



RECENZJA



Recenzja rozprawy doktorskiej pt.

„Rola limfocytów $\gamma\delta$ T w patogenezie oraz odpowiedzi na leczenie biologiczne chorób autoimmunizacyjnych stawów”, wykonanej przez mgr Sylwię Annę Biały, pod kierunkiem Pani Promotor prof. dr hab. Katarzyny Boguni-Kubik i Pani Promotor pomocniczej dr Joanny Wielińskiej.

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska obejmuje cykl 4 publikacji spójnie ze sobą powiązanych, w których Doktorantka jest pierwszym autorem. Całkowity wskaźnik IF cyklu publikacji wynosi 14,4 z punktacją MNiSW 380 punktów. Cykl publikacji składa się z pracy przeglądowej i trzech prac oryginalnych, z których jedna nie została jeszcze opublikowana. Są to:

1. Biały, S. i Bogunia-Kubik, K. (2025). Uncovering the mysteries of human gamma delta T cells: from origins to novel therapeutics. *Frontiers in Immunology*, 16, 1543454
2. Biały, S., Iwaszko, M., Świerkot, J., Bugaj, B., Kolossa, K., Jeka, S. i Bogunia-Kubik, K. (2022). Th2 Cytokines (Interleukin-5 and -9) Polymorphism Affects the Response to Anti TNF Treatment in Polish Patients with Ankylosing Spondylitis. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(21), 13177
3. Biały, S., Iwaszko, M., Świerkot, J., Kolossa, K., Wielińska, J., Jeka, S. i Bogunia-Kubik, K. (2024). Genetic variability of three common NK and $\gamma\delta$ T cel receptor genes (FC γ 3R, NCR3 i DNAM-1) and their role in Polish patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Immunologic Research*, 72(4), 614-625
4. Biały, S., Wielińska, J., Tyczyńska, KM., Świerkot, J. i Bogunia-Kubik, K. (2025). Immune Imbalance in Rheumatoid Arthritis: Insights from $\gamma\delta$ T Cells Receptor Phenotyping, oryginalna praca nieopublikowana, złożona do czasopisma



Głównym celem rozprawy doktorskiej mgr Sylwii Anny Białej było poszukiwanie związku pomiędzy polimorfizmem genów kodujących cytokiny IL-5 i IL-9 oraz wybranych receptorów powierzchniowych limfocytów T $\gamma\delta$ w patogenezie oraz odpowiedzi na leczenie biologiczne inhibitorami TNF- α , u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) i zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (ZZSK). Kolejnym celem było scharakteryzowanie fenotypu limfocytów T $\gamma\delta$ pacjentów chorujących na RZS i leczonych inhibitorami TNF- α .

Zaproponowana tematyka rozprawy doktorskiej jest aktualna i wpisuje się w obecne trendy naukowe badań nad immunopatogenezą chorób autoimmunologicznych. Wybór dwóch postaci tych chorób jest adekwatny z uwagi na ich zbliżony przebieg i patogenezę w postaci nieprawidłowej tolerancji immunologicznej na własne antygeny. Co istotne, zaproponowane połączenie badań podłoża genetycznego i fenotypu komórek immunologicznych umożliwia poszukiwanie biomarkerów co może skutkować rozwojem terapii spersonalizowanej. Jest to niezwykle trafne założenie badawcze z uwagi na zaakcentowanie terapii biologicznej badanych grup pacjentów.

Pierwsza z publikacji cyklu rozprawy doktorskiej to praca przeglądowa, stanowiąca doskonałe kompendium wiedzy na temat komórek limfocytów T $\gamma\delta$, ich pochodzenia, roli i zadań w układzie immunologicznym. Promowanie wiedzy na temat tych komórek jest szczególnie wartościowe, ponieważ populacja limfocytów T $\gamma\delta$, pozostawała przez długi czas niedocenionym ogniwem złożonej odpowiedzi immunologicznej w przebiegu szeregu chorób o podłożu immunologicznym. Doktorantka zwraca uwagę na szczególne funkcje limfocytów T $\gamma\delta$ w odpowiedzi immunologicznej jako jeden z istotnych elementów łączących odpowiedź wrodzoną i nabytą. Na



tym tle przedstawia udział tej subpopulacji w wybranych chorobach autoimmunologicznych i procesach nowotworowych, tłumacząc potencjalne znaczenie terapii komórkowych związanych z limfocytami T $\gamma\delta$. Całość uzupełnia przegląd prowadzonych terapii komórkowych z wykorzystaniem limfocytów T $\gamma\delta$.

