



UNIwersytet Medyczny
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi
i Transplantacji Szpiku
50-367 Wrocław, ul. Pasteura 4
tel. (71) 784-25-76 fax (71) 327-09-63

Wrocław, 14.04.2022

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Tomasza Grzywy "Zbadanie roli komórek erytroidalnych wykazujących ekspresję cząsteczki CD71 (CECs) w regulacji odpowiedzi układu odpornościowego".

Komórki erytroidalne z ekspresją CD71 (CEC) są prekursorami erytropoezy wykazującymi właściwości immunomodulujące. Ich produkcja jest indukowana przez niedokrwistość. Komórki CEC mogą wpływać na funkcje komórek układu odpornościowego poprzez produkcję reaktywnych form tlenu (RFT) i innych mediatorów np. arginazy-2, TGF- β , galektyny oraz poprzez bezpośrednie interakcje międzykomórkowe. Zjawisko to zachodzi w różnych stanach fizjologicznych i patologicznych, w tym także w przebiegu nowotworów. Właściwości immunomodulujące / immunosupresyjne komórek CEC nie są jednoznacznie zdefiniowane i prawdopodobnie zależą od określonej sytuacji klinicznej. Ich wpływ na regulację układu odpornościowego opisano u noworodków, ciężarnych, w zakażeniach i chorobach nowotworowych. Wykazano zależność między ekspansją immunosupresyjnych komórek CEC a zmniejszoną proliferacją EBV specyficznych limfocytów T CD8+ u chorych z zaawansowanym nowotworem z towarzyszącą anemią. Mechanizmy regulujące wpływ

komórek CEC na funkcje układu odpornościowego nadal pozostają przedmiotem wielu badań. Wszystko to sprawia, że temat podjęty przez Doktoranta jest ważny i niezwykle aktualny.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska stanowi cykl trzech prac (dwóch poglądowych i jednej oryginalnej) opublikowanych w renomowanych czasopismach:

1. „The role of CD71+ erythroid cells in the regulation of the immune response. Pharmacology & Therapeutics 2021,
2. „Tumor Immune Evasion Induced by Dysregulation of Erythroid Progenitor Cells Development.” Cancers 2021,
3. „Potent but transient immunosuppression of T-cells is a general feature of CD71+ erythroid cells. Communications Biology 2021.

Łączny impact factor prac stanowiących cykl wynosi 25. We wszystkich pracach Doktorant jest pierwszym autorem.

Praca jest zredagowana bardzo starannie. Oprócz publikacji będących przedmiotem dysertacji doktorskiej zawiera wstęp, założenia i cel oraz podsumowanie wyników, a także streszczenie i piśmiennictwo. Do pracy załączone są oświadczenia współautorów o wkładzie w powstanie publikacji.

We wstępie Autor syntetycznie przedstawia proces erytropoezy, opisuje subpopulacje komórek CEC oraz ich udział w regulacji odpowiedzi immunologicznej. Doktorant skupia się nad rolą arginazy oraz reaktywnych form tlenu w modelowaniu funkcji limfocytów T. Rozdział ten świadczy o bardzo dobrym przygotowaniu merytorycznym i jest dobrym wprowadzeniem do przeprowadzonych badań.

Cele pracy zostały sformułowane w sposób jasny i przejrzysty, właściwie charakteryzując hipotezę badawczą. Założeniami pracy jest określenie roli komórek CEC w regulacji odpowiedzi immunologicznej oraz wyjaśnienie czy immunoregulatorowe

właściwości tych komórek są ich cechą wspólną, niezależną od czynników indukujących ich proliferację.

W pierwszej publikacji Doktorant szczegółowo omówił rolę komórek CEC w regulacji odpowiedzi immunologicznej. Przedstawił mechanizmy erytropoezy z uwzględnieniem komórek CEC, a następnie przeanalizował wpływ tych komórek na rozwój tolerancji matczyno- płodowej oraz na rozwój układu odpornościowego noworodków. Kolejne rozdziały tej pracy są poświęcone udziałowi komórek CEC w modyfikowaniu reakcji układu odpornościowego w stanach patologicznych takich jak niedokrwistość, nowotwory, zakażenia, choroby zapalne. Autor przeanalizował także możliwości interwencji terapeutycznych wobec komórek CEC.

