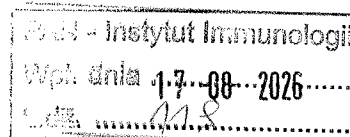




UNIWERSYTET
WARMIŃSKO-MAZURSKI W OLSZTYNIE

WYDZIAŁ BIOLOGII I BIOTECHNOLOGII
KATEDRA BIOCHEMII



Olsztyn, dnia 12 sierpnia 2026 r.

Dr hab. Anna Cieślińska, prof. uczelni
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski
Wydział Biologii i Biotechnologii
Katedra Biochemii
ul. Oczapowskiego 1A
10-719 Olsztyn
anna.cieslinska@uwm.edu.pl

RECENZJA ROZPRAWY 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”**

Przedstawiona do oceny dysertacja Pani **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” została wykonana w Zakładzie Onkologii Doświadczalnej Laboratorium Doświadczalnej Terapii Przeciwnowotworowej Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda Polskiej Akademii Nauk pod kierunkiem **Pani dr hab. Elżbiety Pajtasz-Piaseckiej, prof. PAN**. Podstawą formalną wykonania recenzji jest pismo z dnia 17 czerwca 2026 roku **Pana prof. dra hab. Andrzeja Gamiana**, Dyrektora Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda Polskiej Akademii Nauk we Wrocławiu (pismo nr RN-29/2026) oraz dokumentacja w postaci papierowej wersji pracy doktorskiej.

Badania stanowiące podstawę rozprawy były realizowane w ramach projektu OPUS 14 pt. „Genetycznie zmodyfikowane komórki dendrytyczne jako składnik skojarzonej terapii immunomodulującej mikrośrodowisko nowotworowe”, finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki.

Ogólna charakterystyka rozprawy doktorskiej

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska stanowi cykl czterech powiązanych tematycznie publikacji naukowych: jednej pracy przeglądowej oraz trzech prac oryginalnych. Tematyka rozprawy dotyczy ważnego i aktualnego problemu współczesnej onkologii eksperymentalnej, jakim jest poszukiwanie skutecznych metod aktywacji odpowiedzi przeciwnowotworowej poprzez jednoczesne oddziaływanie na komórki nowotworowe oraz ich mikrośrodowisko.



Badania skupiają się na wykorzystaniu genetycznie modyfikowanych komórek dendrytycznych zdolnych do nadprodukcji cytokin o właściwościach immunostymulujących – IL-12, IL-15 oraz IL-18 – w połączeniu z nanokoniugatem metotreksatu HES-MTX oraz przeciwciałami blokującymi receptor IL-10. Eksperymenty przeprowadzono w dwóch mysich modelach nowotworowych: raka jelita grubego MC38 oraz czerniaka B16.

Komórki dendrytyczne są profesjonalnymi komórkami prezentującymi antygen i odgrywają zasadniczą rolę w inicjowaniu swoistej odpowiedzi immunologicznej. Natomiast IL-12, IL-15 i IL-18 mogą aktywować różne elementy odpowiedzi komórkowej, w tym limfocyty T i komórki NK. Ważnym problemem związanym z zastosowaniem cytokin pozostaje jednak możliwość występowania działań niepożądanych oraz konieczność stosowania wysokich dawek. Dlatego wykorzystanie zmodyfikowanych komórek dendrytycznych jako nośników cytokin stanowi interesującą strategię umożliwiającą bardziej ukierunkowaną modulację odpowiedzi immunologicznej.

Uważam, że wybór tematyki badawczej jest uzasadniony, aktualny i wartościowy z punktu widzenia współczesnej immunologii nowotworów.

Formalny opis rozprawy

Rozprawa ma charakter cyklu publikacji i liczy 182 strony. Część wprowadzającą stanowią **Streszczenie i Summary**, następnie **Wprowadzenie, Cel i zakres rozprawy doktorskiej, Lista publikacji stanowiących rozprawę, Omówienie publikacji, Podsumowanie i wnioski** oraz **Piśmiennictwo**. Kolejną część stanowią pełne teksty czterech publikacji naukowych, oświadczenia współautorów oraz zestawienie osiągnięć naukowych Doktorantki.

Na cykl publikacyjny składają się:

1. jedna praca przeglądowa opublikowana w *Postęпах Higieny i Medycyny Doświadczalnej*;
2. praca oryginalna opublikowana w *American Journal of Cancer Research*;
3. dwie prace oryginalne opublikowane w *Frontiers in Immunology*.

Należy podkreślić fakt, że w trzech pracach Doktorantka jest pierwszą autorką, natomiast w publikacji z 2023 oraz z 2026 roku pełni również funkcję autora korespondencyjnego. Jej udział w publikacjach obejmował m.in. współtworzenie koncepcji badań, analizę danych, wykonanie eksperymentów, przygotowanie pierwotnej wersji manuskryptu oraz wizualizację, co potwierdza istotny i samodzielny wkład Doktorantki w realizację badań.



W mojej opinii przedstawione publikacje tworzą spójny cykl badawczy, od analizy potencjału IL-15 w immunoterapii, poprzez określenie immunomodulacyjnego działania HES-MTX, aż do opracowania i oceny wieloskładnikowej chemioimmunoterapii w dwóch modelach nowotworowych.

Merytoryczna ocena rozprawy doktorskiej

Wprowadzenie

Wprowadzenie zostało przygotowane w sposób przejrzysty i logiczny. Doktorantka rozpoczęła od przedstawienia znaczenia chorób nowotworowych oraz problemów związanych z ograniczoną skutecznością dostępnych metod leczenia. Następnie omówiła znaczenie mikrośrodowiska nowotworowego, zwracając uwagę na jego immunosupresyjny charakter oraz rolę IL-10, komórek supresorowych MDSC i limfocytów regulatorowych Treg.

W dalszej części przedstawiono zagadnienia dotyczące immunomodulacyjnych właściwości HES-MTX oraz biologicznej roli IL-12, IL-15 i IL-18. Ważnym elementem wprowadzenia jest omówienie ograniczeń związanych ze stosowaniem cytokin oraz możliwości wykorzystania genetycznie modyfikowanych komórek dendrytycznych do ich ukierunkowanego dostarczania.

Przedstawione wprowadzenie w sposób spójny uzasadnia podjęcie badań oraz stanowi odpowiednią podstawę do sformułowania celu pracy.

Cel i zakres rozprawy

Głównym celem badań było uzyskanie genetycznie modyfikowanych komórek dendrytycznych pochodzenia szpikowego o zwiększonej produkcji IL-12, IL-15 lub IL-18, zdolnych do indukowania komórkowej odpowiedzi przeciwnowotworowej, oraz określenie ich udziału w aktywacji i polaryzacji odpowiedzi przeciwnowotworowej w chemioimmunoterapii mysiego raka jelita grubego MC38 i czerniaka B16.

Realizację celu podzielono na cztery główne zadania badawcze obejmujące dobór immunomodulującej dawki HES-MTX, charakterystykę fenotypową i funkcjonalną zmodyfikowanych komórek dendrytycznych oraz ocenę wieloskładnikowej terapii w modelach MC38 i B16. Zakres badań obejmował m.in. analizę wzrostu nowotworu, nacieku komórkowego, fenotypu restymulowanych splenocytów, produkcji cytokin oraz aktywności cytotoksycznej. Cel pracy jest jasno sformułowany, a poszczególne zadania tworzą logiczny ciąg badań.



Ocena cyklu publikacji

Pierwsza publikacja (I) ma charakter przeglądowy i dotyczy biologicznych właściwości IL-15 oraz możliwości jej wykorzystania w terapii przeciwnowotworowej. Omówiono w niej potencjał IL-15 w aktywacji komórek NK i limfocytów T, jak i ograniczenia związane m.in. z możliwością występowania działań niepożądanych. Publikacja stanowi dobre merytoryczne wprowadzenie do kolejnych prac badawczych.

W **publikacji II** oceniono wpływ nanokoniugatu metotreksatu HES-MTX na odpowiedź przeciwnowotworową w modelach MC38 i B16. Ciekawym wynikiem jest wykazanie odmiennej dynamiki immunomodulacji w obu modelach: w MC38 istotne zmiany obserwowano głównie w trzecim dniu, natomiast w B16 w dziesiątym dniu po podaniu HES-MTX.

W związku z tym prosiłabym o odpowiedź na pytanie:

Jak Doktorantka interpretuje różnice czasowe w odpowiedzi immunologicznej na HES-MTX pomiędzy modelami MC38 i B16? Czy wynikają one z odmiennej biologii komórek nowotworowych, różnic mikrośrodowiska guza czy dynamiki wzrostu obu nowotworów? A może są inne powody tego zróżnicowania?

Publikacja III dotyczy wieloskładnikowej terapii w modelu mysiego raka jelita grubego MC38. Wykazano w niej, że połączenie modyfikowanych komórek dendrytycznych, przeciwciał blokujących IL-10R oraz HES-MTX prowadziło do zahamowania wzrostu guza.

IV publikacja rozszerza opracowaną strategię na model mysiego czerniaka B16. Wykazano w niej, że optymalny układ terapeutyczny zależał od zastosowanego schematu. W przypadku immunoterapii najlepsze wyniki uzyskano dla kombinacji DC/IL-12/TA_g + DC/IL-18/TA_g, natomiast w chemioimmunoterapii korzystny efekt obserwowano dla szczepionki trójskładnikowej zawierającej komórki nadprodukujące IL-12, IL-15 i IL-18. Towarzyszył temu wzrost napływu komórek CD45+, zmniejszenie udziału komórek supresorowych Treg i TAM oraz nasilenie systemowej odpowiedzi przeciwnowotworowej.



Wyniki uzyskane w przedstawionych powyżej pracach wskazują, że skuteczność poszczególnych kombinacji terapeutycznych różni się w zależności od typu nowotworu, co stanowi ważną obserwację i sugeruje, że efektywność immunoterapii może być uwarunkowana specyfiką biologiczną danego guza.

Dlatego proszę Doktorantkę o odniesienie się do pytania:

Czy na podstawie uzyskanych wyników można wskazać uniwersalną kombinację IL-12, IL-15 i IL-18, czy raczej skład szczepionki opartej na modyfikowanych komórkach dendrytycznych powinien być dobierany indywidualnie do immunologicznej charakterystyki danego nowotworu?

Ocena zastosowanych metod i wyników

Zakres zastosowanych metod badawczych jest szeroki i odpowiednio dobrany do postawionych celów. Badania obejmują zarówno doświadczenia *in vitro*, jak i eksperymenty *in vivo*, charakterystykę fenotypową komórek, cytometrię przepływową, oznaczanie cytokin, analizę nacieku immunologicznego, ocenę cytotoksyczności oraz monitorowanie wzrostu guzów.

Bardzo pozytywnie oceniam wykorzystanie dwóch biologicznie odmiennych modeli nowotworowych, co pozwoliło zarówno ocenić skuteczność opracowanej strategii, jak również wykazać zależność efektu terapeutycznego od rodzaju nowotworu. Pewne ograniczenie stanowi liczebność niektórych grup eksperymentalnych (przykładowo 3–7 zwierząt w grupie). Nie podważa to wartości uzyskanych wyników, ale w związku z tym, prosiłabym Doktorantkę o odpowiedź na pytanie: w jaki sposób ustalano liczbę zwierząt w poszczególnych grupach?

Podsumowanie wyników i ich znaczenie

Za najważniejsze osiągnięcie przedstawionego cyklu uważam wykazanie, że zastosowanie modyfikowanych genetycznie BMDC może skutecznie współdziałać z innymi elementami terapii ukierunkowanymi na mikrośrodowisko nowotworowe. Doktorantka wykazała, że połączenie BMDC z HES-MTX i przeciwciałami anti-IL-10R prowadzi do zahamowania wzrostu guzów, zwiększenia infiltracji komórek efektorowych oraz nasilenia ogólnoustrojowej odpowiedzi przeciwnowotworowej, w tym zwiększonej produkcji IFN- γ . Wyniki wskazują ponadto, że skuteczność terapii wynika ze współdziałania jej poszczególnych składników.



Dużą wartością rozprawy jest również pokazanie, że efekty terapii różnią się pomiędzy modelem mysim MC38 i B16. Wynik ten ogranicza możliwość prostego przenoszenia jednej strategii terapeutycznej pomiędzy różnymi nowotworami. Uważam, że przedstawione wyniki mają dużą wartość poznawczą i stanowią podstawę do dalszych badań.

W związku z przedstawionymi wynikami chciałabym zadać Doktorantce kilka pytań:

1. Która z cytokin, które były wymienione w dysertacji, zdaniem Doktorantki, odgrywa najważniejszą rolę w uzyskanym efekcie przeciwnowotworowym i czy można jednoznacznie wskazać taką cytokinę na podstawie przeprowadzonych badań?
2. Który spośród analizowanych parametrów odpowiedzi immunologicznej Doktorantka uznałaby za najbardziej obiecujący biomarker skuteczności opracowanej terapii?
3. Jakie byłoby kolejne doświadczenie, gdyby dysponowała Pani nieograniczonym finansowaniem?
4. Czy podobną strategię można byłoby zastosować w leczeniu nowotworów takich jak na przykład rak trzustki?

Ocena dorobku naukowego Doktorantki

Na szczególne podkreślenie zasługuje dorobek naukowy Pani mgr inż. Katarzyny Węgierek-Ciury, który wykracza poza publikacje stanowiące podstawę rozprawy doktorskiej. Doktorantka jest współautorką 13 prac oryginalnych oraz jednej pracy przeglądowej, a sumaryczny Impact Factor prac oryginalnych wynosi 64,6, natomiast łączna punktacja MEiN – 1590 punktów.

Doktorantka odbyła również staże zagraniczne (m.in. w Instytucie Genetyki Molekularnej Czeskiej Akademii Nauk w Pradze), brała udział w licznych projektach badawczych (finansowanych m.in. przez Narodowe Centrum Nauki i Agencję Badań Medycznych) oraz aktywnie prezentowała wyniki swoich badań podczas krajowych i międzynarodowych konferencji naukowych.

Przedstawiony dorobek potwierdza stały rozwój naukowy Doktorantki oraz doświadczenie w prowadzeniu badań eksperymentalnych.



Podsumowanie

Po zapoznaniu się z dysertacją doktorską Pani **mgr inż. Katarzyny Węgierek-Ciury** uważam, że przedstawiony cykl publikacji stanowi spójne, wartościowe i oryginalne osiągnięcie naukowe. Doktorantka podjęła ważny problem badawczy dotyczący możliwości zwiększenia skuteczności przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej poprzez skojarzenie modyfikowanych genetycznie komórek dendrytycznych, immunostymulujących cytokin, blokady IL-10R oraz nanokoniugatu metotreksatu.

Na szczególne podkreślenie zasługuje kompleksowość przeprowadzonych badań, wykorzystanie dwóch modeli nowotworowych oraz analiza odpowiedzi immunologicznej. Wyniki badań zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach naukowych, a udział Doktorantki w ich powstaniu jest dobrze udokumentowany. Przedstawione przeze mnie uwagi i pytania mają charakter dyskusyjny i nie umniejszają wysokiej wartości naukowej rozprawy.

W świetle wszystkich powyższych argumentów stwierdzam, że rozprawa doktorska pt. **„Rola komórek dendrytycznych zmodyfikowanych do nadprodukcji IL-12, IL-15 lub IL-18 w inicjowaniu odpowiedzi przeciwnowotworowej w chemioimmunoterapii eksperymentalnych nowotworów u myszy”** autorstwa **mgr inż. Katarzyny Węgierek-Ciury** 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 stopnia doktora w dyscyplinie nauki medyczne.

Biorąc pod uwagę wysoką wartość naukową przedstawionych badań, ich nowatorski charakter, publikację wyników w czasopismach o uznanej pozycji międzynarodowej, a także ponadprzeciętny dorobek naukowy Doktorantki, uważam również za uzasadnione przedłożenie Wysokiej Radzie Naukowej Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda Polskiej Akademii Nauk we Wrocławiu **wniosku o wyróżnienie rozprawy doktorskiej Pani mgr inż. Katarzyny Węgierek-Ciury**.

Olsztyn, 12.08.2026 r.

Anna Cieślińska

Dr hab. Anna Cieślińska, prof. uczelni