



UNIwersytet Medyczny

IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Zakład Ratownictwa Medycznego
Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu,
ul. Parkowa 34, 51-616 Wrocław

Wrocław, 29.01.2026 r.

RECENZJA ROZPRAWY NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH I NAUK O ZDROWIU MGR ANNY ANDRZEJCZAK

Tytuł Rozprawy Doktorskiej:

Ocena wpływu zmienności genetycznej, poziomu rozpuszczalnej formy oraz regulacji epigenetycznej cząsteczki BTLA w kontekście rozwoju i przebiegu chorób nowotworowych

Promotor: Prof. dr hab. Lidia Karabon

W ostatnich latach obserwujemy stały wzrost zachorowań na nowotwory i są one w Polsce (jeszcze) są drugą co do częstości przyczyną zgonów, zaraz po chorobach układu sercowo-naczyniowego, obserwujemy jednak trend, iż w niedalekiej przyszłości, wraz ze wzrastającą długością życia, nowotwory będą główną przyczyną zgonów. Niewątpliwie nastąpił postęp w diagnostyce i leczeniu nowotworów, jednak rokowanie w wielu z nich, w tym w niedrobnokomórkowym raku płuca (NSCLC), raku pęcherza moczowego (BC) i przewlekłej białaczce limfocytowej (CLL), pozostaje niekorzystne. Jednym z głównych mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój i progresję nowotworów jest zdolność komórek nowotworowych do unikania nadzoru układu odpornościowego, między innymi poprzez zaburzenia ekspresji cząsteczek punktów kontroli immunologicznej. Cząsteczki te regulują równowagę między aktywacją a tolerancją układu odpornościowego, a zaburzenia w ich ekspresji mogą prowadzić między innymi do immunosupresji w mikrośrodowisku guza.

Klasyczne punkty kontrolne, takie jak PD-1/PD-L1 czy CTLA-4, stanowią podstawę współczesnej immunoterapii, jednak coraz większe znaczenie przypisuje się mniej poznanym cząsteczkom, takim jak BTLA. BTLA jest receptorem hamującym z rodziny immunoglobulino podobnych, obecnym m.in. na limfocytach T, B i NK. Poprzez interakcję z ligandem HVEM, BTLA przekazuje sygnały hamujące odpowiedź immunologiczną. Równowaga osi BTLA/HVEM ma istotne znaczenie dla właściwej regulacji działania układu odpornościowego. Jej zaburzenia mogą prowadzić do przewagi sygnałów hamujących,

sprzyjając immunosupresji i umożliwiając komórkom nowotworowym unikanie nadzoru układu odpornościowego.

Cząsteczka BTLA stanowi istotny element regulacji odpowiedzi układu odpornościowego, zarówno w nowotworach litych, jak i hematologicznych, wpływając na zdolność komórek nowotworowych do unikania odpowiedzi immunologicznej.

Celem niniejszej pracy była kompleksowa analiza związku polimorfizmów w genie kodującym cząsteczkę BTLA oraz ocena poziomów jej rozpuszczalnej formy, a także określenie funkcjonalnego znaczenia miR-155-5p w epigenetycznej regulacji ekspresji BTLA, w kontekście patogenezy chorób nowotworowych.

Badania zostały podzielone na kolejne etapy:

1. Zbadanie związku pomiędzy polimorfizmami w genie *BTLA* a ryzykiem oraz progresją niedrobnokomórkowego raka płuca, z uwzględnieniem oceny korelacji wybranych SNP ze stadium nowotworu oraz cechami histopatologicznymi guzów.
2. Przeanalizowanie znaczenia występowania wybranych SNP w genie *BTLA* jako czynników ryzyka i progresji raka pęcherza moczowego oraz ocenienie przydatności pomiaru poziomów rozpuszczalnej formy cząsteczki BTLA obecnej w surowicy jako markera diagnostycznego i prognostycznego w raku pęcherza moczowego.
3. Określenie funkcjonalnej roli miR-155-5p w epigenetycznej regulacji ekspresji *BTLA* w przewlekłej białaczce limfocytowej.

Przedłożona do recenzji rozprawa stanowi cykl publikacji składający się z pięciu oryginalnych artykułów naukowych i jednej pracy przeglądowej (4 opublikowanych i 2 wysłanych do recenzji w anglojęzycznych, recenzowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym). W czterech publikacjach Doktorantka jest pierwszym Autorem. Prace wchodzące w skład rozprawy doktorskiej to:

1. **Andrzejczak, A., Karabon, L. (2024).** BTLA biology in cancer: from bench discoveries to clinical potentials. *Biomarker Research*, 12:8. <https://doi.org/10.1186/s40364-024-00556-2>. - praca przeglądowa. IF 11.5, 100 pkt. MNiSW.
2. **Andrzejczak, A., Partyka, A., Wiśniewski, A., Porębska, I., Pawełczyk, K., Ptaszkowski, K., Kuśnierczyk, P., Jasek, M., and Karabon, L. (2023).** The Association of BTLA gene polymorphisms with non-small lung cancer risk in smokers and never-smokers. *Frontiers in Immunology*, 13, 1006639 - praca oryginalna. IF 5.7, 140 pkt. MNiSW.
3. **Andrzejczak, A., Krajewski, W., Jaskuła, E., Chorbińska, J., Tomkiewicz, A., Małkiewicz, B., Szydełko, T., Karabon, L. (2025).** Genetic Polymorphisms in Immune Checkpoint Genes Influence Bladder Cancer Risk and Clinical – wysłana do recenzji w Polish Archives of Internal Medicine.
4. **Andrzejczak, A., Krajewski, W., Jaskuła, E., Chorbińska, J., Tomkiewicz, A., Sarat, K., Mroczek, R., Małkiewicz, B., Szydełko, T., Karabon, L. (2025).** Soluble Immune Checkpoints and as Diagnostic Biomarkers in Bladder Cancer – letter wysłane do recenzji w Biomarker Research. IF 11.5, 100 pkt. MNiSW.

5. Karabon, L., **Andrzejczak, A.**, Ciszak, L., Tomkiewicz, A., Szteblich, A., Bojarska-Junak, A., Roliński, J., Wołowiec, D., Wróbel, T., and Kosmaczewska, A. (2021). BTLA expression in CLL: Epigenetic regulation and impact on CLL B cell proliferation and ability to IL-4 production. *Cells*, 10(11), 3009 - praca oryginalna. IF 6.6, 140 pkt. MNiSW.
6. Kosmaczewska, A., Ciszak, L., **Andrzejczak, A.**, Tomkiewicz, A., Partyka, A., Rojek-Gajda, Z., Frydecka, I., Wołowiec, D., Wróbel, T., Bojarska-Junak, A., Roliński, J., & Karabon, L. (2025). miR-155-5p Silencing Does Not Alter BTLA Molecule Expression in CLL T Cells: Implications for Targeted Immunotherapy. *Biomolecules*, 15(11), 1499 - praca oryginalna. IF 4.8, 100 pkt. MNiSW

W niniejszej recenzji nie dokonuję osobnej, szczegółowej oceny merytorycznej każdej z prac z osobna, gdyż te zostały poddane procesowi recenzenckiemu przez redakcję czasopism. Koncentruję się natomiast na ocenie spójności całego osiągnięcia i jego wkładu w rozwój immunologii nowotworów. Analiza deklaracji współautorstwa potwierdza dominujący udział mgr Anny Andrzejczak, obejmujący koncepcję badań, gromadzenie obszernego materiału klinicznego oraz analizę danych. Dodatkowo zostały dołączone oświadczenia współautorów prac.

Wstępem do niniejszej rozprawy jest publikacja przeglądowa (Andrzejczak i wsp. Biomarker Research, 2024) która przedstawia kompleksowy obraz biologii BTLA, w tym mechanizmy jego sygnalizacji, rolę w regulacji układu odpornościowego oraz potencjał terapeutyczny w onkologii. Wstęp ten świadczy o dobrej znajomości tematu przez Doktorantkę.

Wyniki przedstawione w sześciu kolejnych pracach wskazują na kluczowy udział polimorfizmów genu BTLA, rozpuszczalnej formy białka BTLA (sBTLA) oraz epigenetycznej regulacji jego ekspresji przez miRNA w modulacji odpowiedzi układu odpornościowego w mikrośrodkowisku nowotworu. Obecność określonych wariantów genetycznych genu BTLA wiąże się z rozwojem i przebiegiem NSCLC oraz BC. Ponadto rozpuszczalna forma BTLA może stanowić potencjalny marker diagnostyczny w BC. Z kolei badania nad epigenetyczną regulacją ekspresji BTLA wykazały, że nadekspresja miR-155-5p w komórkach B pacjentów z CLL prowadzi do obniżenia poziomu białka BTLA, co może przyczyniać się do deregulacji szlaków kontrolujących odpowiedź immunologiczną w przebiegu tej choroby. Obniżenie miR-155-5p pozwoliło na częściowe przywrócenie ekspresji BTLA w komórkach nowotworowych, przy jednoczesnym braku wpływu na prawidłowe limfocyty T, co wskazuje na potencjał tej strategii jako bezpiecznego i ukierunkowanego podejścia terapeutycznego w CLL.

Rozprawę oceniam bardzo pozytywnie pod kątem merytorycznym, jestem także pod wrażeniem pozostałego dorobku naukowego, odbytych staży krajowych i zagranicznych oraz czynnego udziału w konferencjach naukowych.

Reasumując, opublikowany cykl prac porusza ważne kwestie dotyczące immunologii nowotworów. Publikacje zawierają szeroko zakrojoną analizę wyników własnych obserwacji, dowodzą pracowitości i skrupulatności Doktorantki, umiejętności konfrontowania własnych wyników badań z wynikami wielu opublikowanych przez innych autorów badań, ale przede wszystkim opublikowania wyników swoich obserwacji w anglojęzycznych, recenzowanych czasopismach specjalistycznych. Uważam, iż przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art.187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz.U. z 2024 r. poz 1571 z późn. zm).

Jednocześnie wnoszę do Rady Naukowej Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda Polskiej Akademii Nauk we Wrocławiu o wyróżnienie rozprawy.



Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Mazur

Zakład Ratownictwa Medycznego Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
Oddział Chorób Wewnętrznych nr X Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. J.
Gromkowskiego we Wrocławiu