

Wrocław 26.08.2026

dr hab. Bogusława Żywicka
Centrum Badań Przedklinicznych
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
ul. K. Marcinkowskiego 1
50-368 Wrocław

Recenzja pracy doktorskiej mgr inż. Katarzyny Węgierek-Ciury pt. „Rola komórek dendrytycznych zmodyfikowanych do nadprodukcji IL-12, IL-15 lub IL-18 w inicjowaniu odpowiedzi przeciwnowotworowej w chemioimmunoterapii eksperymentalnych nowotworów u myszy”/”Role of dendritic cells modified to overproduce IL-12, IL-15 or IL-18 in initiating antitumor responses in chemoimmunotherapy of experimental tumors in mice” w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Promotor: dr hab. Elżbieta Pajtasz-Piasecka, prof. PAN

Podstawa prawna:

Recenzja przygotowana została na podstawie uchwały Rady Naukowej Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. L. Hirszfelda PAN podjętej na 226 posiedzeniu, dnia 11 czerwca 2026 r. zgodnie z art.187 ust. 1-4 Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. z 2024 r. poz. 1571 z późn. zm.)

Wprowadzenie i ocena formalna

Przedstawiona do recenzji praca doktorska i prace badawcze wykonane zostały w Zakładzie Onkologii Doświadczalnej, Laboratorium Doświadczalnej Terapii Przeciwnowotworowej, Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda Polskiej Akademii Nauk we Wrocławiu.

Dysertacja mgr inż. Katarzyny Węgierek-Ciury jest opracowaniem złożonym z 182 stron maszynopisu. Podstawą pracy doktorskiej jest tematycznie powiązany cykl czterech publikacji, które zostały zaprezentowane w opracowaniu w całości i uzupełnione tabelarycznymi oświadczeniami współautorów o merytorycznym udziale doktorantki i innych, w powstaniu ostatecznej wersji manuskryptu, zaopatrzonych podpisami. Wszystkie publikacje cyklu są wieloautorskie, jednak doktorantka jest pierwszą autorką w trzech z nich i drugą w jednej z publikacji. Praca ma klarowny, klasyczny układ. Prezentacje publikacji poprzedza 26



UNIwersytet Medyczny
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

stronicowa część - autoreferat, obejmujący streszczenie w jez. polskim i angielskim, wprowadzenie, cel i zakres rozprawy doktorskiej, główne zadania badawcze, listę i krótkie omówienie każdej publikacji, podsumowanie oraz wnioski. Ciężar głównej dyskusji z literaturą przedmiotu doktorantka przeniosła do wprowadzenia. Tę część zamyka piśmiennictwo w układzie alfabetycznym. Pozycje piśmiennictwa obejmują 29 pozycji w tym 22, tj. 76%, nie starszych niż 3-5 letnich. Na końcu pracy doktorantka przedstawiła swoją aktywność naukową, obejmującą współautorstwo w 14 publikacjach, udział w 11 krajowych i zagranicznych konferencjach z prezentacjami ustnymi i w 27 z prezentacjami plakatowymi oraz udział w 6 projektach naukowo-badawczych. Mgr inż. Katarzyna Węgierek-Ciura uzyskała dwa międzynarodowe granty wyjazdowe, odbyła 3 staże zagraniczne, wykazała także aktywność popularyzatorską w zakresie nauk medycznych i immunologicznych.

Poświadczają one rozwój naukowy, wysoki poziom wiedzy i aktywność w dyscyplinach naukowych związanych także z tematyką doktoratu.

Wszystkie cztery przedstawione publikacje cyklu, opublikowane zostały w czasopismach z bazy JCR (Journal Citation Reports) i listy MNiSW. Zgodnie z danymi, łączny wyliczony sumaryczny wskaźnik Impact Factor wynosi: 16,078 , łączna punktacja MNiSW: 420 pkt.

Podkreślić należy, że artykuły cyklu tworzące podstawę pracy doktorskiej opublikowane zostały w renomowanych międzynarodowych czasopismach z bazy JCR o wysokim wskaźniku wpływu Impact Factor (IF), co stanowi silny atut przedstawionej pracy badawczej

i postępowania doktorskiego. Jakość publikacji, ilość oraz wiodąca rola doktorantki w opracowaniu wszystkich publikacji cyklu, stanowią ponadstandardowe osiągnięcie prezentowanej pracy doktorskiej i bardzo mocną podstawę formalną i merytoryczną w zakresie spełnienia wymagań stawianych dysertacjom. Praca badawcza została precyzyjnie przedstawiona bez zbędnych powtórzeń z zachowaniem dyscypliny słowa. Używane skróty są na bieżąco objaśniane. Wyniki pracy zostały adekwatnie i krytycznie omówione w odniesieniu do przyjętych założeń i uzyskanych danych. Pod względem edytorskim praca została przygotowana niezwykle starannie i wnosi czytającemu walory nie tylko merytoryczne, ale także estetyczne.

