



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 sierpień, 2025

Recenzja pracy doktorskiej Ines Papak (DVM) zatytułowanej: „Investigating Natural Killer Cell Cytotoxicity Against Non-Small Cell Lung Cancer Cell Subsets ”

Głównym celem poniższej pracy było zbadanie fenotypu oraz aktywności cytotoksycznej komórek NK w niedrobnokomórkowym raku płuca (NSCLC), ze szczególnym uwzględnieniem mikrośrodowiska guza (TME) oraz subpopulacji komórek o fenotypie przerzutowym. Ponadto, praca miała na celu zdefiniowanie w jaki sposób immunoterapie wykorzystujące komórki NK mogą być pomocne przy zwalczaniu komórek NSCLC, w szczególności subpopulacji odpowiedzialnych za tworzenie przerzutów.

Przedłożona do recenzji praca ma formę monografii z podziałem na Abbreviations, Summary in English/Polish, Aim of the Study, Introduction, Methods, Results, Summary of the Results, Discussion, Conclusion, References and List of Tables and Figures. Liczy 106 stron, zilustrowana jest 17 rycinami oraz zawiera 4 tabele. Starannie opracowane i właściwie cytowane piśmiennictwo obejmuje 149 pozycji.

Struktura i treść rozprawy doktorskiej:

Rozprawa doktorska ma bardzo czytelny i dobrze zaplanowany układ.

Cele pracy są jasno i czytelnie sformułowane:

1. Przeprowadzenie szczegółowej analizy zmian fenotypowych komórek NK w krwi obwodowej, w węzłach chłonnych oraz w mikrośrodowisku guza (TME) u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NSCLC), w celu określenia ich roli w patogenezie choroby.

2. Identyfikacja oraz izolacja zróżnicowanych populacji komórek w obrębie TME NSCLC, a następnie ocena ich wrażliwości na mechanizmy cytotoksyczne indukowane przez komórki NK.
3. Opracowanie i walidacja protokołu aktywacji zwiększającego zdolności cytotoksyczne komórek NK pochodzenia pacjenckiego wobec niezróżnicowanych komórek o fenotypie przerzutowym, izolowanych z TME NSCLC.

Prace rozpoczyna obszerny, przejrzysty napisany *Wstęp*, który wprowadza w problematykę naukową, opisuje poszczególne elementy badań i używa aktualne odnośniki literaturowe. Pani Papak szeroko omawia epidemiologię i klasyfikację histologiczną NSCLC, proces nowotworzenia, rolę komórek macierzystych nowotworów, a także znaczenie komórek NK w nadzorze immunologicznym. Przedstawiono również aktualny stan wiedzy o immunoterapii i potencjalnych strategiach poprawy skuteczności terapii NK.

Metody są przejrzysto napisane i umożliwiają powtórzenie eksperymentów bez potrzeby sięgania do innych źródeł. Doktorantka zastosowała nowoczesne i zróżnicowane techniki badawcze: izolację komórek immunologicznych i NK z materiału izolowanego od pacjentów, cytometrię przepływową, testy cytotoksyczności *in vitro*, model *in vivo* PDX oraz analizę proteomiczną LC-MS/MS.

Wyniki wykazują, że komórki NK pacjentów z NSCLC wykazują zmiany fenotypowe i funkcjonalne, w zależności od miejsca izolacji (guz, krew, węzły chłonne), a w TME obecne są niezróżnicowane komórki o wysokim potencjale nowotworzenia. Wyniki wskazują, że obniżona ekspresja HLA klasy I czyni te komórki szczególnie podatnymi na efekt cytotoksyczny NK. Autorka opracowała także protokół aktywacji NK z wykorzystaniem IL-21, który przywracał ich aktywność cytotoksyczną wobec komórek o fenotypie przerzutowym. Wyniki zostały przedstawione w sposób bardzo dobrze przemyślany. Tabele i ryciny porządkują przedstawione dane i ułatwiają ich analizę.

Dyskusja jest obszerna i wyczerpująca, obejmująca interpretację uzyskanych wyników w świetle dostępnej literatury. Przeprowadzona jest w sposób uporządkowany, świadczący o dużej wiedzy w badanym temacie. W dyskusji Doktorantka wnikliwie zestawiała własne wyniki z aktualnym stanem wiedzy, wskazując na kliniczne implikacje opracowanego podejścia. Podkreśliła znaczenie heterogenności TME oraz potrzebę dalszych badań nad poprawą skuteczności adoptywnej terapii komórkami NK.

Wybor tematu, metodologia, zakres analizy, zalety:

Struktura recenzowanej rozprawy pani Ines Papak jest prawidłowa. Praca jest bardzo dobrze napisana, merytoryczna i nowatorska. Problematyka badawcza jest bardzo dobrze zdefiniowana, o aktualnym znaczeniu klinicznym. Spójnie napisany wstęp wprowadza w problematykę naukową, opisuje poszczególne elementy badań i używa aktualne odnośniki literaturowe. Wyniki są starannie interpretowane i dyskutowane bazując na aktualnych danych literaturowych. W ww rozprawie widoczna jest doskonała wiedza teoretyczna i znajomość literatury z zakresu immunologii i onkologii.

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, prawidłowo sformatowane odnośniki literaturowe, język klarowny i zrozumiały. Składnia i stylistyka są bardzo dobre. Bibliografia wykonana wzorowo.

Uwagi polemiczne i pytania nasuwające się przy lekturze rozprawy doktorskiej:

- Wstęp mógłby być nieco bardziej syntetyczny.
- Wyniki *ex vivo* z użyciem materiału uzyskanego od pacjentów są interesujące, jednakże planując publikację warto byłoby potwierdzić proponowane mechanizmy regulacji nowotworzenia z zastosowaniem modeli mysich. Byłoby to szczególnie ważne w aspekcie terapii i roli komórek NK.
- W części dyskusyjnej warto byłoby mocniej zaakcentować ograniczenia translacyjne.
- Większość rycin będzie wymagała obróbki podczas przygotowania ich do publikacji
- W niektórych rycinach przydatne byłoby dodanie dodatkowych danych statystycznych.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska stanowi oryginalne i znaczące osiągnięcie naukowe, wnoszące nową wiedzę na temat biologii NSCLC i immunoterapii komórkowej.

Praca jest wartosciowa, ciekawa, na wysokim poziomie merytorycznym. Zdecydowanie zasluguje na publikacje.

Oryginalne osiągnięcie naukowe, zawarte w omawianej pracy doktorskiej stanowi ważny wkład do nauki. Niniejszym stwierdzam, że przedłożona rozprawa doktorska odpowiada warunkom określonym w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2018, poz. 1668). W związku z tym mam zaszczyt przedstawić Radzie Nauk Medycznych Gdanskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie pani Ines Papak 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, wnoszę o wyróżnienie niniejszej pracy doktorskiej przez Radę Nauk Medycznych Gdanskiego Uniwersytetu Medycznego

Z poważaniem,



Prof. dr. hab. Jadwiga Jablonska-Koch