

Dr hab. n. med. Irena Misiewicz-Krzemińska, prof. IHIT
Pracownia Nowotworów Plazmatycznokomórkowych
Zakład Hematologii Eksperymentalnej
Instytut Hematologii i Transfuzjologii
ul. Chocimska 5
00-791 Warszawa
imisiejczk@ihit.waw.pl

Warszawa, 12.01.2026

Recenzja rozprawy doktorskiej na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne

mgr Anny Pogorzelskiej

„Badanie roli sulforafanu w chemoprewencji i terapii skojarzonej trójnegatywnego raka piersi – potencjał niskich dawek i liposomowych nośników leków”

wykonanej pod kierunkiem promotor dr hab. Katarzyny Wiktorskiej i promotor pomocniczej dr Małgorzaty Milczarek w Narodowym Instytucie Leków w Warszawie.

Wprowadzenie i znaczenie tematu:

Rak piersi, będący najczęściej rozpoznawanym nowotworem złośliwym u kobiet na świecie, pozostaje mimo postępu medycyny jedną z głównych przyczyn zgonów onkologicznych, a jego podtyp trójnegatywny (TNBC) należy do najcięższych klinicznie postaci tej choroby. TNBC charakteryzuje się agresywnym przebiegiem, wysokim ryzykiem nawrotów, ograniczonymi możliwościami leczenia przyczynowego oraz krótkim przeżyciem całkowitym w chorobie zaawansowanej, co sprawia, że poszukiwanie nowych strategii terapeutycznych w tej grupie chorych ma szczególnie istotne znaczenie.

Przedłożona rozprawa doktorska podejmuje niezwykle aktualny i ważny problem badawczy, koncentrując się na roli sulforafanu (SFN) – naturalnego związku z grupy izotiocyanianów (ITC) o udokumentowanych właściwościach chemoprewencyjnych i przeciwnowotworowych – w prewencji i terapii TNBC, ze szczególnym uwzględnieniem jego zastosowania w terapii skojarzonej z doksorubicyną oraz w postaci innowacyjnych systemów nano-dostarczenia leku.

Doktorantka w przekonujący sposób uzasadnia kliniczną wagę podjętego tematu, wskazując z jednej strony na dramatycznie ograniczony arsenał skutecznych i bezpiecznych metod leczenia TNBC, z drugiej – na rosnące zainteresowanie pacjentów i lekarzy naturalnymi związkami bioaktywnymi oraz technologiami nanomedycyny jako sposobem zwiększenia skuteczności i bezpieczeństwa terapii przeciwnowotworowej.

Istotnym elementem wprowadzenia jest także omówienie roli nanonośników leków, zwłaszcza liposomalnych formułacji doksorubicyny, które dzięki wydłużonemu krążeniu oraz efektowi EPR (efekt zwiększonej przepuszczalności i retencji) zwiększają akumulację cytostatyków w guzie przy mniejszej toksyczności ogólnoustrojowej.

Rozprawa wpisuje się tym samym w nurt nanomedycyny onkologicznej, poszukującej ukierunkowanych systemów dostarczania leków w TNBC, co jest szczególnie ważne w przypadku

doksorubicyny (DOX), której wysoka skuteczność przeciwnowotworowa jest ograniczana przez kardiotoxycznosc zalezną od dawki.

Na szczególne wyróżnienie zasluguje analiza niskich dawek sulforafanu (SFN), odpowiadajacych realnej ekspozycji dietetycznej, oraz jego potencjalnego, dwukierunkowego wplywu na rozwój guza i efektywnosc chemioterapii. W obliczu powszechnego stosowania suplementow przez pacjentow onkologicznych, badanie to ma istotny wymiar praktyczny. Podejście łączące SFN z doksorubicyną w systemach liposomalnych wpisuje się w nurt nowoczesnych terapii skojarzonych i koresponduje z badaniami klinicznymi nad kardioprotekcyjną rolą SFN, dążąc do strategii jednocześnie skuteczniejszej w TNBC i bezpieczniejszej dla serca.

Autorka trafnie zidentyfikowala lukę w dotychczasowej wiedzy, wskazujac na niedostatek danych dotyczacych wplywu niskich dawek sulforafanu (SFN) na rozwój i terapie trójnegatywnego raka piersi (TNBC) oraz brak opracowanych systemow umozliwiajacych jego efektywne wspoldostarczanie z cytostatykami.

