

Gdańsk, 20 listopada 2023

**Ocena rozprawy doktorskiej mgr inż. Macieja Białaska pt. „Mechanizm przekazywania ferrytyny z makrofagów do komórek nowotworowych”
(Mechanism of ferritin transfer from macrophages to cancer cells)**

Nowotwory złośliwe stanowią drugą po chorobach układu sercowo-naczyniowego przyczynę zgonów w Polsce i Unii Europejskiej. Rocznie w naszym kraju zachorowuje na nie około 170 000 osób, liczba zgonów wynosi około 100 000, a wskaźnik 5-letniego przeżycia około 45%. Liczba nowych zachorowań na nowotwory będzie w najbliższych latach wzrastać, co jest związane z szeregiem czynników takich jak wydłużenie czasu życia, starzenie się populacji oraz wpływ czynników środowiskowych. Postęp w zakresie leczenia nowotworów złośliwych jest możliwy dzięki dokładnemu poznaniu mechanizmów biologicznych karcynogenezy oraz mechanizmów działania nowych leków nowotworowych. Poszukiwane są nowe chemioterapeutyki, leki ukierunkowane molekularnie oraz metody immunoterapii. Makrofagi, ze względu na swoją zdolność do infiltrowania guzów nowotworowych oraz podwójną rolę w kształtowaniu odpowiedzi immunologicznej stanowią potencjalne nowe narzędzie do stworzenia nowych terapii przeciwnowotworowych. Z kolei naturalnie występujące białko ferrytyna, poprzez wysoką zdolność do pobierania przez makrofagi, może stać się nowym nośnikiem dla leków przeciwnowotworowych. Z tego powodu wybór tematu pracy doktorskiej mgr inż. Macieja Białaska uważam za wysoce uzasadniony, nowatorski i istotny z klinicznego punktu widzenia.

Układ rozprawy jest typowy dla tego typu opracowań. Cała praca została napisana w języku angielskim. Wstęp obrazuje duże odczytanie Doktoranta i Jego dobre przygotowanie do podjęcia zagadnień poruszanych w dalszych częściach pracy.

Poszczególne opisywane zagadnienia powiązane są w logiczny sposób, co umożliwia czytelnikowi przejrzyste zrozumienie podejmowanego tematu.

W skład rozprawy wchodzi opis wyników pracy (strony 13-115) poprzedzony streszczeniem w wersji polskiej i angielskiej, spisem treści oraz wykazem skrótów.

W pracy wykorzystano linie komórkowe makrofagów mysich [REDACTED] oraz ludzkich [REDACTED]

[REDACTED] W badaniu wychwytu i transferu ferrytyny do różnych typów nowotworowych linii komórkowych wykorzystano ferrytynę znakowaną fluorescencyjnie oraz zastosowano cytometrię przepływową i mikroskopię konfokalną w celu wizualizacji dystrybucji ferrytyny w makrofagach i komórkach nowotworowych. W celu zidentyfikowania szlaków oraz genów zaangażowanych w transfer ferrytyny wykorzystano inhibitory i metodę wyciszenia genów [REDACTED]. Ponadto w celu zwizualizowania interakcji komórka-komórka w czasie transferu ferrytyny z makrofagów do komórek nowotworowych wykorzystano mikroskopię holotomograficzną oraz cytometrię przepływową połączoną z obrazowaniem mikroskopowym.

W rozprawie wykazano, iż transfer ferrytyny z makrofagów do komórek nowotworowych zachodzi poprzez bezpośrednią interakcję pomiędzy komórkami.

[REDACTED] Po pobraniu ferrytyna była przekazywana do komórek nowotworowych w ko-hodowli *in vitro* we wszystkich badanych modelach makrofagów oraz we wszystkich badanych typach nowotworów,

[REDACTED] Zaobserwowano znacznie większą wydajność transferu ferrytyny niż innych badanych

białek. Może to wskazywać na potencjał terapeutyczny tego mechanizmu, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Doktorant wykazał się biegłą znajomością szeregu nowoczesnych technik badawczych, w tym cytofluorometrii przepływowej, mikroskopii konfokalnej, hodowli komórkowej z zastosowaniem testów wrażliwości komórkowej MTT, techniki *Western blot* oraz metod transfekcji komórkowej. Tak szerokie zaplecze badawcze, dobrze dobrane do celów pracy, stawiają Doktoranta w doskonałej pozycji do dalszego rozwoju naukowego. Wyniki rozprawy są istotne zarówno z punktu widzenia poznawczego jak i praktycznego dla nowych terapii w oparciu o koniugaty leków przeciwnowotworowych i ferrytyny.

Przedstawiona rozprawa została starannie przygotowana pod względem szaty graficznej, rycin i tabel. Piśmiennictwo obejmuje 237 aktualnych i dobrze dobranych pozycje o zasadniczym znaczeniu dla treści rozprawy. Praca zawiera łącznie 12 tabel i 58 czytelnych rycin, których legendy zostały prawidłowo i czytelnie napisane. W listach tabel i rycin są 2 usterki w numeracji (2 razy pojawia się rycina nr 2 a brak jest ryciny nr 1, natomiast na liście tabel są obecne numery od 7 do 12, podczas gdy powinny być od 1 do 12). Przedstawione na stronie 114 i 115 wnioski zostały sformułowane prawidłowo, choć stosunkowo mało precyzyjnie i nie w pełni oddają cele pracy (strona 35).

Podsumowując recenzję stwierdzam, że rozprawa doktorska „Mechanizm przekazywania ferrytyny z makrofagów do komórek nowotworowych” (Mechanism of ferritin transfer from macrophages to cancer cells) stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego i stanowi istotny wkład w zakresie wiedzy na temat opracowywania nowych terapii przeciwnowotworowych. Ma dużą wartość poznawczą i praktyczną. Wyczerpuje to wymagania Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i

nauce z dnia 20-07-2018 r. (Dz.U. z 2023 r. poz. 742). Wnioskuje zatem o dopuszczenie mgr inż. Macieja Białaska do kolejnych etapów postępowania o nadanie stopnia naukowego doktora. Jednocześnie, mając na uwadze wysoką wartość poznawczą pracy oraz jej potencjalne praktyczne zastosowanie, wnioskuje do Rady Dyscypliny Nauki Biologiczne Szkoły Głównej Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie o jej wyróżnienie.



Prof. dr hab. med. Rafał Dziadziuszko

KLINIKA ONKOLOGII I RADIOTERAPII
UNIWERSYTECKIE CENTRUM KLINICZNE
80-214 Gdańsk, ul. Mariana Smoluchowskiego 17
tel. +48 58 584 45 10, +48 58 584 44 20
REGON 000288640, NIP 957 07 30 409

POUCZONY
PROPORTY

2022



R

02965338



SZKOŁA GŁÓWNA GOSPODARSTWA
WIEJSKIEGO W WARSZAWIE
INSTYTUT BIOLOGI
UL. NOWOURSZYŃSKA 159
02-776 WARSZAWA

