

Gdańsk, 15.02.2026 r.

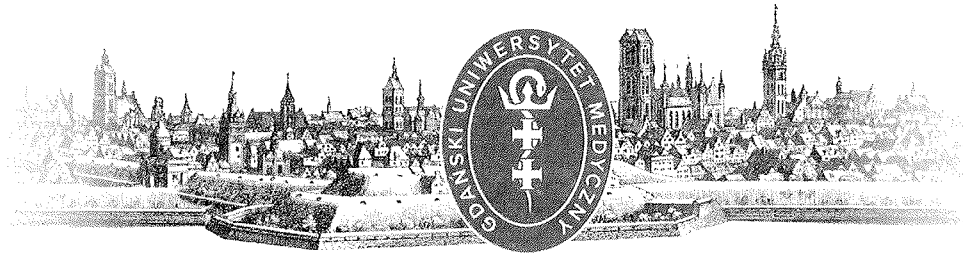
Dr hab. Anna Wardowska
Katedra i Klinika Reumatologii, Immunologii Klinicznej,
Geriatrji i Chorób Wewnętrznych
Wydział Lekarski
Gdański Uniwersytet Medyczny

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Anny Andrzejczak
pt. „Ocena wpływu zmienności genetycznej, poziomu rozpuszczalnej formy
oraz regulacji epigenetycznej cząsteczki BTLA w kontekście rozwoju i
przebiegu chorób nowotworowych”**

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska Pani mgr Anny Andrzejczak pt. „Ocena wpływu zmienności genetycznej, poziomu rozpuszczalnej formy oraz regulacji epigenetycznej cząsteczki BTLA w kontekście rozwoju i przebiegu chorób nowotworowych” została wykonana w Laboratorium Genetyki i Epigenetyki Chorób Człowieka Instytutu Immunologii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda Polskiej Akademii Nauk we Wrocławiu pod kierunkiem prof. dr hab. Lidii Karabon.

Na rozprawę doktorską składają się dwie części: autoreferat oraz zbiór publikacji stanowiących podstawę pracy. Autoreferat zawiera wykaz prac wchodzących w skład rozprawy wraz z ich omówieniem, a także notę biograficzną Doktorantki i zestawienie jej dorobku naukowego. Druga część obejmuje pełnotekstowe artykuły naukowe poprzedzone streszczeniami w języku polskim i angielskim oraz stosownymi oświadczeniami współautorów. Taki układ, choć pozornie nietypowy, okazał się niezwykle funkcjonalny w procesie recenzji, umożliwiając równoległą analizę omówienia wyników oraz pełnych tekstów publikacji.

Cykl publikacyjny obejmuje sześć prac naukowych. Pięć z nich stanowią prace oryginalne – trzy opublikowane oraz dwie znajdujące się w procesie recenzji w wysoko punktowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Cykl uzupełnia praca przeglądowa, w której Doktorantka jest jednym z dwóch współautorów. W czterech publikacjach Doktorantka pełni funkcję pierwszego autora, w dwóch



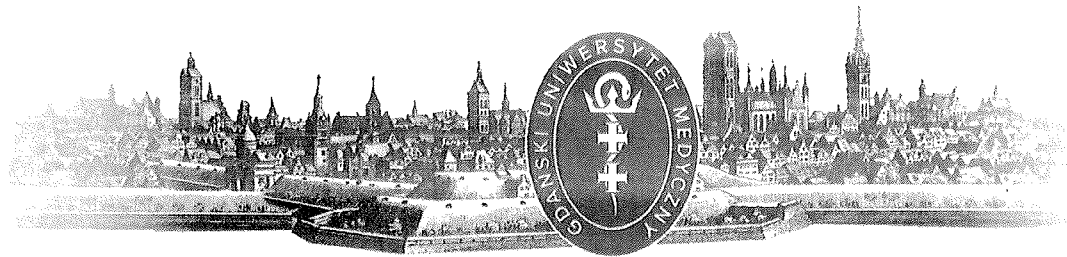
kolejnych – odpowiednio drugiego i trzeciego, a w jednej z prac jest autorem korespondencyjnym, co podkreśla jej wiodącą rolę w realizacji badań.