Głównym celem rozprawy bylo określenie roli niskich dawek SFN w chemoprewencji i terapii TNBC oraz opracowanie i zbadanie dzialania innowacyjnego nośnika pozwalajacego na łączne podanie SFN i doksorubicyny.

Realizację tak postawionego celu głównego Doktorantka zaplanowala w logicznym układzie trzech etapow badawczych, obejmujacych:

- Weryfikację stanu wiedzy na temat roli SFN i jego analogow w prewencji raka piersi (publikacja przegladowa).
- Opracowanie i charakterystyce fizykochemiczna innowacyjnych nośnikow liposomalnych zawierajacych SFN i DOX oraz ocene wplywu dodatku SFN na skuteczność i mechanizm dzialania takiej formuacji w modelu TNBC *in vitro* i *in vivo*.
- Zbadanie wplywu niskiego stężenia SFN na wzrost guza oraz proces przerzutowania w modelach *in vitro* i *in vivo* TNBC.

Tak sformulowane cele sa jasne, konkretne i tworzą spójną calosc, prowadzaca od analizy teoretycznej, przez projektowanie nowej postaci leku, aż po weryfikację jego dzialania biologicznego w złożonych modelach badawczych.

Przedlozona rozprawa doktorska ma postać **cyklu publikacji** obejmujacego jedna prace przegladowa i dwie prace eksperymentalne, co jest zgodne z obowiazujacymi standardami procedury nadawania stopnia doktora. Calkowita objętość rozprawy (bez załącznikow) wynosi 38 stron, z odwołaniem się do 65 pozycji literatury, co wskazuje na solidne umocowanie teoretyczne badan własnych.

Pracę przegladowa stanowi artykul autorow Kuran, D., Pogorzelska, A., & Wiktorska, K. (2020) pt. „*Breast Cancer Prevention – Is there a Future for Sulforaphane and Its Analogs?*” opublikowany w czasopiśmie *Nutrients* 2020;12(6):1559, stanowiacy syntetyczne omówienie roli sulforafanu w chemoprewencji i mozliwosciach terapeutycznych tego naturalnego izotiocyanianu w raku piersi.

Pracę eksperymentalna pierwsza stanowi artykul Pogorzelska, A., Mazur, M., Świtalska, M., Wietrzyk, J., Sigorski, D., Fronczyk, K., & Wiktorska, K. (2023) pt. „*Anticancer effect and safety of doxorubicin and nutraceutical sulforaphane liposomal formulation in triple-negative breast cancer (TNBC) animal model*”, opublikowany w *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2023;161:114490, prezentujacy opracowanie i charakterystyce innowacyjnych nośnikow

liposomalnych zawierających sulforafan i doksorubicynę oraz badania ich działania *in vitro* i *in vivo*.

Pracę eksperymentalną drugą stanowi artykuł Pogorzelska, A., Świtalska, M., Wietrzyk, J., Mazur, M., Milczarek, M., Medyńska, K., & Wiktorska, K. (2024) pt. „*Antitumor and antimetastatic effects of dietary sulforaphane in a triple-negative breast cancer models*”, opublikowany w *Scientific Reports* 2024;14(1):16016, podejmujący analizę wpływu niskich dawek sulforafanu na wzrost i przerzutowanie TNBC.

Rozprawa jest przygotowana zgodnie ze standardami przyjętymi dla takiego formatu pracy doktorskiej, zawierając: wykaz użytych skrótów, streszczenia (polskie i angielskie), wyczerpujące wprowadzenie, jasno sformułowany cel badań, szczegółowy opis wyników zorganizowany w trzech odrębnych rozdziałach odpowiadających poszczególnym publikacjom, syntetyczne wnioski, a także formalny wykaz udziału doktorantki w poszczególnych publikacjach. Dopełnieniem zawartych w Rozprawie informacji jest sekcja dotycząca opisu osiągnięć Doktorantki, obejmująca publikacje poza cyklem będące efektem udziału w projektach badawczych, projekty pozyskane ze źródeł zewnętrznych, udział w projektach badawczych, współautorstwo zgłoszeń patentowych, oraz udział w konferencjach krajowych i międzynarodowych. Załączniki zawierają pełne teksty trzech publikacji oraz dokumentację niezbędną do oceny wkładu własnego Doktorantki w postaci oświadczeń współautorów.

Ocena merytoryczna rozprawy została oparta na analizie pełnych tekstów publikacji wchodzących w skład cyklu, z uwzględnieniem autorskiego omówienia wyników zawartego w głównej części rozprawy.

Ocena części przeglądowej:

Pierwszym elementem cyklu publikacji jest praca przeglądowa pt. „*Breast Cancer Prevention – Is there a Future for Sulforaphane and Its Analogs?*” (Kuran, D., Pogorzelska, A., Wiktorska, K., *Nutrients* 2020; IF 5.719; 140 pkt. MNiSW), która stanowi teoretyczny fundament dla postawionych w rozprawie hipotez badawczych.

Doktorantka wraz ze współautorami dokonała kompleksowej analizy dostępnego piśmiennictwa dotyczącego potencjału SFN w chemoprewencji i terapii raka piersi. Praca wyczerpująco omawia mechanizmy działania SFN, uwzględniając jego wielokierunkową aktywność biologiczną: indukcję enzymów detoksykacyjnych, hamowanie proliferacji komórek, indukcję apoptozy i autofagii oraz eliminację nowotworowych komórek macierzystych. Na szczególną uwagę zasługuje rzetelne zestawienie danych *in vitro*, które dokumentuje selektywność działania SFN – wykazującą wyższą cytotoksyczność wobec komórek nowotworowych (w tym linii TNBC, takich jak MDA-MB-231 czy MDA-MB-468) w porównaniu do komórek prawidłowych (np. MCF-12A). Analiza ta, wskazująca na niezależność działania SFN od statusu receptorowego (ER, PR, HER2), stanowi silny argument za celowością badań nad tym związkiem właśnie w podtypie trójnegatywnym, dla którego opcje terapeutyczne są ograniczone.

Struktura artykułu jest przemyślana i logiczna. Autorka płynnie przechodzi od ogólnej koncepcji chemoprewencji (w tym trzeciorzędowej), przez szczegółową analizę molekularnych celów SFN, aż po omówienie ograniczeń farmakokinetycznych związku (krótki okres półtrwania, niska biodostępność). Warto podkreślić, że analiza literatury nie ma charakteru wyłącznie odtwórczego. Doktorantka krytycznie odnosi się do kwestii dawkowania SFN, przywołując koncepcję hormezy i wskazując na potencjalnie odmienne efekty biologiczne w zależności od stężenia (cytotoksyczność vs. indukcja starzenia/autofagii). To spostrzeżenie jest kluczowe dla konstrukcji

drugiej pracy eksperymentalnej, badającej wpływ niskich dawek SFN. Ponadto, omówienie potencjału terapii skojarzonych oraz wzmianka o toczących się badaniach klinicznych nad kardioprotekcyjnym działaniem SFN w połączeniu z doxorubicyną, stanowi doskonale zbudowany pomost merytoryczny do dalszych etapów rozprawy.

Zgodnie z deklaracją zawartą w rozprawie, udział Doktorantki w opracowaniu pracy przeglądowej obejmował: wykonanie przeglądu literatury dotyczącej charakterystyki i terapii TNBC, przeprowadzenie przeglądu literatury dotyczącej badań klinicznych mających zastosowanie do omawianego zagadnienia, wykonanie wybranych elementów graficznych (rycin i tabel) oraz czynny udział w tworzeniu i redagowaniu manuskryptu. Takie zakreszenie zaangażowania wskazuje na znaczący wkład Doktorantki – od zbierania i krytycznej analizy źródeł pierwotnych, przez ich interpretację, aż po samodzielną transformację wiedzy w formę gotową do publikacji. Udział w redagowaniu tekstu świadczy o samodzielnym posługiwaniu się językiem angielskim na poziomie wystarczającym do komunikacji naukowej, co stanowi istotny element oceny poziomu doktoranta.

Część przeglądowa jest opracowana na wysokim poziomie merytorycznym i redakcyjnym. Stanowi ona nie tylko dowód na biegłość Doktorantki w analizie literatury przedmiotu, ale przede wszystkim spójnie i przekonująco uzasadnia celowość podjętych badań własnych, definiując kluczowe luki w wiedzy. Publikacja w *Nutrients* (IF 5.719) potwierdza znaczenie pracy dla międzynarodowej społeczności zajmującej się profilaktyką i terapią raka piersi.

