



UNIwersYTET
MEDYCZNY
W ŁODZI

**KLINIKA CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH,
REHABILITACJI I MEDYCYNY FIZYKALNEJ
UNIwersYTET MEDYCZNY W ŁODZI**

**Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 2
Plac Hallera 1, 90-647 Łódź; Tel./Fax +48 42 639 30 80**

dr hab. n. med. Marcin Barylski, prof. UM w Łodzi, FESC, FPCS

Klinika Chorób Wewnętrznych, Rehabilitacji
i Medycyny Fizykalnej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
90-647 Łódź, Pl. J. Hallera 1
tel./fax 42 639 30 80

Łódź, 17 lipca 2025 roku

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

mgr. inż. stud. med. Mateusza Pociągła

Rozprawa doktorska mgr. inż. stud. med. Mateusza Pociągła p.t. „***Badanie potencjału terapeutycznego i wpływu radiobiologicznego niskich dawek promieniowania jonizującego w modelach klinicznych i przedklinicznych***” zrealizowana została pod kierunkiem promotora prof. dr. hab. n. med. dr. h. c. Krzysztofa J. Filipiaka oraz promotora pomocniczego dr. n. med. Michała Lisa. Przedstawiona rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu obejmuje spójny tematycznie zbiór czterech publikacji naukowych opublikowanych w latach 2021-2024.

Tematyka dysertacji lokuje się na styku radiobiologii, onkologii, immunologii oraz kardiologii, koncentrując się na zjawisku oddziaływania małych dawek promieniowania jonizującego (LDIR) na organizmy żywe oraz ich potencjalnym wykorzystaniu w celach terapeutycznych. Jest to zagadnienie o niezwykle dużym znaczeniu naukowym i praktycznym, wpisujące się w szerszą debatę nad możliwością występowania zjawiska hormezy radiacyjnej (korzystnych efektów

niskich dawek promieniowania), szczególnie w terapii nowotworów, przy jednoczesnej minimalizacji działań niepożądanych.

Doktorant w dysertacji przedstawił wyniki swoich badań, które zostały opublikowane w czterech czasopismach, z czego - co należy podkreślić - w trzech wysoko impaktowanych. Łączny Impact Factor prac w dysertacji wynosi 14,7, a łączna punktacja ministerialna - 420 pkt:

1. *Time to rejuvenate ultra-low dose whole-body radiotherapy of cancer.* Janiak MK, Pocięgiel M, Welsh JS. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2021; 160: 103286.

IF = 5,5, Punktacja MEiN 100 pkt

2. *Effects of a Unique Combination of the Whole-Body Low Dose Radiotherapy with Inactivation of Two Immune Checkpoints and/or a Heat Shock Protein on the Transplantable Lung Cancer in Mice.* Nowosielska EM, Cheda A, Pocięgiel M, Cheda L, Szymański P, Wiedlocha A. *International Journal of Molecular Sciences* 2021; 22(12): 6309. **IF = 6,2, Punktacja MEiN 140 pkt**

3. *Meta-Analysis of the Impact of Low-Dose Ionizing Radiation on Mortality and Progression of Heart Disease in the General Patient Population: Insights from Hormesis Theory in Cardiology.* Pocięgiel M, Opyd P, Zawodny T, Lis M, Filipiak KJ. *Journal of Clinical Medicine* 2024; 13(22): 6909. **IF = 3,0, Punktacja MEiN 140 pkt**

4. *Possible positive impact of low-doses of ionizing radiation (LDIR) in the occupational exposure of health care workers.* Pocięgiel M, Opyd P, Langowska A, Lis M. *Folia Cardiologica* 2024; 19: 283-292. **Punktacja MEiN 40 pkt**

Przedstawiona do recenzji rozprawa ma układ typowy, obejmuje 173 strony maszynopisu, na które składają się kolejno: wprowadzenie teoretyczne, cele pracy, metodologia, streszczenia czterech opublikowanych prac wraz z omówieniem wyników, dyskusja i wnioski. Całość uzupełnia obszerny wykaz nowoczesnej, dobrze dobranej i pozwalającej na dojrzałą dyskusję wyników literatury (165 pozycji bibliograficznych, w tym najnowsze publikacje z lat 2018-2024), streszczenia w języku polskim i angielskim, wykaz skrótów oraz oświadczenia współautorów. Struktura dysertacji jest zatem typowa dla przewodów doktorskich opartych o cykl

publikacji i świadczy o logicznym układzie treści - od ogólnych podstaw teoretycznych, poprzez szczegółowe rezultaty badań własnych, aż po ich syntetyczną ocenę na tle aktualnego stanu wiedzy.

Wprowadzenie przedstawia LDIR jako istotny czynnik środowiskowy i medyczny, szczególnie w kontekście diagnostyki obrazowej i radioterapii, gdzie ekspozycja pacjentów i personelu medycznego stale rośnie. Wskazuje, że LDIR stanowi znaczną część rocznej ekspozycji populacyjnej, a jej skutki - zwłaszcza przy przewlekłej ekspozycji - pozostają nie do końca poznane. Omawia również kontrowersje wokół teorii hormezy radiacyjnej, według której niskie dawki promieniowania mogą mieć działanie ochronne lub terapeutyczne. Zwraca uwagę na niejednoznaczne dane dotyczące wpływu LDIR na układ sercowo-naczyniowy oraz odpornościowy, a także potencjał LDIR jako uzupełnienia terapii nowotworowej - szczególnie w leczeniu chłoniaków i przerzutów - m.in. poprzez wpływ immunomodulujący i stymulację odpowiedzi przeciwnowotworowej (efekt abskopalny).