Należy zaznaczyć, że omawiana praca przeglądowa została opublikowana na łamach renomowanego czasopisma z dziedziny immunologii, *Frontiers in Immunology* które publikuje prace przeglądowe charakteryzujące się nie tylko znaczącym poziomem merytorycznym treści, ale też wyróżniające się wysokim poziomem stylistycznym i jakością rycin.

Kolejna z cyklu, to publikacja oryginalna w której Doktorantka przedstawia wyniki badań polimorfizmu genów kodujących cytokiny IL-5 i IL-9 pacjentów leczonych terapią inhibitorami TNF- α w przebiegu ZZSK. Na uznanie zasługuje szczególnie liczba uczestników badanych grup, tj. 170 pacjentów z ZZSK i aż 280 w grupie kontrolnej, co w przypadku publikacji wykorzystujących metody molekularne jako podstawowe narzędzie badawcze jest rzadkością. Koncepcja pracy została prawidłowo udokumentowana, a opisy metodologiczne umożliwiają powtórzenie i porównanie wyników z pracami innych zespołów. Przedstawione w pracy wyniki badań wskazały na związek określonych polimorfizmów genów kodujących cytokiny IL-5 i IL-9 z odpowiedzią na leczenie inhibitorami TNF- α . Jest to istotny wynik mający potencjał w terapii pacjentów chorujących na ZZSK. Obecnie leczenie inhibitorami TNF- α nie jest terapią z wyboru, co oznacza, że pacjent w momencie rozpoczęcia leczenia doświadcza zaawansowanych zmian chorobowych. Mogąc przewidzieć, przynajmniej częściowo efekt proponowanej terapii można skuteczniej zaadresować leczenie dla poszczególnych pacjentów. Ma to szczególne znaczenie praktyczne, ponieważ leczenie



przeciwciałami terapeutycznymi wiąże się z szeregiem ograniczeń, takimi jak chociażby przeciwciała wiążące lek (ADA) oraz koszty samego leku. W tym kontekście użycie markera skuteczności terapii jest niezwykle istotne. Dodatkowo poszukiwanie biomarkerów molekularnych jest dalece bardziej skuteczne niż np. zmienna ekspresja antygenów komórkowych lub stężenie białek w surowicy krwi. Dlatego przedstawione wyniki badań przez Doktorantkę zasługują na szczególne docenienie.

Druga z prac oryginalnych przedstawia wyniki badań polimorfizmu wybranych genów dla receptorów wspólnych dla limfocytów T $\gamma\delta$ i komórek NK (FC γ 3R, NCR3 i DNAM-1) pacjentów chorujących na RZS i ZZSK. Wybrane przez Doktorantkę receptory pełnią istotną rolę w torowaniu odpowiedzi immunologicznej i rozwoju zapalenia. Ponadto powiązanie aktywacji limfocytów T $\gamma\delta$ i komórek NK stanowi oryginalne podejście do oceny kaskady aktywacji procesu zapalnego i wskazuje na przemyślaną koncepcję prowadzonych badań. W przebiegu RZS dochodzi do znaczącej dysproporcji odpowiedzi zapalnej względem przeciwzapalnej co prowadzi do kolejnych zmian w układzie odpornościowym, np. degradacji limfocytów T regulatorowych. Dlatego powiązanie badanych szlaków aktywacji z różnymi komórkami efektorowymi jest dojrzałym podejściem badawczym. Stąd przeprowadzone badania mają potencjalnie głębsze znaczenia dla poznania patogenezy RZS i ZZSK. Ponownie podkreślić należy liczbę pacjentów i zdrowych ochotników włączonych do badania, odpowiednio 461 pacjentów z RZS i 168 z ZZSK względem 235 zdrowych ochotników. Tej skali badania wymagają doskonałej organizacji na każdym etapie wykonania i są niezwykle pracochłonne. Jest to szczególne wyzwanie na etapie rozprawy doktorskiej. Pośród przedstawionych przez Doktorantkę wyników, na szczególną uwagę zasługuje powiązanie jednego z wariantów genu dla NCR3 z występowaniem czynnika reumatoidalnego,



wieku pacjentów i poziomowi CRP w odpowiedzi na terapię inhibitorami TNF- α . Jest to też pierwsze badanie opisujące taką zależność w Polskiej populacji pacjentów.

Podsumowując, przedstawiona publikacja stanowi doskonały przykład zaawansowanych badań immunologicznych prowadzonych na poziomie Polskiej populacji pacjentów z RZS i ZZSK. Pozwala to na wyciągnięcie wniosków co do ewentualnych zmian w sposobie diagnostyki i oceny skuteczności terapii biologicznej. Podobnie jak wcześniejsze publikacje, praca ta została wydana w uznanym czasopiśmie z zakresu immunologii doświadczalnej, *Immunologic Research*.