Ocena badań eksperymentalnych – Praca 1

Drugim elementem cyklu i zarazem kluczowym osiągnięciem rozprawy jest publikacja oryginalna pt. „Anticancer effect and safety of doxorubicin and nutraceutical sulforaphane liposomal formulation in triple-negative breast cancer (TNBC) animal model” (Pogorzelska, A. et al., *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2023; IF 6.9; 100 pkt. MNiSW). Praca ta stanowi realizację głównego celu technologicznego rozprawy, jakim było opracowanie i weryfikacja innowacyjnego nośnika leków umożliwiającego skojarzone podawanie doxorubicyny i sulforafanu.

W publikacji zaprezentowano proces wytworzenia i charakterystyki liposomów zawierających oba związki czynne (DOX+SFN)-lip., które wykazały korzystne parametry fizykochemiczne oraz stabilność w warunkach fizjologicznych. Kluczowym osiągnięciem badawczym było wykazanie synergistycznego działania obu składników *in vitro* wobec komórek TNBC (linii MDA-MB-231), przy jednoczesnym antagonistycznym (ochronnym) wpływie na komórki prawidłowe (MCF-10A). Doktorantka wyjaśniła mechanizm tego zjawiska, wskazując na zwiększoną akumulację DOX w jądrach komórkowych oraz indukcję translokacji czynnika Nrf2 w obecności SFN.

W modelu *in vivo* (mysi model 4T1) zastosowanie formułacji (DOX+SFN)-lip. skutkowało niemal dwukrotnym zahamowaniem wzrostu guza w porównaniu do klasycznej liposomalnej doxorubicyny. Analiza histopatologiczna potwierdziła, że mechanizm ten obejmuje zahamowanie mitozy i stabilne włączenie DOX do DNA guza. Niezwykle istotnym aspektem pracy jest kompleksowa ocena bezpieczeństwa terapii. Wykazano, że dodatek SFN nie tylko redukuje kardiotoxycywność (co postulowano wcześniej), ale po raz pierwszy opisano jego rolę w ograniczaniu hepatotoksycywności i nefrotoksycywności indukowanej przez DOX. Wyniki te mają fundamentalne znaczenie dla potencjalnej translacji klinicznej opracowanej metody.

Autorka uczciwie odnotowała problematyczne wyniki dotyczące procesu przerzutowania, **co świadczy o jej dojrzałości naukowej i umiejętności krytycznej analizy własnych danych.** Choć wątek ten wymaga dalszych analiz (co sama autorka przyznaje), stanowił on logiczny impuls

do zaprojektowania drugiej pracy eksperymentalnej, w której bezpośrednio badała rolę SFN w przerzutowaniu TNBC.

Udział doktorantki w powstaniu tej publikacji obejmował współudział w koncepcji badań, samodzielne wykonanie liposomów, wykonanie badań *in vitro*, udział w badaniach *in vivo*, analizę statystyczną i przygotowanie rycin. Badania finansowane były z grantu NCN PRELUDIUM 20 (2021/41/N/NZ7/02530), którego kierownikiem była Doktorantka.

Praca prezentuje nowatorskie podejście terapeutyczne, łączące skuteczność przeciwnowotworową z unikalnym profilem bezpieczeństwa narządowego. Opublikowanie wyników w renomowanym czasopiśmie (Biomedicine & Pharmacotherapy, IF 6.9; 100 pkt. MNiSW) potwierdza ich wysoką wartość merytoryczną i innowacyjność.

Ocena badań eksperymentalnych – Praca 2

Trzecim, zamykającym cykl elementem rozprawy jest publikacja pt. „Antitumor and antimetastatic effects of dietary sulforaphane in a triple-negative breast cancer models” (Pogorzelska, A. et al., Scientific Reports 2024; IF 3.8; 140 pkt. MNiSW). Praca ta w sposób bezpośredni adresuje pytania badawcze, które zrodziły się w trakcie analizy wyników poprzednich etapów, koncentrując się na wyjaśnieniu roli niskich, dietetycznych dawek SFN w patogenezie TNBC.