Kolejna praca pogładowa jest poświęcona roli erytroidalnych komórek progenitorowych w mechanizmie ucieczki immunologicznej w przebiegu nowotworów. Omówiono w niej wpływ nowotworu na erytropoezę i ekspansję komórek CEC oraz przeanalizowano możliwe interakcje między komórkami nowotworowymi a komórkami uczestniczącymi w erytropoezie. Autor przedstawił także możliwości regulowania ekspansji komórek CEC i tym samym zahamowania rozwoju choroby nowotworowej poprzez stymulację układu odpornościowego.

Powyższe publikacje pogładowe stanowią bardzo dobre przygotowanie do pracy oryginalnej, której przedmiotem była kompleksowa analiza interakcji komórek CEC z układem odpornościowym. Głównym celem pracy była weryfikacja na modelu zwierzęcym wpływu ostrej niedokrwistości i ekspansji komórek CEC na odpowiedź humoralną i komórkową. Autorzy wykazali brak wpływu niedokrwistości na wytwarzanie przeciwciał, udowodnili natomiast istotne upośledzenie proliferacji limfocytów OT-I. W kolejnym etapie Doktorant potwierdził, że to komórki CEC indukowane przez niedokrwistość mają hamujący wpływ na limfocyty T oraz, że dzieje się to poprzez głównie przez ARG2 oraz nasilenie wytwarzania reaktywnych form tlenu. Udowodnił, kluczowe znaczenie ARG2 dla

immunoregulatorowej funkcji komórek CEC. Następnie w modelu in vitro wykazał, że podobne mechanizmy regulatorowe funkcjonują u ludzi. Doktorant wykazał ponadto, że potencjał immunosupresyjny komórek CEC zmniejsza się w trakcie ich dojrzewania.

W tej doskonale zaplanowanej i konsekwentnie zrealizowanej pracy Doktorant precyzyjnie opisał jeden ze słabiej rozpoznanych mechanizmów regulacji odpowiedzi układu odpornościowego zależnej od limfocytów T związany z prekursorowymi komórkami erytroidalnymi. Niedokrwistość w przebiegu nowotworów jest znanym, niekorzystnym czynnikiem rokowniczym. Badania lek. med. Tomasza Grzywy stanowią, przynajmniej częściowe, wyjaśnienie tego zjawiska. Przedstawione wyniki mogą mieć w przyszłości istotne implikacje kliniczne umożliwiając modyfikację ekspansji prekursorowych komórek erytroidalnych, a w konsekwencji regulację funkcji układu odpornościowego w stanach zapalnych, infekcjach czy chorobach nowotworowych.

W realizacji pracy Doktorant wykazał się dojrzałością naukową, umiejętnością korzystania z piśmiennictwa, planowania badań, ich realizacji z doбором odpowiednich metod badawczych oraz krytycznej analizy poczynionych obserwacji. Publikacje będące przedmiotem niniejszej rozprawy, które ukazały się w renomowanych czasopismach, stanowią duży wkład w pogłębienie wiedzy o mechanizmach erytropoezy oraz interakcjach pomiędzy CEC a limfocytami T.

Podsumowując, przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. med. Tomasz Grzywy "Zbadanie roli komórek erytroidalnych wykazujących ekspresję cząsteczki CD71 (CECs) w regulacji odpowiedzi układu odpornościowego", stanowi samodzielne, oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, wskazuje na dużą teoretyczną wiedzę Doktoranta oraz umiejętność prowadzenia pracy naukowej. Tym samym praca ta spełnia metodologiczne i merytoryczne wymogi stawiane rozprawom doktorskim określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o

stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn.zm.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn.zm.). Wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego w Warszawie o dopuszczenie lek. med. Tomasz Grzywy do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ponadto, z uwagi na jej nowatorski charakter, wnoszę o wyróżnienie rozprawy.

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Wróbel