Trzecia praca oryginalna stanowi kompletny manuskrypt przygotowany do zgłoszenia do publikacji w czasopiśmie naukowym. Tytuł manuskryptu to „Immune Imbalance in Rheumatoid Arthritis: Insights from $\gamma\delta$ T Cells Receptor Phenotyping” i stanowi ocenę zmian fenotypowych limfocytów T $\gamma\delta$ w przebiegu terapii inhibitorami TNF- α u pacjentów z RZS. Fenotyp limfocytów oceniany był przed rozpoczęciem terapii inhibitorami TNF- α , oraz w trzecim i szóstym miesiącu leczenia. Całość odnoszono do grupy zdrowych ochotników. W badaniu posłużono się zaawansowaną metodą cytometrii przepływowej, wykorzystując wielokolorowe barwienie i ocenę ekspresji aż 16 antygenów limfocytów T $\gamma\delta$. Dołączone cytogramy z badania wskazują na wysoki poziom techniczny użycia techniki cytometrii przepływowej. Uzyskane przez Doktorantkę wyniki dowodzą zmniejszonego odsetka limfocytów T $\gamma\delta$ w RZS oraz zmian fenotypowych w postaci akumulacji komórek wskazujących na ich funkcjonalne wyczerpanie. Analiza uzyskanych wyników jest adekwatna i umożliwia formułowanie przedstawionych wniosków z badania. Zaprezentowane wyniki stanowią doskonałe uzupełnienie prac już opublikowanych o dodatkowe elementy związane z badaniem fenotypu limfocytów T $\gamma\delta$ w trakcie terapii inhibitorami TNF- α pacjentów z RZS.



Podsumowując przedstawiony cykl publikacji należy podkreślić, że są spójne tematycznie, a praca pogładowa znakomicie uzupełnia prace doświadczalne. Publikacje zostały przygotowane z znaczną starannością i wskazują na dużą wiedzę Doktorantki i zaawansowany warsztat naukowy. Dobór zastosowanych metod i narzędzi badawczych był odpowiedni do osiągnięcia celów wyznaczonych w pracy. Przede wszystkim należy jednak podkreślić, że Doktorantka przeprowadziła swoje badania w niezwykle szerokim zakresie, to znaczy liczby przebadanych uczestników i z użyciem dwóch odrębnych narzędzi badawczych, metod molekularnych i cytometrii przepływowej. Za każdym razem wyniki uzyskanych badań prezentowane były w sposób rzetelny, jasny i przystępny, co umożliwia ich odbiór przez szerokie grono osób zainteresowanych, ale przede wszystkim pozwala na powtórzenie badań przez inne grupy naukowców. Doktorantka przeprowadziła rzeczową i dojrzałą dyskusję uzyskanych wyników i przedstawiła wnioski jedynie mające uzasadnienie w otrzymanych wynikach z uwzględnieniem wszystkich ograniczeń pracy naukowej. Ponadto Doktorantka pokazała swoją umiejętność korzystania z źródeł i prezentowania wiedzy w szczegółowy, ale przystępny sposób.

Natomiast sam wybór zagadnienia naukowego i otrzymane wyniki badań oceniam równie wysoko. Wyniki pracy Doktorantki dostarczają oryginalnej i ciekawej informacji na temat chorób autoimmunologicznych, wykraczając zdecydowanie poza ścisłe zagadnienie badanych chorób, RZS i ZZSK. Przedstawione wyniki badań mają znaczący potencjał aplikacyjny i przybliżają możliwość personalizacji terapii biologicznych w chorobach o podłożu immunologicznym.

Doktorantka wykazała się dużą dociekliwością w prowadzeniu badań naukowych i konsekwencją w realizacji wyznaczonych celów. Jest to też widoczne w zgromadzonym dorobku naukowym, w postaci współautorstwa sześciu publikacji naukowych, aktywnym udziale w wielu



konferencjach naukowych i stażach naukowych. Ponadto Doktorantka jest kierownikiem projektu badawczego przyznanego w ramach konkursu NCN, Preludium-22.

Stwierdzam, że rozprawa doktorska mgr Sylwii Anny Biały pt. „Rola limfocytów $\gamma\delta$ T w patogenezie oraz odpowiedzi na leczenie biologiczne chorób autoimmunizacyjnych stawów” spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1-4 Ustawy *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* (t.j. Dz. U. z 2024 r. poz. 1571 z późn. zm.) oraz wnioskuję o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora w dyscyplinie nauki medyczne.

Jednocześnie biorąc pod uwagę nowatorski aspekt podjętej tematyki badawczej oraz wysoki merytoryczny poziom dysertacji i jej aplikacyjny charakter, wnoszę o jej wyróżnienie.