Doktorantka zastosowała zaawansowany model badawczy, porównując efekty działania niskich stężeń SFN w klasycznej hodowli *in vitro* (2D) oraz w modelu sferoidów (3D), lepiej odzwierciedlającym oporność lekową i interakcje komórkowe w guzie. Kluczowym i nieoczywistym wynikiem badań *in vitro* była obserwacja, że niskie stężenia SFN mogą stymulować proliferację w modelu 2D, podczas gdy efekt ten zanika w modelu 3D, który jednocześnie wykazuje wyższą oporność na działanie cytotoksyczne związku. To odkrycie podkreśla krytyczne znaczenie doboru odpowiedniego modelu badawczego w analizie związków o działaniu hormetycznym.

Najważniejsze wyniki przyniosły jednak badania *in vivo*. Wykazano, że niska dawka SFN (0,026 mg/kg, odpowiadająca stężeniu w osoczu po spożyciu warzyw kapustnych), podawana raz w tygodniu, istotnie hamuje wzrost guza (TGI 31%) oraz – co szczególnie ważne w kontekście wątpliwości z poprzedniego etapu – zmniejsza liczbę przerzutów do płuc. Doktorantka zaproponowała przekonujący mechanizm tego działania, wykraczający poza bezpośredni wpływ cytotoksyczny. Wskazała na modulację mikrośrodowiska guza (TME), w tym specyficzną mobilizację neutrofilów do guza pierwotnego (zwiększenie infiltracji granulocytów prowadzące do stresu oksydacyjnego w guzie) przy jednoczesnym spadku ich liczby we krwi obwodowej, co ogranicza proces rozsiewu nowotworowego. Potwierdzeniem tego mechanizmu były także wyniki testów migracji, gdzie komórki pochodzące ze sferoidów (o fenotypie bardziej mezenchymalnym) wykazywały obniżoną zdolność migracji pod wpływem SFN.

Wkład mgr Anny Pogorzelskiej w powstaniu tej publikacji obejmował udział w planowaniu koncepcji, samodzielne wykonanie badań *in vitro* (w tym trudnych technicznie modeli sferoidalnych 3D), udział w eksperymentach *in vivo* oraz kompleksową analizę danych, w tym przygotowanie rycin i statystykę. Doktorantka aktywnie uczestniczyła w redagowaniu manuskryptu oraz pozyskała finansowanie na część badań, co po raz kolejny potwierdza jej wysoką aktywność naukową.

Praca ta wnosi istotny wkład w zrozumienie złożonego działania fitochemioterapeutyków. Wyjaśnia pozorny paradoks (stymulacja *in vitro* 2D vs. hamowanie *in vivo*), dowodząc, że efekt przeciwnowotworowy niskich dawek SFN zależy od interakcji z mikrośrodowiskiem guza i układem odpornościowym. Wyniki te mają bezpośrednie przełożenie na zalecenia dietetyczne dla pacjentów onkologicznych, sugerując bezpieczeństwo i korzyści z umiarkowanej ekspozycji na SFN. Publikacja w Scientific Reports potwierdza solidność warsztatu metodologicznego i wagę uzyskanych wyników.

Analiza głównych wniosków rozprawy

Autorka przeprowadziła wyczerpującą analizę podjętych badań i sformułowała szereg istotnych wniosków, które zasługują na szczegółowe omówienie w kontekście oceny rozprawy.

Po pierwsze, wykazano, że **SFN wykazuje potencjalną użyteczność w prewencji trzeciorzędowej TNBC oraz jako adjuwant w terapii skojarzonej z cytostatykami**. Jest to szczególnie ważne ze względu na ograniczone opcje hormonalne w podtypie trójnegatywnym (tamoxifen i raloxifen są wskazane przede wszystkim w TNBC ER+). Wynik ten ma bezpośrednie przełożenie na praktykę kliniczną – otwiera pole do badań klinicznych nad bezpieczeństwem suplementacji SFN u pacjentek onkologicznych.

Po drugie, opracowanie **stabilnego nośnika dla SFN i DOX z wykazaniem synergistycznego działania obu związków** stanowi ważne osiągnięcie technologiczne. Fakt, że formuła wykazuje aktywność protekcyjną wobec komórek prawidłowych (antagonistyczne działanie) przy synergistycznym działaniu wobec TNBC, czyni ją szczególnie obiecującą. To adresuje jeden z największych problemów chemioterapii – selektywność działania.