Ocena merytoryczna pracy i uwagi ogólne

Przedstawione przez doktorantkę prace badawcze dotyczą immuno- i chemioimmunoterapii, skojarzonej metody leczenia onkologicznego, która łączy działanie tradycyjnej chemioterapii



niszczącej komórki rakowe z pobudzaniem naturalnych sił obronnych organizmu przez immunoterapię. Wpisują się one w najnowocześniejsze kierunki badań eksperymentalnych z zakresu terapii onkologicznych o bardzo ważnym wymiarze medycznym i społecznym. Z raportów Światowej Organizacji Zdrowia wynika, że problem nowotworów dotyka dużej części populacji, stale rosnącej, co wiąże się m.in. ze starzeniem społeczeństw. Według danych WHO nowotwory globalnie stanowią przyczynę ok. 16 % wszystkich zgonów, drugą po chorobach krążenia. W Polsce nowotwory odpowiadają za ok. 26% wszystkich zgonów wśród mężczyzn oraz 23% wśród kobiet.

Należy zatem bardzo podkreślić wagę i aktualność wyboru tematu badawczego, którym zajęła się doktorantka, a także potencjał poznawczy i aplikacyjny badań.

Dysertacja mgr inż. Katarzyny Węgierek-Ciury opiera się na czterech publikacjach tematycznie spójnych, skoncentrowanych na głównym celu badawczym jakim było:

„Uzyskanie genetycznie modyfikowanych komórek dendrytycznych pochodzenia szpikowego z kompetencjami do nadprodukcji interleukin IL- 12, IL-15 lub IL-18 oraz określenie ich roli w aktywacji i polaryzacji odpowiedzi przeciwnowotworowej w chemioimmunoterapii mysiego raka jelita grubego MC38 oraz mysiego czerniaka B16”.

Pierwsza z publikacji cyklu ma charakter przeglądowy. Pozostałe są pracami oryginalnymi.

Publikacje wchodzące w skład pracy:

1. Węgierek K, Pajtasz-Piasecka E; Perspektywy zastosowania interleukiny 15 w terapii przeciwnowotworowej (Perspectives for the application of interleukin 15 in anti-cancer therapy); Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej (Advances in Hygiene and Experimental Medicine) 73:850-864, 2019, doi: 10.5604/01.3001.0013.7194
2. Szczygieł A, Węgierek-Ciura K, Mierzejewska J, Wróblewska A, Rossowska J, Anger-Góra N, Szermer-Olearnik B, Świtalska M, Goszczyński TM, Pajtasz-Piasecka E; The modulation of local and systemic anti-tumor immune response induced by methotrexate nanoconjugate in murine MC38 colon carcinoma and B16 F0 melanoma tumor models; Am J Cancer Res. 2023; 13(10):4623-4643. PMID: 37970366; PMCID: PMC10636663
3. Węgierek-Ciura K, Mierzejewska J, Szczygieł A, Rossowska J, Wróblewska A, Świtalska M, Goszczyński TM, Szermer-Olearnik B, Pajtasz-Piasecka E; Inhibition of MC38 colon cancer growth by multicomponent chemoimmunotherapy with anti-IL-10R antibodies, HES-MTX nanoconjugate, depends on application of IL-12, IL-15 or IL-18 secreting



dendritic cell vaccines; Front Immunol. 2023; 14:1212606. doi: 10.3389/fimmu.2023.1212606. PMID: 37545526; PMCID: PMC10399586.