Tematyka rozprawy, dotycząca genetycznych i epigenetycznych mechanizmów regulacji cząsteczki BTLA w kontekście nowotworzenia, jest niezwykle aktualna i wpisuje się w dynamicznie rozwijający się nurt badań nad immuno-onkologią. Zapadalność na choroby nowotworowe stale rośnie, a mimo znaczących postępów terapeutycznych nowotwory pozostają jedną z głównych przyczyn zgonów. Przełomem w leczeniu onkologicznym było opracowanie terapii opartych na punktach kontroli immunologicznej, uhonorowanych w 2018 roku Nagrodą Nobla w dziedzinie fizjologii i medycyny przyznaną Jamesowi P. Allisonowi oraz Tasuku Honjo. Praca Doktorantki doskonale wpisuje się w ten nurt badań, koncentrując się na cząsteczce BTLA – receptorze coraz częściej opisywanym w literaturze jako potencjalny punkt uchwytu immunoterapii oraz marker zmian nowotworowych. Doktorantka analizuje zmiany molekularne w kontekście obrazu klinicznego pacjentów, wskazuje rozpuszczalną formę BTLA (sBTLA) jako potencjalny marker diagnostyczny oraz omawia możliwości regulacji ekspresji BTLA z wykorzystaniem mechanizmów epigenetycznych, w tym miRNA.

Autoreferat stanowi przejrzyste i logiczne omówienie prac składających się na rozprawę doktorską. Wstęp w sposób zwięzły, a jednocześnie treściwy, wprowadza czytelnika w tematykę badań. Zakres przedstawionego materiału można traktować jako kompendium wiedzy na temat cząsteczki BTLA, wzbogacone o liczne ryciny. Wskazane byłoby jednoznaczne zaznaczenie, które z przedstawionych rycin stanowią autorskie opracowania Doktorantki. Wprowadzenie świadczy o bardzo dobrej znajomości literatury przedmiotu, umiejętności selekcji informacji oraz klarownej prezentacji zagadnień.

Cel pracy został sformułowany w sposób wieloelementowy i przejrzysty. Doktorantka zaprezentowała również etapy realizacji projektu, które odpowiadają celom szczegółowym. W mojej ocenie wartościowym uzupełnieniem byłoby jednoznaczne wskazanie, które publikacje powstały na poszczególnych etapach badań.

Omówienie wyników poprzedza schemat przebiegu badania, obrazujący dwie główne części badawcze. Choć schemat jest czytelny i dobrze prezentuje zakres działań podjętych w ramach rozprawy

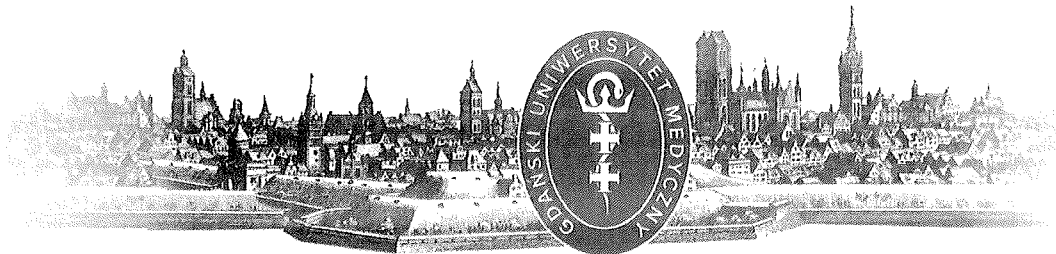


doktorskiej, jego układ nie jest w pełni spójny ze sposobem prezentacji wyników. Zasadne wydaje się ujednolicenie tych elementów.

Pierwsza część wyników dotyczy analizy polimorfizmów genu BTLA oraz ich korelacji z danymi klinicznymi pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Szczegółowa prezentacja wyników, opublikowanych w czasopiśmie *Frontiers in Immunology* w 2023 roku, oraz ich umiejętne zestawienie z danymi literaturowymi zasługują na wysoką ocenę. Na szczególne podkreślenie zasługuje rozległy zakres przeprowadzonych analiz obejmujących ponad 850 próbek badanych pod kątem siedmiu polimorfizmów. W tym miejscu chciałabym poprosić Doktorantkę o doprecyzowanie kryteriów wyboru analizowanych polimorfizmów. Interesującą kwestią pozostaje również zagadnienie ewentualnego wpływu analizowanych polimorfizmów na strukturę i funkcję białka BTLA.