Po trzecie, mechanistyczne wyjaśnienie synergii – **kierowanie DOX do jądra komórkowego oraz hamowanie mitozy przez SFN** – dostarcza solidnego naukowego uzasadnienia dla dalszych badań klinicznych. Umiejętność identyfikacji konkretnych szlaków molekularnych świadczy o dojrzałości badawczej Doktorantki.

Niezwykle istotny jest czwarty wniosek dotyczący **redukcji hepatotoksyczności i nefrotoksyczności DOX przez SFN**, co znacznie poszerza profil bezpieczeństwa proponowanej potencjalnej terapii. Dotychczasowa wiedza skupiała się na kardioprotekcji SFN; odkrycie ochrony wątroby i nerek otwiera nowe perspektywy dla pacjentów z już istniejącymi schorzeniami narządowymi, lub wręcz w zapobieganiu ich uszkodzeń spowodowanych terapią.

Piąty wniosek – że **niskie stężenia SFN hamują wzrost guza i zmniejszają liczbę przerzutów** – jest bezpośrednim rozwiązaniem problemu zaobserwowanego w drugiej pracy eksperymentalnej. Autorka nie tylko potwierdziła przeciwnowotworowe działanie niskich dawek, ale także wyjaśniła paradoks ich działania na przerzuty (które w pierwszej pracy wydawały się wzrastać).

Szósty wniosek o roli **modulacji mikrośrodowiska guza, funkcji układu odpornościowego i EMT** pokazuje, że Doktorantka wychodzi poza wąski redukcjonizm "bezpośredniego zabijania komórek" i rozumie nowotwór jako złożony ekosystem biologiczny. Mobilizacja neutrofilów i regulacja procesów zapalnych stanowią nowoczesne podejście do onkologii.

Podsumowując, wnioski są jasne, konkretne, oparte na danych eksperymentalnych i mające bezpośrednie znaczenie dla praktyki klinicznej i dalszych badań translacyjnych. Otwierają one nowe kierunki badań, zarówno na etapie przedklinicznym (optymalizacja formulacji, testowanie w innych modelach TNBC), jak i klinicznym (np. badania fazy I nad bezpieczeństwem i II fazy nad skutecznością).

Pomimo wysokiej wartości merytorycznej rozprawy, warto zasygnalizować kilka pytań naukowych, które naturalnie wynikają z podjętych badań i mogą stanowić kierunek dla przyszłych prac.

Badania eksperymentalne Doktorantki prowadzone były przede wszystkim na linii komórkowej MDA-MB-231 (oraz w modelach zwierzęcych 4T1), która reprezentuje podtyp bazalny (BL1/BL2) TNBC. Doktorantka słusznie podkreśla we wprowadzeniu do rozprawy, że współczesna klasyfikacja molekularna TNBC rozróżnia sześć odrębnych podtypów: bazalne (BL1 i BL2), mezenchymalne (M), mezenchymalne macierzyste (MSL), immunomodulacyjne (IM) oraz luminalne z receptorem androgenowym (LAR). Naturalne pytanie, które wynika z tego faktu, dotyczy **czy obserwowane efekty synergii SFN z DOX oraz mechanizmy działania SFN na wzrost guza i przerzutowanie będą podobnie wyrażone w pozostałych podtypach TNBC?**

Poszczególne podtypy TNBC różnią się istotnie profilem ekspresji genów, aktywnością szlaków sygnałowych (np. poziom aktywacji Wnt, p53, odpowiedzią na uszkodzenia DNA) oraz odpowiedzią immunologiczną mikrośrodowiska. Na przykład podtypy immunomodulacyjne (IM) charakteryzują się wyższą infiltracją komórek odpornościowych, podczas gdy podtypy mezenchymalne (M) wykazują zwiększoną aktywację EMT i szlaków związanych z migracją. Efekt mobilizacji neutrofilów i modulacji TME obserwowany przez Doktorantkę w linii MDA-MB-231 może mieć inną skalę w podtypach IM (już bogato opakowanych w komórki immunologiczne) lub LAR (o innym profilu hormonalnym).

Stąd wynikają pytania: **czy można założyć, że efekt mobilizacji neutrofilów przez SFN będzie równie efektywny w podtypach immunomodulacyjnych, których mikrośrodowisko już zawiera znaczną populację leukocytów? A czy w podtypach LAR, opartych na innych szlakach sygnałowych, zależność efektu SFN od regulacji Nrf2 będzie równie istotna?** Prośba o komentarz i wskazanie kierunku dalszych badań.

