



UNIwersytet
Warszawski

Wydział Biologii
Instytut Biologii Funkcjonalnej i Ekologii
Zakład Immunologii
prof. dr hab. Grażyna Korczak-Kowalska



Warszawa, 28.12.2023r.

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Mieszka Krzysztofa Lachoty,
zatytułowanej:**

**Badanie profilu migracji komórek NK i poszukiwanie metody poprawiającej ich
infiltrację w terapii nowotworów litych**

Praca doktorska Pana Mieszka Lachoty została wykonana w Zakładzie Immunologii Klinicznej oraz w Laboratorium Terapii Komórkowych i Genetycznych, Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Promotorem pracy jest dr hab. n. med. Radosław Zagożdżon.

Tematyka dysertacji dotyczy biologii komórek NK, zaliczanych do pierwszej linii obrony organizmu przed nowotworami i ich potencjalnego zastosowania w eksperymentalnych terapiach przeciwnowotworowych. Wzrost zachorowań na nowotwory powoduje poszukiwanie nowych skuteczniejszych strategii terapeutycznych, opartych na wzmacnianiu własnych mechanizmów obronnych organizmu. Większość poszukiwań zmierza w kierunku adoptywnego transferu i modyfikacji komórek układu odpornościowego bezpośrednio zaangażowanych w odpowiedź przeciwnowotworową, szczególnie limfocytów T.

Ważne jest dokładne poznanie środowiska nowotworów, szczególnie guzów litych, oraz ich wpływu na biologię i przemieszczanie do guza komórek odpornościowych uczestniczących w odpowiedzi na komórki nowotworowe. Istotnym kierunkiem jest wykorzystanie potencjału komórek NK, w tym wpływ środowiska nowotworów na proces przemieszczania tych komórek do guza, gdzie obecne są w tak niewielkim odsetku. Tematyką tą zajmował się w swojej pracy doktorskiej lekarz Mieszko Lachota. Badania

prorowadzone przez Doktoranta należy uznać za naukowe zadanie poznawcze z potencjałem aplikacyjnym.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska to opracowanie naukowe, zawierające cykl prac, obejmujących dwie prace przeglądowe i pracę eksperymentalną autorstwa lek. Mieszka Lachoty. Zgodnie z ustawą, rozprawa doktorska może mieć formę spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych lub przyjętych do druku w czasopismach naukowych. Rozprawa doktorska lek. Mieszka Lachoty spełnia ten warunek. Monografia zawiera streszczenie pracy w języku polskim i angielskim, Wstęp zawierający krótkie omówienie tematyki badań, Założenia i cel pracy, publikacje stanowiące pracę doktorską, Podsumowanie i wnioski oraz oświadczenia współautorów publikacji.

Załączone artykuły stanowią spójny tematycznie zbiór prac dotyczących komórek NK oraz możliwości rozwoju nowej generacji terapii przeciwnowotworowej z udziałem tej populacji komórek i zastosowaniem inżynierii genetycznej. Dokładna charakterystyka wzorców migracji komórek NK oraz poprawa zdolności migracji tych komórek do guzów litych była celem badań prowadzonych przez Doktoranta.

Dwie pierwsze publikacje to prace przeglądowe, będące znakomitą wprowadzeniem do przeprowadzenia badań. W pierwszej Doktorant przedstawił rolę komórek NK w odpowiedzi na nowotwory, ze szczególnym uwzględnieniem mięsaka. Omówił również mechanizmy unikania przez mięsaka odpowiedzi immunologicznej, z uwzględnieniem aktywności komórek NK, co przyczynia się do rozwoju choroby oraz strategię zwiększania aktywności tych komórek. W drugiej publikacji przeanalizował wpływ mechanizmów unikania odpowiedzi immunologicznej przez różne guzy lite na funkcje efektorowe komórek NK. Publikacje te stanowią bardzo dobre opracowanie przeglądowe tematu, jak również bazę do sformułowania celu badań eksperymentalnych. Zawierają bardzo bogatą bibliografię dotyczącą roli komórek NK w odpowiedzi immunologicznej na nowotwory oraz możliwości rozwoju terapii eksperymentalnych chorób nowotworowych.

