



Warszawa, 28.07.2026

### Recenzja

**rozprawy doktorskiej mgr inż. Katarzyny Węgierek-Ciury p.t. „Rola komórek dendrytycznych zmodyfikowanych do nadprodukcji IL-12, IL-15 lub IL-18 w inicjowaniu odpowiedzi przeciwnowotworowej w chemioimmunoterapii eksperymentalnych nowotworów u myszy”**

**wykonanej w Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda Polskiej Akademii Nauk (PAN) pod kierunkiem promotora Pani dr hab. Elżbiety Pajtasz-Piaseckiej prof. PAN**

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska opiera się na trzech oryginalnych artykułach naukowych oraz jednej pracy przeglądowej. W skład rozprawy wchodzi następujące publikacje:

#### 1. Praca oryginalna

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 Oct 15;13(10):4623-4643.

#### 2. Praca oryginalna

**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 Jul 20;14:1212606. doi: 10.3389/fimmu.2023.1212606.

#### 3. Praca oryginalna

**Węgierek-Ciura K**, Szczygieł A, Rudawska A, Mierzejewska J, Rossowska J, Szermer-Olearnik B, Świtalska M, Goszczyński TM, 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 Mar 2;17:1773836. doi: 10.3389/fimmu.2026.1773836.

#### 4. Praca przeglądowa

**Węgierek K**, Pajtasz-Piasecka E.; *Perspektywy zastosowania interleukiny 15 w terapii przeciwnowotworowej*; Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej 73:850-864, 2019, doi: 10.5604/01.3001.0013.7194.

Publikacje oryginalne wchodzące w skład rozprawy zostały opublikowane w uznanych międzynarodowych recenzowanych czasopismach naukowych indeksowanych w bazie JCR: dwie prace w czasopiśmie *Frontiers in Immunology* oraz jedna w *American Journal of Cancer Research*. Wszystkie prace przeszły zatem procedurę szczegółowej recenzji przez międzynarodowych ekspertów, w zakresie zastosowanej metodyki i zaprezentowanych wyników. Sumaryczny Impact Factor wszystkich publikacji wchodzących w skład rozprawy wynosi 16,078, a sumaryczna liczba punktów MEiN wynosi 420 punktów, co świadczy o bardzo wysokiej wartości merytorycznej i poznawczej prezentowanych artykułów. Do rozprawy doktorskiej dołączono streszczenie w języku polskim i angielskim; krótkie wprowadzenie, uzasadniające wybór tematyki badawczej; opis głównych zadań badawczych oraz celu pracy, zwięzłe omówienie publikacji stanowiących spójny cykl, krótkie podsumowanie i wnioski.

Pani mgr inż. Katarzyna Węgierek-Ciura jest pierwszym autorem (oraz autorem korespondencyjnym) dwóch prac oryginalnych i pracy przeglądowej oraz drugim autorem jednej publikacji oryginalnej. Zakres udziału Doktorantki w realizacji i powstawaniu tych prac został potwierdzony stosownymi oświadczeniami wszystkich współautorów.

W pracy przeglądowej, która stanowi wstęp prezentowanej rozprawy doktorskiej i opisuje zastosowanie interleukiny 15 w terapii przeciwnowotworowej udział Doktorantki polegał na opracowaniu koncepcji oraz struktury pracy, przeszukaniu baz danych oraz analizie zgromadzonych informacji i piśmiennictwa, przygotowaniu tekstu manuskryptu, rycin i tabel oraz opracowaniu ostatecznej wersji manuskryptu.

W artykułach oryginalnych, których Doktorantka jest pierwszym autorem zakres udziału obejmował kluczowe elementy procesu badawczego takie jak: opracowanie koncepcji badań i struktury pracy oraz prezentacji danych, przeprowadzenie doświadczeń *in vitro* (w tym wykonanie wszystkich elementów procesu transdukcji wirusowej komórek dendrytycznych; izolacji i różnicowania komórek szpiku kostnego myszy; hodowli komórek dendrytycznych, wraz z określeniem ich fenotypu i właściwości po transdukcji; hodowli i przygotowania komórek nowotworowych do iniekcji u myszy; przeprowadzenie wszechstronnej analizy materiału biologicznego od myszy po terapii tj. wykonanie analizy nacieku komórek limfoidalnych i mieloidalnych w tkance nowotworowej metodą cytometrii przepływowej, oznaczenie zdolności restymulowanych komórek śledzionowych do uwalniania ziarnistości i produkcji cytokin oraz ocena aktywności cytotoksycznej restymulowanych splenocytów wobec komórek nowotworowych). Ponadto, także opracowanie otrzymanych wyników, uwzględniając analizę