Druga część badań dotyczy analizy polimorfizmów BTLA oraz poziomu jego formy rozpuszczalnej (sBTLA) u pacjentów z rakiem pęcherza moczowego. Badania te zostały opisane w dwóch pracach skierowanych do recenzji w czasopismach *Polish Archives of Internal Medicine* oraz *Biomarker Research*. Również w tym przypadku wysoki poziom publikacji świadczy o dużym zaawansowaniu metodologicznym oraz dojrzałości interpretacyjnej Doktorantki. Szczególnie interesujące jest wskazanie sBTLA jako potencjalnego biomarkera diagnostycznego i prognostycznego. W tym kontekście zasadne wydaje się pytanie o możliwe mechanizmy odpowiedzialne za powstawanie formy rozpuszczalnej BTLA oraz jej potencjalny wpływ na funkcjonowanie osi BTLA–HVEM w przebiegu nowotworu.

Ostatni blok tematyczny dotyczy epigenetycznej regulacji ekspresji BTLA w przewlekłej białaczce szpikowej. Prace opublikowane w czasopismach *Cells* oraz *Biomolecules* koncentrują się na analizie molekularnej limfocytów B oraz potencjalnej roli miR-155-5p w regulacji ekspresji BTLA. Badania te zostały rozszerzone o eksperymenty na liniach komórkowych, co znacząco zwiększa ich wartość poznawczą. W tym miejscu nasuwa się pytanie o możliwość udziału innych cząsteczek miRNA w regulacji ekspresji BTLA. Czy Doktorantka dysponuje taką wiedzą na podstawie dostępnej literatury lub doświadczeń własnych?



Wnioski końcowe zostały sformułowane w sposób logiczny i syntetyczny. Pięć z nich odnosi się bezpośrednio do uzyskanych wyników, natomiast ostatni ma charakter uogólniający i podkreśla znaczenie przeprowadzonych badań dla rozwoju immunoonkologii.

Na uwagę zasługuje również przedstawiony w autoreferacie dorobek naukowy Doktorantki, obejmujący liczne publikacje, udział w projektach badawczych oraz staże krajowe i zagraniczne. Świadczy to o jej dojrzałości naukowej i dużym doświadczeniu badawczym.

Podsumowanie

Przedstawiona rozprawa stanowi przykład starannie zaplanowanej i rzetelnie zrealizowanej pracy doktorskiej. Autorka wykazuje się bardzo dobrą znajomością zagadnień teoretycznych, umiejętnością formułowania hipotez badawczych oraz właściwego doboru literatury. Na uwagę zasługuje staranne zaplanowanie eksperymentów i dobór odpowiednich technik analitycznych, co umożliwiło uzyskanie wiarygodnych wyników. Doktorantka prezentuje kompetencje, które powinny cechować młodego naukowca. Jej dodatkowym atutem pozostaje doświadczenie zdobyte w różnych zespołach badawczych, potwierdzone m.in. udziałem w wielu projektach badawczych, stażami naukowymi w kraju i za granicą oraz bogatym dorobkiem publikacyjnym.

Praca cechuje się dużą innowacyjnością oraz znaczącym potencjałem rozwojowym i aplikacyjnym. Badania nad zmiennością genetyczną receptora BTLA, mechanizmami regulacji jego ekspresji oraz znaczeniem rozpuszczalnej formy sBTLA stanowią wartościowy wkład w rozwój wiedzy z zakresu immunoonkologii i mogą stanowić podstawę dalszych badań translacyjnych.

Wniosek końcowy

Rozprawa doktorska Pani mgr Anny Andrzejczak pt. „Ocena wpływu zmienności genetycznej, poziomu rozpuszczalnej formy oraz regulacji epigenetycznej cząsteczki BTLA w kontekście rozwoju i przebiegu chorób nowotworowych” 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.). Wnoszę o dopuszczenie



Doktorantki do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora w dyscyplinie nauki medyczne.

Jednocześnie, z uwagi na ponadprzeciętny zakres badań eksperymentalnych, wysoki poziom merytoryczny rozprawy oraz znaczący dorobek publikacyjny Doktorantki, wnioskuję o wyróżnienie przedłożonej rozprawy doktorskiej.

dr hab. Anna Wardowska