – 100

4. Biały S, Wielńska J, Tyczyńska KM, Świerkot J, Bogunia-Kubik K. Immune imbalance in rheumatoid arthritis: insights from $\gamma\delta$ T cell receptor phenotyping – praca oryginalna nieopublikowana, złożona do czasopisma

We wszystkich przedstawionych pracach Doktorantka jest pierwszym autorem. Łączny współczynnik oddziaływania (Impact Factor) opublikowanych artykułów wynosi 14,4, natomiast suma punktów ministerialnych osiąga wartość 380. Ponadto, oprócz załączonych publikacji, Doktorantka przedłożyła streszczenia w języku polskim i angielskim oraz autoreferat obejmujący wprowadzenie, cel badań, schemat badań, omówienie uzyskanych wyników, wnioski, bibliografię oraz oświadczenia współautorów.

Rozprawa doktorska mgr Sylwii Białej bardzo dobrze wpisuje się w opisane powyżej nurty badań. Praca Kandydatki przedstawia niezwykle istotne, z punktu widzenia klinicznego oraz potencjalnie terapeutycznego, badania podejmujące próbę określania roli limfocytów $\gamma\delta$ T w patogenezie chorób reumatycznych oraz wyodrębnienia biomarkerów predykcyjnych skuteczności terapii anty-TNF w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS) i zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ZZSK).

Doktorantka w swojej pracy skupiła się na 1) określeniu potencjalnego znaczenia wybranych polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (SNP) w genach kodujących cytokiny (IL-5 i IL-9) oraz receptory powierzchniowe (DNAM-1, FC γ R3A i NCR3) komórek $\gamma\delta$ T w patogenezie oraz odpowiedzi na leczenie biologiczne inhibitorami TNF- α u pacjentów z RZS i ZZSK oraz 2) wykonaniu szczegółowej charakterystyki profilu ekspresji receptorów powierzchniowych limfocytów $\gamma\delta$ T u pacjentów z RZS leczonych anty-TNF i ich potencjalnego udziału w mechanizmach odpowiedzi na terapię.

We wstępie pracy Doktorantka w sposób bardzo syntetyczny przedstawiła epidemiologiczne i kliniczne aspekty chorób reumatycznych, odniosła się do stosowanych terapii w świetle najnowszych wytycznych oraz budowę i mechanizmy działania limfocytów $\gamma\delta$ T. Kompleksowego i pogłębionego omówienia komórek T $\gamma\delta$, obejmującego ich pochodzenie, rozwój, klasyfikację oraz role funkcjonalne w immunologii przedstawiono w pracy Białej S i wsp *Frontiers in Immunology*. Szczególną uwagę poświęcono ich udziałowi w patogenezie chorób autoimmunologicznych oraz nowotworowych — obszarów, które pozostają przedmiotem intensywnych badań i wciąż zawierają wiele nierozwiązanych kwestii. Ponadto artykuł analizuje potencjał terapeutyczny komórek $\gamma\delta$ T, które dają nadzieję na opracowanie nowych strategii leczenia wielu trudnych w terapii schorzeń. Przegląd przedstawia również analizę najnowszych badań klinicznych wykorzystujących komórki $\gamma\delta$ T, podkreślając ich rosnącą rolę we współczesnej medycynie.

W pracy Białej S. i wsp. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022 szczególną uwagę poświęcono polimorfizmom rs2069812 w genie IL5 (A>G; zmiana w intronie) oraz rs2069885 w genie IL9 (G>A; substytucja aminokwasowa treonina $\rightarrow$ metionina). Badania przeprowadzone u pacjentów z ZZSK poddanych terapii anty-TNF wykazały, że obecność allelu A w obu polimorfizmach wiązała się z lepszą odpowiedzią na leczenie oraz niższymi wartościami wskaźników zapalnych, takich jak CRP, czy VAS. Ponadto, polimorfizmy te okazały się być istotne również w odpowiedzi na leczenie anty-TNF u pacjentów z RZS co zostało zaprezentowane w doniesieniu konferencyjnym Białej S. i wsp. Significance of the Th2 cytokines polymorphisms in rheumatoid arthritis anti-TNF treatment in Polish population, 13th International Congress on Autoimmunity, Ateny, Grecja, 10-13.06.2022r. Niestety Doktorantka nie dołączyła do rozprawy doktorskiej wyników prezentowanych podczas

konferencji dlatego też trudno mi się do nich odnieść. Poprosiłabym Doktorantkę aby szerzej omówiła wyniki uzyskane na grupie pacjentów z RZS. Poprosiłabym również o informacje o liczebności badanych grup i stopniu aktywności choroby.

W kolejnej pracy Biały S. i wsp. Immunologic Research, 2024 omówione zostały warianty polimorficzne: NCR3 rs1052248 (A > T 500 par zasad po 3' końcu genu), FCγR3A rs396991 (T > G; substytucja aminokwasowa fenyloalanina → walina) i DNAM-1 rs763361 (C > T; substytucja aminokwasowa glicyna → seryna). Uzyskane wyniki dotyczące polimorfizmu NCR3 rs1052248 – sugerują potencjalne znaczenie zmienności genetycznej w różnicowaniu przebiegu RZS oraz w odpowiedzi na terapię anti-TNF. Wskazują one, że określone genotypy mogą wiązać się zarówno z aktywnością zapalną, jak i z wiekiem zachorowania czy obecnością czynnika reumatoidalnego. Podobnie, uzyskane wyniki dotyczące polimorfizmu FCγR3A rs396991 sugerują jego wpływ na parametry kliniczne, takie jak VAS i CRP, w obu analizowanych jednostkach chorobowych.