4. Węgierek-Ciura K, Szczygieł A, Rudawska A, Mierzejewska J, Rossowska J, Szermer-Olearnik B, Świtalska M, Goszczyński TM and Pajtasz-Piasecka E; Co-delivery of IL-12/IL-15/IL-18 engineered DC vaccines with anti-IL-10R and nanoconjugated methotrexate in melanoma; Front. Immunol. 2026; 17:1773836. doi: 10.3389/fimmu.2026.1773836

Publikacja pierwsza ma charakter przeglądowy, obejmujący rozpoznanie dotychczasowych badań klinicznych i eksperymentalnych wykorzystania IL-15, w tym monoterapię *in vitro* i *in vivo*, kombinacje z inhibitorami punktów kontrolnych, przeciwciałami oraz terapiami komórkowymi i w optymalizacji efektu szczepionek przeciwnowotworowych. Praca stanowi merytoryczne wprowadzenie do dalszych badań eksperymentalnych doktorantki, obejmujących badanie IL-15 w połączeniu z innymi interleukinami i terapiami immunochemicznymi w modelach mysiego raka jelita grubego MC38 i czerniaka B16.

Publikacja druga dotyczy oceny skuteczności terapeutycznej chemioterapii z użyciem nanokoniugatu HES-MTX w porównaniu do MTX oraz oceny zmian w miejscowej i ogólnoustrojowej odpowiedzi przeciwnowotworowej indukowanej przez tę terapię.

W modelu MC38 wykazano, że immunomodulacja indukowana przez HES-MTX występowała w 3 dniu terapii. Natomiast w modelu guza B16 F0 istotne zmiany w strukturze limfoidalnych komórek śledziony zaobserwowano 10 dnia po podaniu HES-MTX. Praca podkreśla związek chemioterapii z modulacją układu odpornościowego, co może zwiększać efektywność leczenia i ograniczać rozwój oporności nowotworowej.

Uzyskane wyniki stanowią etap do kolejnych badań nad terapiami wieloskładnikowymi, które zostały zwarte w kolejnych publikacjach .

Publikacja trzecia przedstawia eksperymentalne badania nad skutecznością wieloskładnikowej terapii immuno- i chemoimmunoterapeutycznej na modelu mysiego raka jelita grubego MC38. Celem pracy było określenie, wpływu połączenia modyfikowanych komórek dendrytycznych zdolnych do nadprodukcji IL-12, IL-15 lub IL-18, przeciwciał blokujących IL-10R oraz nanokoniugatu metotreksatu (HES-MTX) na zahamowanie wzrostu nowotworu oraz na stymulację lokalnej i systemowej odpowiedzi przeciwnowotworowej.



Wykazano skuteczność terapii zależnej od rodzaju stosowanej cytokiny, przy czym połączenie wszystkich składników terapii prowadziło do najsilniejszego efektu zahamowania wzrostu guza. Wyniki wskazują, że optymalne wykorzystanie cytokin w połączeniu z terapią komórkową i nanokoniugatem HES-MTX może znacząco zwiększyć skuteczność leczenia przeciwnowotworowego, stanowiąc podstawę do dalszych badań nad zaawansowanymi modelami terapii wieloskładnikowej.

Publikacja czwarta obejmuje badania eksperymentalne nad terapią kombinowaną w modelu mysiego czerniaka B16. Celem pracy były badania wpływu jednoczesnego zastosowania modyfikowanych komórek dendrytycznych wydzielających IL-12, IL-15 i IL-18 wraz z przeciwciałami blokującymi IL-10R oraz nanokoniugatem metotreksatu HES-MTX na zahamowanie wzrostu nowotworu oraz powstawanie lokalnej odpowiedzi immunologicznej.

Otrzymane dane wskazują na korzystny wpływ wszystkich składników terapii, z podkreśleniem znaczenia optymalnego doboru cytokin i strategii kombinowanej w modulowaniu mikrośrodowiska nowotworowego i systemowej odpowiedzi odpornościowej.

W publikacji tej wykazano znaczenie zintegrowanego działania, łączącego immunoterapię komórkową, modulację cytokinową i chemioterapię nanokoniugatem HES-MTX, dla maksymalizacji efektu przeciwnowotworowego.

Prace wchodzące w skład cyklu stanowią logiczną całość, z wyraźnie zarysowanym celem głównym. Tę spójność tematyczną doktorantka realizowała poprzez wielostopniowe zadania badawcze:

1. Analizę środowiska nowotworowego mysiego raka jelita grubego MC38 oraz mysiego czerniaka B16 dla określenia dawek immunomodulujących to środowisko.
2. Fenotypową i funkcjonalną charakterystykę modyfikowanych komórek dendrytycznych.
3. Ocenę wpływu terapii z zastosowaniem modyfikowanych komórek dendrytycznych. (zdolnych do nadprodukcji IL-12, IL-15, IL-18 ich kombinacji) w skojarzeniu z przeciwciałami anti-IL-10R oraz immunomodulującą dawką chemoterapeutyku HES-MTX w modelu jelita grubego MC38 lub mysiego czerniaka B16.