statystyczną; przygotowanie pierwszej wersji tekstu manuskryptów oraz zawartych w nich rycin i tabel, a także edycja i opracowanie ich finalnych wersji; zgłoszenie prac do czasopism i przygotowanie odpowiedzi na recenzje. Analiza dokumentacji pozwala jednoznacznie stwierdzić, że wkład Doktorantki miał kluczowe znaczenie w powstaniu tych prac, a jej rola była dominująca.

W artykule oryginalnym, w którym Doktorantka jest drugim autorem jej wkład polegał na hodowli i przygotowaniu komórek nowotworowych do iniekcji u myszy, pomiarze wielkości guzów, pobraniu i zabezpieczeniu materiału od myszy, analizie populacji limfoidalnych i mieloidalnych w guzach i śledzionach metodą cytometrii przepływowej, oznaczeniu zdolności komórek śledzionowych do uwalniania ziarnistości (CD107a) oraz ich aktywności cytotoksycznej po ponownym kontakcie z komórkami nowotworowymi. Zadania te, jak wynika z oświadczeń o udziale w pracy, dzielone były w dużej mierze z dr Agnieszką Szczygieł.

Przedstawiony zbiór prac stanowiący cykl publikacji, tworzy spójną całość. Praca przeglądowa stanowi wprowadzenie i uzasadnienie dla tematyki podjętych badań, wskazując duży potencjał interleukiny 15 w stymulacji immunologicznej odpowiedzi przeciwnowotworowej, zwłaszcza w terapii skojarzonej z inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych czy transferem komórek NK. Jednocześnie podkreśla rolę IL-15 w biologii komórek dendrytycznych, i możliwości jej wykorzystania do modulacji ich interakcji z innymi komórkami układu odpornościowego. Praca potwierdza, że wybór tematu rozprawy mgr inż. Katarzyny Węgierek-Ciury jest w pełni uzasadniony i wpisuje się w nowatorskie badania dotyczące skojarzonej immunoterapii przeciwnowotworowej.

Pierwsza publikacja oryginalna opisuje doświadczenia, mające na celu określenie optymalnej dawki immunomodulującej chemioterapeutyku, jakim jest metotreksat w postaci nanokoniugatu (HES-MTX) i jego wpływ ma miejscową i ogólnoustrojową odpowiedź przeciwnowotworową. Przetawione wyniki stanowią jedynie przygotowanie do badań z wykorzystaniem terapii skojarzonej złożonej z nanokoniugatu metotreksatu, przeciwciał blokujących receptor dla IL-10 oraz modyfikowanych komórek dendrytycznych przedstawionych w kolejnych artykułach oryginalnych cyklu, a rola Doktorantki w tej pracy nie jest wiodąca. Niemniej jednak publikacja potwierdza rozległy warsztat badawczy Doktorantki i pozwala na zaplanowanie kolejnych doświadczeń.

Kolejne dwie publikacje oryginalne prezentują wyniki złożonych doświadczeń z wykorzystaniem właśnie skojarzonej chemioimmunoterapii przeciwnowotworowej oraz specyficznie roli komórek dendrytycznych zdolnych do nadprodukcji cytokin IL-12, IL-15 lub IL-18, odpowiednio w modelu mysiego raka jelita grubego MC38 (publikacja z 2023 r.) oraz w modelu mysiego czerniaka B16 (publikacja z 2026 r.)

