



WOJSKOWY INSTYTUT HIGIENY I EPIDEMIOLOGII
im. gen. Karola Kaczkowskiego
01-163 Warszawa, ul. Kozielska 4
tel. 261 853 101, fax 261 853 133
e-mail: kancelaria.jawna@wihe.pl



Warszawa, 01 lipca 2023 r.

dr hab. n. med. inż. Beata Pająk, EMBA, prof. WIHE
Samodzielna Pracownia Genetyki i Biologii Molekularnej
Wojskowy Instytut Higieny i Epidemiologii
im. gen. K. Kaczkowskiego
ul. Kozielska 4
01-163 Warszawa

Ocena Rozprawy Doktorskiej
mgr inż. Macieja Białaska
pt.: „Mechanizm przekazywania ferrytyny z makrofagów do komórek
nowotworowych”,
wykonana zgodnie z uchwałą Rady Dyscypliny Nauki Biologiczne SGGW w Warszawie
z dnia 25 maja 2023 r.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska mgr inż. Macieja Białaska została napisana w języku angielskim i przedstawiona do recenzji w postaci wydruku na 136 stronach. Układ dysertacji jest tradycyjny i zawiera wszystkie wymagane rozdziały w tym jednobrzmiące streszczenia w języku polskim i angielskim, spis treści, wykaz stosowanych skrótów, wstęp, cel badań, materiał i metody, wyniki, dyskusję, wnioski, wykaz piśmiennictwa oraz wykaz rycin. Rozprawa zawiera 6 tabel, 58 rycin oraz 236 pozycje piśmiennictwa, z czego znakomita większość pochodzi z ostatnich 10 lat. Badania prowadzone przez Doktoranta były finansowane w ramach projektu badawczego ERC Starting Grant, fundowanego przez Unię Europejską, którego kierownikiem jest prof. dr hab. Magdalena Król, będąca promotorem w niniejszym przewodzie doktorskim.

Tematyka rozprawy doktorskiej dotyczy najbardziej aktualnych zagadnień rozwoju nowych terapii onkologicznych w zakresie immunoterapii. Prowadzone przez Zespół Prof. dr hab. Magdaleny Król badania w zakresie zastosowania właściwości migracji i lokalizacji w obrębie guza makrofagów oraz wykorzystania ich jako Konia Trojańskiego do dostarczania czynników cytotoksycznych do komórek nowotworowych, są jednymi z najbardziej uznanych w świecie nauki w tym zakresie. Badania prowadzone przez Doktoranta są istotnym fragmentem tych prac badawczych i dostarczają ważnych informacji, które wspierają rozwój wspomnianej strategii terapeutycznej. Immunoterapia chorób onkologicznych z zastosowaniem

terapii komórkowych o ograniczonych efektach niepożądanych dla pacjenta, stanowi przyszłość medycyny. Dlatego problem badawczy w zakresie zastosowania makrofagów jako dostarczyciela leków cytotoksycznych upakowanych w ferrytynie, która jest przekazywana do komórek nowotworowych, jest wysoce innowacyjny, oryginalny i ma duży potencjał aplikacyjny.

Wstęp pracy jest zwięzłym ale bardzo treściwym opracowaniem, które w sposób logiczny uszczegóławia zagadnienia. Doktorant opisuje krótko potrzebę medyczną jaką stanowią nowotwory, następnie rolę makrofagów w procesie onkogenezy, rozwijane immunoterapie (w tym terapie komórkowe CAR-T i komórek NK) a następnie przedstawia genezę powstania terapii opartych o makrofagi (izolowanych od pacjentów oraz otrzymywanych wspólnie w wyniku indukcji różnicowania komórek pluripotentnych (iPSCs). Następnie Doktorant opisuje właściwości ferrytyny, jako białka które może posłużyć do transportowania leków a ostatnia część Wstępu dotyczy możliwych mechanizmów kontaktu międzykomórkowego, który może zapewnić przekazanie międzykomórkowe białek, organelli lub innych czynników. Opisane treści obrazują wysokiej jakości Ryciny, które ułatwiają śledzenie toku opisywanych zjawisk. Tak przedstawiony Wstęp prowadzi czytelnika do sformułowanej hipotezy badawczej, która dotyczy wyjaśnienia molekularnych mechanizmów przekazywania przez makrofagi ferrytyny (z załadowanym lekiem lub bez leku) do komórek nowotworowych.

Aby zweryfikować hipotezę badawczą Doktorant sformułował szczegółowe cele badawcze, które obejmowały przygotowanie makrofagów zarówno na drodze różnicowania izolowanych z krwi monocytów jak i różnicowania komórek pluripotentnych; charakterystykę procesu pobierania ferrytyny przez makrofagi; charakterystykę procesu przekazywania ferrytyny pomiędzy makrofagami a komórkami nowotworowymi w układzie in vitro oraz w ko-kulturach a wreszcie weryfikację właściwości przeciwnowotworowych makrofagów zawierających ferrytynę z lekiem (doxorubicyną) w modelu in vitro.

Do realizacji celów badawczych Doktorant wykorzystał wszechstronny zakres metod badawczych, opartych na analizach biochemicznych, biologii molekularnej oraz obrazowania,

Wyniki analizowano statystycznie. Poszczególne procedury eksperymentalne i potrzebne do nich materiały oraz odczynniki zostały opisane w sposób wyczerpujący i nie budzą zastrzeżeń. Na uwagę zasługuje szeroki panel linii komórkowych, będących modelem badawczym Doktoranta, które stanowiły komórki różnych typów nowotworów

Tak dobrany model badawczy pozwala na wykazanie czy obserwowane zjawiska pobierania ferrytyny z makrofagów są zależne od rodzaju nowotworu czy też rozwijana strategia może być uniwersalnym narzędziem terapii przeciwnowotworowej.

Rozdział Wyniki przedstawia w logiczny, usystematyzowany sposób zebrane obserwacje, które ilustrują liczne wykresy i zdjęcia. Jakość zawartych Rycin jest wysoka i nie budzi zastrzeżeń.

Czy Doktorant może zaproponować możliwe wyjaśnienie tego zróżnicowania zdolności pobierania ferrytyny?

Bardzo istotne wyniki dotyczyły potwierdzenia cytotoksycznych właściwości ferrytyny co jest koronnym dowodem, iż strategii Konia Trojańskiego ma potencjał aplikacyjny. Wyzwaniem w badaniach Doktoranta była identyfikacja mechanizmu odpowiedzialnego za regulację przeżywalności ferrytyny do komórek nowotworowych. Doktorant analizował wszystkie znane ścieżki i wykazał, iż transfer ferrytyny wymaga bezpośredniego kontaktu makrofagów z komórkami nowotworowymi

W świetle tych obserwacji poprosiłabym Doktoranta o komentarz jakie możliwe drogi podania makrofagów z ferrytyną i cytostatykiem mogłyby być zatem rozpatrywane w kontekście aplikacji u pacjentów z nowotworem? Czy możliwa jest także stymulacja tworzenia połączeń międzykomórkowych makrofag/komórka nowotworowa i transferu ferrytyny, poza oddziaływaniami samoistnymi, która mogłaby poprawić efektywność transferu leków i działania cytotoksycznego?

Dyskusja jest mocną stroną przedstawionej do oceny rozprawy doktorskiej. Doktorant w bardzo zręczny sposób konfrontuje swoje obserwacje z wynikami innych autorów. Wskazuje także, na elementy które wymagają dalszej analizy i pozostają niejednoznaczne. Liczba cytowań bieżącej literatury wskazuje na biegłość Doktoranta w opisywanej tematyce badawczej oraz gruntowne zrozumienie złożoności opisywanych zjawisk.

Rozprawę zamykają Wnioski z przeprowadzonych badań, które adresują każdy z zadanych celów pracy. W oparciu o zebrane obserwacje Doktorant sformułował także proponowany molekularny mechanizm regulacji transferu ferrytyny, który zwizualizował na rycinie. To bardzo trafne podsumowanie.

Podsumowując, należy stwierdzić, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska stanowi oryginalne opracowanie istotnego problemu badawczego jakim jest perspektywa rozwoju immunoterapii komórkowej jako narzędzia dostarczania leków przeciwnowotworowych w obręb guza. Praca napisana jest wzorcowo i nie zawiera poważnych usterek, które powinny zostać zaadresowane. Nowatorstwo opisywanych zjawisk i bardzo

atrakcyjna perspektywa ich aplikacyjnego rozwoju wzbudza raczej chęć dalszego dociekania i dyskusji nad tym fascynującym zagadnieniem. Biorąc pod uwagę zaawansowany warsztat badawczy, złożoność modelu badawczego, oraz wagę analizowanych zagadnień należy podkreślić bardzo wysoki poziom merytoryczny rozprawy.

Dlatego stwierdzam, iż recenzowana rozprawa doktorska mgr inż. Macieja Białaska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1668 z późn. zm.) i wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauki Biologiczne Szkoły Głównej Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie o dopuszczenie mgr inż. Macieja Białaska do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, ze względu na wysoką wartość merytoryczną rozprawy doktorskiej oraz innowacyjność tematyki badawczej wnioskuję o jej wyróżnienie.


KIEROWNIK
SAMODZIELNEJ PRACOWNI GENETYKI
I BIOLOGII MOLEKULARNEJ
Wojskowego Instytutu Higieny i Epidemiologii
dr hab. inż. Beata PAJĄK
prof. VIHE

wzrost i wys-
sawodzielne Pracownia Genetyki
i Biologii Molekularnej i
Współny Instytut Kierowy i Epidemiologii
ul. Konarska 4
01-163 Warszawa

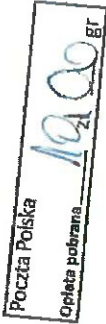


Sekretariat
 Instytutu Biologii SGGW
 ul. Nowoursynowska 159
 02-776 Warszawa

(00)359007734204094917



(00)359007734204094917



2022



RPW/15477/2023.N
Data: 2023-06-07