Jeśli efekt SFN/DOX okaże się istotnie różny między podtypami TNBC, może to wymagać stratyfikacji pacjentek na podstawie klasyfikacji molekularnej przed włączeniem do badań klinicznych, znacznie komplikując projektowanie schematów leczenia. **Czy doktorantka mogłaby już teraz zasugerować, dla których podtypów TNBC jej podejście będzie najbardziej obiecujące, a dla których mogą być potrzebne modyfikacje?**

Należy podkreślić, że przedstawiony dorobek naukowy będący podstawą rozprawy doktorskiej w przeważającym stopniu stanowi efekt samodzielnej pracy badawczej Doktorantki. W pierwszej publikacji (Kuran et al. 2020) Autorka pełniła rolę drugiego autora, jednak jej wkład obejmował wykonanie istotnych fragmentów pracy (przegląd literatury TNBC i badań klinicznych, przygotowanie części rycin i tabel, redagowanie). Natomiast w dwóch pracach eksperymentalnych (2023, 2024) Doktorantka jest autorem wiodącym, pełniącym główną rolę na każdym etapie badań. Dodatkowym dowodem na wysoką samodzielność jest fakt kierowania przez nią grantem badawczym (NCN PRELUDIUM 20), w ramach którego realizowano istotną część eksperymentów.

Analiza poszczególnych prac wskazuje na wysoki poziom warsztatu naukowego mgr Anny Pogorzelskiej, obejmujący szerokie spektrum kompetencji: od biegłej analizy piśmiennictwa, przez zaawansowane techniki biologii molekularnej i technologii postaci leku (wytwarzanie liposomów, hodowle 3D), po planowanie i realizację badań *in vivo*. Prezentacja wyników, jakość materiału ilustracyjnego oraz umiejętność dyskusji uzyskanych danych potwierdzają dojrzałość naukową Doktorantki i jej przygotowanie do samodzielnej pracy badawczej.

Mgr Anna Pogorzelska wykazała znaczną aktywność naukowo-badawczą wykraczającą poza ramy rozprawy doktorskiej. Oprócz trzech publikacji stanowiących cykl rozprawy (łączny Impact Factor 16,419; 380 pkt. MNiSW), Doktorantka opublikowała trzy dodatkowe artykuły w renomowanych czasopismach będące rezultatem udziału w innych projektach badawczych (IF 4,927–4,6; łącznie 420 pkt. MNiSW), co świadczy o jej zdolności do pracowania w zespołach interdyscyplinarnych.

Znaczące osiągnięcie stanowi kierowanie grantem badawczym NCN PRELUDIUM 20 (2021/41/N/NZ7/02530), co jest dowodem wysoko ocenianej samodzielności badawczej na etapie doktoratu. Doktorantka aktywnie uczestniczyła w pięciu projektach badawczych finansowanych z różnych źródeł (NCN OPUS, Inkubator Innowacyjności, projekty międzyuczelniane), wykazując szeroki zakres kompetencji badawczych.

W zakresie transferu wiedzy i ochrony własności intelektualnej Doktorantka współautorką trzech zgłoszeń patentowych dotyczących formułacji farmaceutycznych sulforafanu i doksorubicyny oraz inhibitorów czynników transkrypcyjnych. Znaczną aktywność wykazała także w komunikacji naukowej, uczestnicząc w 16 konferencjach naukowych (krajowych i międzynarodowych), w tym konferencjach prestiżowych (FEBS Congress) z prezentacjami ustnymi i posterowymi.

Podsumowując powyższe stwierdzam, iż rozprawa doktorska mgr. Anny Pogorzelskiej spełnia warunki stawiane rozprawom doktorskim określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018r. poz. 1668 z późn. zm.), w związku z powyższym zwracam się do Rady Naukowej Narodowego Instytutu Leków w Warszawie o dopuszczenie Pani mgr Anny Pogorzelskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z uwagi na wysoką wartość poznawczą otrzymanych wyników oraz wyjątkową staranność w opracowaniu i przedstawieniu tak dużego materiału badawczego wnoszę o wyróżnienie przedstawionej pracy doktorskiej.