W tym miejscu poprosiłabym Doktorantkę o podanie więcej informacji dotyczącej grupy kontrolnej takich jak – skąd byli pozyskiwani ochotnicy? Czy zawsze ze stacji krwiodawstwa? Jaki był średni wiek i płeć grupy kontrolnej i czy nie był różny istotnie od grupy badanej?

W badaniu opisanym w manuskrypcie Immune Imbalance in Rheumatoid Arthritis: Insights from γδ T Cell Receptor Phenotyping podjęta została próba szczegółowej charakterystyki komórek γδ T w przebiegu RZS oraz określenia ich potencjalnego znaczenia w odpowiedzi na leczenie biologiczne anti-TNF. Uzyskane wyniki wykazały, że pacjenci z RZS mają istotnie mniejszy odsetek komórek γδ T we krwi obwodowej w porównaniu do grupy kontrolnej. Ponadto Autorzy zaobserwowali, że limfocyty γδ T w RZS wykazują cechy funkcjonalnego wyczerpania – limfocyty te charakteryzowały się znacznym wzrost ekspresji receptorów hamujących, takich jak TIM-3, TIGIT, PD-1, przy jednoczesnym spadku receptorów o działaniu aktywującym, w tym CD27, CD28, DNAM-1. Pacjenci z RZS, u których podczas leczenia dochodziło do spadku liczebności limfocytów γδ T oraz ekspresji receptora TCRγδ, wykazywali tendencję do słabszej odpowiedzi klinicznej.

Czy Doktoranta podjęła lub zamierza podjąć próbę skorelowania wyników liczebności limfocytów γδ T z analizowanymi SNPs?

Wnioski sporządzone na podstawie otrzymanych wyników są logiczne i odpowiadają ustalonym celom pracy:

- Różnice w częstości występowania zmienności genetycznej między pacjentami a populacją zdrową mogą wpływać na funkcjonowanie komórek γδ T, a tym samym na przebieg choroby i odpowiedź na terapię.
- Warianty genetyczne związane z funkcją i fenotypem komórek γδ T mogą modulować reakcję pacjentów na leczenie biologiczne, w tym terapię anti-TNF.
- Profil receptorowy komórek γδ T ulega zmianom w trakcie leczenia i koreluje z aktywnością choroby, co wskazuje na rolę tych komórek jako potencjalnych wskaźników przebiegu i skuteczności terapii.

- Połączenie danych genetycznych i immunofenotypowych komórek $\gamma\delta$ T umożliwia identyfikację biomarkerów prognostycznych, które mogą wspierać spersonalizowane podejście do terapii u pacjentów z RZS i ZZSK.

Uwagę recenzenta zwróciło dołączenie notki biograficznej oraz zestawienia dorobku naukowego Doktorantki, który świadczy o jej wysokiej aktywności badawczej. W trakcie studiów doktoranckich aktywnie uczestniczyła w realizacji licznych projektów badawczych z zakresu reumatologii i hematologii, finansowanych przez Narodowe Centrum Nauki (NCN) oraz Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Od 2024 roku pełni funkcję kierownika projektu badawczego przyznanego w ramach konkursu NCN Preludium-22. W dorobku naukowym Autorki znajduje się sześć publikacji naukowych o łącznym IF wynoszącym 30,78, a kolejne dwie prace są obecnie w procesie recenzji w czasopiśmie z listy filadelfijskiej. Uczestniczyła w ośmiu konferencjach naukowych o zasięgu krajowym i międzynarodowym oraz odbyła dwa staże zagraniczne: w Evangelismos Hospital (Ateny, Grecja) w 2022 r. oraz w Institute for Research and Innovation in Health (i3S)/Institute of Molecular Pathology, University of Porto (Porto, Portugalia) w 2025 r. Ponadto za swoją działalność naukową i osiągnięcia badawcze mgr Biały została uhonorowana Stypendium Prezydenta Miasta Wrocławia im. Ludwika Hirszfelda w dziedzinie nauk biologicznych i medycznych na rok akademicki 2024/2025.

Oceniona rozprawa nie budzi zastrzeżeń merytorycznych; jej treść jest spójna, logicznie uporządkowana i oparta na solidnym materiale badawczym. Przytoczone powyżej pytania oraz uwagi mają charakter redakcyjny i nie dotyczą zasadniczych kwestii naukowych pracy. Stanowią one raczej sugestie, które mogą zostać uwzględnione przy przygotowywaniu kolejnych publikacji, służąc poprawie klarowności przekazu.

Podsumowując, przedłożoną do oceny rozprawę doktorską mgr Sylwii Biały pt. „Rola limfocytów $\gamma\delta$ T w patogenezie oraz odpowiedzi na leczenie biologiczne chorób autoimmunizacyjnych stawów” oceniam bardzo wysoko. Praca jest opracowaniem naukowym bardzo istotnym z punktu widzenia naukowego i klinicznego. Stwierdzam, że rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 ust 1-4 Ustawy *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* (tekst jednolity: Dz.U. z 2024 poz. 1571 z późn. zm.) oraz wnioskuje o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora w dyscyplinie nauki medyczne.

Z przyjemnością zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda, Polskiej Akademii Nauk o dopuszczenie mgr Sylwii Biały do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz z wnioskiem o wyróżnienie przedłożonej pracy doktorskiej. Praca ta charakteryzuje się wysokim poziomem merytorycznym, oryginalnością oraz wnosi istotny wkład naukowy w rozwój strategii medycyny spersonalizowanej w dziedzinie reumatologii.

Agnieszka
Paradowska-
a-Gorycka

Elektronicznie
podpisany przez
Agnieszka
Paradowska-
Gorycka
Data: 2026.01.24
08:55:26 +01'00'