Analiza dotychczasowej wiedzy dotyczącej komórek NK i ich roli w odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko guzom litym oraz obecność niewielkiej liczby dojrzałych komórek NK w guzach litych, skłoniła Doktoranta do postawienia celu badawczego, którym była ocena sposobów poprawy zdolności migracji komórek NK w obszarze mikrośrodowiska guzów litych.

Wyniki badań eksperymentalnych Doktorant zawarł w trzeciej z zamieszczonych prac, opublikowanej w „eBioMedicine”. Prowadzone badania Doktorant podzielił na kilka etapów. Ważnym odkryciem lekarza Mieszka Lachoty było wykazanie wpływu dojrzewania komórek NK na ich profil migracji. Repertuar receptorów chemokinowych komórek NK zmieniał się w skoordynowany sposób podczas procesu dojrzewania, wzrastała ekspresja receptorów CXCR1, CXCR2 i CX3CR1. Ekspresja receptorów chemokinowych była ściśle związana ze zdolnością do migracji poszczególnych podtypów komórek NK. Doktorant zaobserwował, że w miarę dojrzewania komórek NK zwiększa się różnorodność wzorców ekspresji receptorów chemokinowych.

Wykazał również, że jednoczesna aktywacja receptorów CXCR1/2 i CX3CR1 prowadziła do synergistycznie zwiększonej migracji komórek NK, co jest niezwykle ważną obserwacją.

W świetle przeprowadzonych przez Doktoranta badań, analiza danych sekwencjonowania RNA nowotworów litych z baz danych TCGA i TARGET wydaje się szczególnie interesująca. Wykazała 9 dominujących profili ekspresji chemokin, różniących się w zależności od typu guza. Żaden z nich nie miał ligandów dla więcej niż jednego receptora chemokinowego na dojrzałych komórkach NK. Doktorant wnioskuje, że rzadkość naturalnie występujących par chemokin-receptorów może tłumaczyć ograniczanie infiltracji komórek NK przez środowiska guzów litych i reprezentuje potencjał dla inżynierii nowej generacji terapii przeciwnowotworowych. Jest to ciekawa obserwacja, czy Doktorant mógłby rozwinąć tę myśl i wskazać ewentualne kierunki dalszych badań w tym zakresie.

Pojawia się też pytanie, czy ekspresja molekuł adhezyjnych również ulega zmianom i czy może wpływać na obserwowany proces?

Biorąc pod uwagę rezultaty opisane w publikacji, dane uzupełniające, recenzent stwierdza, że uzyskane wyniki należy uznać za ważne dla rozwoju badań w tym zakresie.

Podsumowując, oceniam rozprawę doktorską lekarza Mieszka Lachoty bardzo pozytywnie. Rozprawa stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, wskazuje na dużą wiedzę Doktoranta w zakresie prowadzonych badań oraz znajomość i opanowanie nowoczesnych technik laboratoryjnych, w tym cytometrię masową, wieloparametrową cytometrię przepływową, sekwencjonowanie RNA na poziomie pojedynczych komórek czy stosowane w pracy testy funkcjonalne.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668).

Przedstawiam więc, Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lekarza Mieszka Krzysztofa Lachoty do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ze względu na uzyskane wyniki, ich znaczenie poznawcze, a także na profesjonalny sposób ich opisu na tle aktualnego stanu wiedzy oraz znaczący dorobek naukowy lekarza Mieszka Lachoty, stawiam także wniosek o wyróżnienie niniejszej rozprawy. Doktorant wykazał się umiejętnością samodzielnego planowania i wykonywania pracy naukowej oraz publikowania uzyskanych rezultatów w uznanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym.



prof. dr hab. Grażyna Korczak-Kowalska