Gdzie HES-MTX jest eksperymentalnym nanokoniugatem, nowoczesnym systemem dostarczania leku w którym HES (ang. hydroxyethyl starch) – hydroksyetylowana skrobia, służy jako wielkocząsteczkowy nośnik a MTX (metotreksat) lekiem cytostatycznym.

W realizacji zadań badawczych doktorantka stosowała nowoczesne, zaawansowane metody



i procedury, których znajomość, umiejętność skutecznego przeprowadzenia, krytycznej oceny uzyskanych danych jest warta szczególnego podkreślenia, w aspekcie wysokich kompetencji naukowo-badawczych.

W wyniku przeprowadzanego cyklu badań ;

1. Uzyskano modyfikowane genetycznie komórki dendrytyczne pochodzenia szpikowego (BMDC) o zwiększonej produkcji IL-12, IL-15 lub IL-18, wykazano ich zdolności do indukowania komórkowej odpowiedzi przeciwnowotworowej, określono ich rolę w aktywacji i dyferencjacji, polaryzacji odpowiedzi przeciwnowotworowej w chemio-immunoterapii mysiego raka jelita grubego MC38 i czerniaka B16.
2. Wykazano, że zastosowanie modyfikowanych komórek (BMDC), w połączeniu z nanokoniugatem HES-MTX i przeciwciałami anti-IL-10R, znacząco hamuje wzrost guzów, zwiększa infiltrację komórek efektorowych i pobudza restymulowane splenocyty do produkcji cytokin prozapalnych, w tym IFN- γ przy czym skuteczność terapii zależała od synergii wszystkich składników. Zastosowanie IL-12, IL-15 i IL-18 wywoływało najwyższy efekt przeciwnowotworowy.
3. Stworzono spójny szlak od rozpoznania roli IL-15 po zaawansowane eksperymenty in vivo, dostarczając podstaw do dalszego rozwoju translacyjnej chemioimmunoterapii.

W powyższym kompleksie badań doktorantka wykazała się samodzielnością naukową, znajomością przedmiotu, szerokim stanem wiedzy, prawidłowym formułowaniem hipotez badawczych, opracowaniem właściwych metod badawczych i ich wykonaniem, prawidłowym opracowaniem statycznym, następnie wyciągnięciem prawidłowych i logicznych wniosków. Wykonane prace stanowią oryginalny wkład w naukę i udowadniają ogólną wiedzę teoretyczną doktorantki w dyscyplinie nauki medyczne.

Badania mają potencjał aplikacyjny, a uzyskane dane pogłębiają wiedzę o środowisku guzów nowotworowych i skuteczności onkologicznych terapii skojarzonych.

Uwagi krytyczne

Z obowiązku recenzenta wskazać należy drobne w istocie niedociągnięcia, które nie mają jednak wpływu na bardzo wysoką ocenę pracy pod względem formalnym i merytorycznym. Używane w manuskrypcie skróty są na bieżąco objaśniane w nawiasie z drobnymi jednak przeoczeniami, brak jednak wykazu skrótów, który mógłby ułatwić odbiór. W części opisowej we wprowadzeniu drobne potknięcie klasyfikacyjne „cytokiny i chemokiny”. Drobne błędy



UNIwersYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

literowe i redakcyjne zmieniające hierarchie i znaczenie. Chemokiny należą do cytokin więc prawdopodobnie miało być „cytokiny w tym chemokiny”

Wnioski końcowe

Przystawione do recenzji wykonane prace stanowią oryginalny wkład w naukę i udowadniają ogólną wiedzę teoretyczną doktorantki w dyscyplinie nauki medyczne.

Stwierdzam, że rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art.187 ust. 1-4 Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz.U. z 2024 r. poz. 1571 z późn. zm.) oraz wnioskuję o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania doktora w dyscyplinie nauki medyczne.

Wnoszę jednocześnie o wyróżnienie rozprawy doktorskiej za bardzo wysoką wartość naukową, oryginalność tematyki, realizację złożonych celów badawczych z użyciem zaawansowanych nowatorskich metod, publikację wyników w renomowanych specjalistycznych czasopismach z dziedzin immunologiczno- medycznych.

dr hab. Bogusława Żywicka
Centrum badań Przedklinicznych
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich