



Universitätsklinikum Essen | HNO Klinik |
Hufelandstr. 55, 45147 Essen



Universitätsmedizin Essen

Prof. Dr. Jadwiga Jablonska-Koch (PhD)

Head *Translational Oncology*
Otorhinolaryngology Department
University Hospital Essen

German Cancer Consortium (DKTK)
Partner Site Düsseldorf/Essen

Phone: 0201-723-3190
Fax: 0201-723-6748
email: jadwiga.jablonska@uk-essen.de

Essen, 17 lipiec, 2023

Recenzja pracy doktorskiej mgr Aliny Drzyzgi zatytułowanej: „Wpływ aktywacji białka STING na polaryzację mikrosrodowiska nowotworowego oraz skuteczność terapii przeciwnowotworowej ”

Struktura i treść rozprawy doktorskiej:

W ciągu ostatnich lat rola komórek mieloidalnych podczas nowotworzenia i ich aktywacja przez środowisko guza stały się tematem licznych, wysokiej rangi publikacji. Podobnie, ścieżka sygnałowa cGas-STING stała się ważnym obiektem badań z zakresu immunoterapii nowotworów. Jednak rola tej ścieżki w procesie aktywacji i polaryzacji komórek mieloidalnych, oraz wpływ tak aktywowanych komórek mieloidalnych na terapię anty-nowotworową nie jest jeszcze w pełni zrozumiały.

Celem pracy była:

1. Ocena wpływu białka STING na mikrosrodowisko nowotworowe, szczególnie na aktywację komórek mieloidalnych,
2. Ocena efektu immunoterapii skojarzonej z zastosowaniem agonisty ścieżki STING i innych terapeutyków na wzrost guzów nowotworowych.

Przedłożona do recenzji praca ma typowy układ rozprawy doktorskiej. Liczy 169 stron, zilustrowana jest 50 rycinami oraz zawiera 19 tabel. Starannie opracowane i właściwie cytowane piśmiennictwo obejmuje 255 pozycji.

Prace rozpoczyna obszerny, przejrzysto napisany wstęp, który wprowadza w problematykę naukową, opisuje poszczególne elementy badań i używa aktualne odnośniki literaturowe.

Materiały i Metody są przejrzysto napisane i umożliwiają powtórzenie eksperymentów bez potrzeby sięgania do innych źródeł.

Wyniki podzielone są na dwie części, w części pierwszej zbadano wpływ agonisty STING na nowotworowe linie komarkowe, które nie wykazały statystycznie znaczącego wpływu na ich proliferację i przeżywalność. Następnie zbadano obecność samego białka STING w tych liniach komarkowych i produkcję cytokin po aktywacji ścieżki STING.

Następnie, używając mysiego modelu nowotworu sutka i czerniaka została zbadana aktywacja, fenotyp i mobilizacja neutrofili związanych z nowotworem (TAN), oraz morfologiczne zmiany w obrębie guza po podaniu agonisty STING.

W drugiej części pracy zbadano efekt przeciwnowotworowy monoterapii i terapii skojarzonej, używając agonisty STING, związku przeciwnaczyniowego CA4P i przeciwciał anty PD-1. Badano efekt tych terapii na wzrost i progres guzów sutka i czerniaka, oraz na aktywację komórek mieloidalnych, takich jak neutrofile i makrofagi. Wyniki sugerują, co jest również poparte aktualną literaturą, że w przypadku różnych nowotworów różne mechanizmy są odpowiedzialne za nowotworzenie, w rezultacie różne skojarzone terapie są skuteczne.

Wyniki zostały przedstawione w sposób bardzo dobrze przemyślany. Tabele i ryciny porządkują przedstawione dane i ułatwiają ich analizę.

Dyskusja obejmująca interpretację uzyskanych wyników w świetle dostępnej literatury prowadzona jest w sposób uporządkowany, świadczący o dużej wiedzy w badanym temacie.

Prace podsumowują Wnioski.

Wybor tematu, metodologia, zakres analizy, zalety:

Struktura recenzowanej rozprawy pani mgr Aliny Drzyzgi jest prawidłowa. Praca jest bardzo dobrze napisana, merytoryczna i nowatorska. Spójnie napisany wstęp wprowadza w problematykę naukową, opisuje poszczególne elementy badań i używa aktualne odnośniki literaturowe. Wyniki są trafnie interpretowane i dyskutowane bazując na aktualnych danych literaturowych. Problematyka semantyczna i różnicowanie pomiędzy mieloidalnymi

komórkami supresorowymi oraz neutrofilami została trafnie zaadresowana. W ww rozprawie widoczna jest doskonała wiedza teoretyczna i znajomość literatury z zakresu immunologii i onkologii.

Problematyka badawcza jest trafna i aktualna, praca ukazuje umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej i interpretacji wyników. Dyskusja wskazuje wysoką znajomość problematyki i znaczenia uzyskanych rezultatów dla nauki. Logiczne interpretowanie wyników eksperymentalnych w kontekście dostępnej literatury.

Metody i narzędzia badawcze są bardzo trafnie dobrane i idealnie pasujące do problematyki naukowej. Hipotezy są trafnie stawiane i oparte na uzyskanych wynikach.

Aspekty formalne i językowe

Praca pod względem formalnym przygotowana została poprawnie. Obecny Wykaz Skróto-
w, prawidłowo sformatowane odnośniki literaturowe, język klarowny i zrozumiały. Składnia i stylistyka są bardzo dobre. Bibliografia wykonana wzorowo. Jako dodatek dobrze napisana Nomenklatura i Wnioski.

Uwagi polemiczne i pytania nasuwające się przy lekturze rozprawy doktorskiej:

1. Z pracy wynika, że metody izolacji komórek z guza czerniaka i raka sutka były różne (dodatek kolagenazy do trawienia). Powód?
2. Czy neutrofile naprawdę były izolowane w gradiencie z warstwy komórek jednojądrowych? Czy to tylko przeoczenie? (różnice pomiędzy mononuclear/polynuclear cells)
3. Interesuje mnie powód sprawdzania ekspresji PD-1 na komórkach mieloidalnych

Konkluzja:

Praca jest wartościowa, ciekawa, na wysokim poziomie merytorycznym. Zdecydowanie zasługuje na publikację.

Recenzowana rozprawa doktorska w pełni spełnia wszystkie kryteria określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule naukowym w zakresie sztuki (t.j. Dz.U. 2017 poz. 1789, dalej jako: u.s.n.), mającego zastosowanie w sprawie w związku z art. 175 ust. 1 Przepisów wprowadzających ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z 3.7.2018 r. (Dz.U. 2018 r. poz. 1669).

W związku z tym wnoszę do Wysockiej Rady o dopuszczenie pani mgr Aliny Drzyzgi do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ponadto, ze względu na aktualność podjętego tematu naukowego, doskonale przemyślany i nowatorski warsztat badawczy, w przejrzysty sposób przedstawione opracowanie wyników badań i krytyczna dyskusja uzyskanych wyników w kontekście dostępnej literatury, wnioskuje o wyróżnienie przedłożonej do recenzji rozprawy doktorskiej.

Z poważaniem,



Universitätsmedizin Essen

Universitätsklinikum (AÖR)

Prof. Dr. rer. nat. Jadwiga Jablonska

AG Translationale Onkologie

Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

Hufelandstraße 55 · D-45147 Essen

Telefon: 0201 723-3190

Prof. dr. hab. Jadwiga Jablonska-Koch