W modelu mysiego raka jelita grubego MC38, wykazano najwyższą skuteczność przeciwnowotworową chemioimmunoterapii z zastosowaniem nanokoniugatu metotreksatu, przeciwciał blokujących receptor dla IL-10 oraz szczepionek komórkowych złożonych z mieszaniny komórek dendrytycznych poddanych transdukcji wirusowej z nadprodukcją różnych cytokin, przy czym użycie komórek dendrytycznych z nadprodukcją zarówno IL-12, IL-15 w kompleksie z receptorem, jak i IL-18 prowadziło do największego zahamowania wzrostu guzów. Ponadto, w tej strategii zaobserwowano zwiększony naciek komórek efektorowych w tkance nowotworowej, a badania restymulowanych splenocytów myszy po terapii wykazały zwiększoną produkcję cytokin prozapalnych takich jak IFN- $\gamma$  oraz wysoką aktywność cytotoksyczną wobec komórek nowotworowych MC38.

W modelu czerniaka B16 zastosowano analogiczną strategię terapeutyczną, a najlepszy efekt przeciwnowotworowy ponownie wykazano po zastosowaniu mieszaniny komórek dendrytycznych, produkujących wszystkie trzy cytokiny. Ponadto, w tej strategii wykazano zwiększoną infiltrację nowotworów przez komórki układu odpornościowego, ale zmniejszenie wśród nich odsetka działających immunosupresyjnie limfocytów T regulatorowych i makrofagów towarzyszących nowotworowi (TAM). Dodatkowo, po zastosowaniu skojarzonej terapii restymulowane mysie splenocyty wykazywały zwiększoną cytotoksyczność, określoną na podstawie markera degranulacji CD107a, oraz zwiększoną zdolność do produkcji IFN- $\gamma$ .

Obie prace potwierdzają, że zastosowanie szczepionek z komórek dendrytycznych pochodzenia szpikowego, zmodyfikowanych do nadprodukcji działających synergistycznie cytokin IL-12, IL-15 i IL-18 może znacząco zwiększyć skuteczność leczenia przeciwnowotworowego w protokołach skojarzonej chemioimmunoterapii. Niewątpliwym atutem prac są wieloaspektowe doświadczenia terapeutyczne obejmujące do jedenastu oraz dwunastu grup badawczych myszy, aby kompleksowo określić optymalną strategię skojarzoną. Ponadto, przeprowadzenie badań na różnych modelach nowotworowych dodatkowo zwiększa potencjał translacyjny opracowanej strategii terapeutycznej i wartość aplikacyjną rozprawy doktorskiej.

Reasumując, w odniesieniu do wymagań ustawowych stawianych rozprawom doktorskim, przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska mgr inż. Katarzyny Węgierek-Ciury ma formę przewidzianą przez ustawodawcę tj. zbioru opublikowanych i powiązanych tematycznie artykułów naukowych. Prace stanowiące spójny cykl publikacji przygotowane są bardzo rzetelnie, zawierają starannie opracowane ryciny i prezentują wyniki złożonych eksperymentów *in vitro* oraz *in vivo* na dwóch mysich modelach nowotworowych, z wykorzystaniem nowoczesnych technik i metod badawczych, a Doktorantka jest w większości autorem wiodącym odpowiedzialnym zarówno za realizację badań, jak i za przygotowanie manuskryptów. Stwierdzam zatem, że rozprawa doktorska prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną Doktorantki w dyscyplinie nauki medyczne oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia badań naukowych. Zaprezentowane wyniki stanowią oryginalne rozwiązanie problemu naukowego czyli opracowanie nowych i



skutecznych form skojarzonej terapii przeciwnowotworowej łączącej chemioterapeutyki, przeciwciała immunomodulujące oraz szczepionki z komórek dendrytycznych zmodyfikowanych do nadprodukcji IL-12, IL-15 lub IL-18. Przedstawione rezultaty otwierają również nowe perspektywy dla rozwoju translacyjnych strategii terapeutycznych w onkologii i immunoterapii nowotworów litych u ludzi.

Na podstawie przeprowadzonej analizy rozprawy doktorskiej mgr inż. Katarzyny Węgierek-Ciury stwierdzam, że **rozprawa doktorska 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, ze względu na bardzo wysoką wartość merytoryczną i poznawczą rozprawy doktorskiej **wnioskuję o wyróżnienie pracy.**

*Kinga Majchrzak - Kuligowska*

dr hab. Kinga Majchrzak – Kuligowska