Pierwszy z artykułów w dysertacji ma charakter obszernej pracy przeglądowej, której celem było przeanalizowanie wyników historycznych badań klinicznych nad zastosowaniem całkowitego napromieniania ciała (TBI) bardzo niskimi dawkami promieniowania u chorych na nowotwory oraz ocena zasadności ponownego wprowadzenia tej metody do współczesnej onkologii. Autorzy dokonali przeglądu ponad 40 badań klinicznych z lat 30. XX w. - 90. XX w., w których stosowano frakcjonowane TBI małymi dawkami jako formę leczenia uogólnionych chorób nowotworowych (głównie nowotworów układu krwiotwórczego, ale także zaawansowanych guzów litych). Analiza tych danych wykazała, że ultraniskodawkowe napromienianie całego ciała może prowadzić do zaskakująco dobrych wyników terapeutycznych - w wielu cytowanych próbach klinicznych odsetki remisji i przeżyć długoterminowych pacjentów poddanych takiemu leczeniu były porównywalne, a niekiedy nawet lepsze od rezultatów standardowej chemioterapii czy konwencjonalnej radioterapii, przy minimalnej toksyczności i braku poważnych działań niepożądanych. Szczególnie w przypadku chłoniaków i innych nowotworów układu limfatycznego TBI w małych dawkach okazywało się skuteczne i dobrze tolerowane. Autorzy publikacji wysuwają hipotezę, że głównym mechanizmem

odpowiadającym za te korzystne efekty jest stymulacja układu immunologicznego. Frakcjonowane napromienianie całego organizmu w dawkach nie wywołujących ostrych uszkodzeń komórek ani supresji szpiku może pobudzać odpowiedź odpornościową przeciwnowotworową, m.in. poprzez nasilenie aktywności limfocytów cytotoksycznych i komórek NK, wzrost produkcji cytokin proimmunologicznych oraz indukcję mechanizmów adaptacyjnych naprawy DNA. Równocześnie niskie dawki nie generują typowych efektów ubocznych wysokodawkowej radioterapii, takich jak zapalenie popromienne, immunosupresja czy ryzyko wtórnych nowotworów. W świetle tych danych autorzy postulują, że warto „odkurzyć” ideę ultra-nisko dawkowej radioterapii całego ciała i podjąć na nowo badania kliniczne nad jej zastosowaniem we współczesnej onkologii. Publikacja jasno stwierdza, iż reaktualizacja TBI w małych dawkach może stanowić cenne uzupełnienie lub alternatywę dla obecnych metod leczenia systemowego nowotworów - szczególnie w dobie rozwoju immunoterapii, z którą to metoda ta potencjalnie synergizuje (poprzez przygotowanie układu odpornościowego do skuteczniejszej eliminacji komórek nowotworowych).

Należy podkreślić, że omawiana publikacja cechuje się bardzo wysoką jakością przeglądu literatury. Autorzy nie ograniczyli się do prostego streszczenia wyników dawnych prac, lecz dokonali krytycznej ich oceny pod kątem wiarygodności (selekcjonując tzw. „wiarygodne” próby kliniczne z odpowiednią liczebnością i metodologią) oraz umieścili je w kontekście współczesnej wiedzy z zakresu radiobiologii i onkoimmunologii. Artykuł został opublikowany w czasopiśmie o wysokim IF, spotkał się z zainteresowaniem środowiska (co widać po liczbie cytowań) i z pewnością ustanowił fundament teoretyczny dla badań własnych doktoranta w kolejnych publikacjach. Można przyjąć, że stanowi on rozdział przeglądowy rozprawy, zawierający tezy i pytania badawcze, które następnie zweryfikowano doświadczalnie.

W następnej pracy autorzy ocenili skuteczność innowacyjnej terapii skojarzonej u myszy z przeszczepionym rakiem płuc. Wyniki wskazują, że napromienianie całego ciała samodzielnie i w połączeniu z inaktywacją punktów kontrolnych - antygenów cytotoksycznych limfocytów T-4 (CTLA-4), receptorów programowanej śmierci-1 (PD-1) i/lub białka szoku cieplnego 90 (HSP90).znacząco zmniejsza nowotworzenie u myszy - hamuje wzrost guza, wydłuża przeżycie oraz

aktywuje odpowiedź immunologiczną. Uzyskane wyniki, uzupełnione o dalsze wyjaśnienia mechanistyczne dostarczone przez przyszłe badania, mogą istotnie pomóc w opracowaniu skutecznych strategii leczenia raka płuc i innych nowotworów w oparciu o inaktywację punktów kontrolnych układu odpornościowego i/lub cząsteczek szoku cieplnego w połączeniu z niskodawkową radioterapią.

Celem kolejnej pracy była ocena wpływu niskodawkowego promieniowania jonizującego na śmiertelność i przebieg chorób sercowo-naczyniowych w ogólnej populacji pacjentów, w kontekście teorii hormezy. Doktorant przeprowadził w niej wnikliwą metaanalizę dostępnych badań epidemiologicznych i klinicznych, uwzględniając różne zakresy dawek LDIR i ich możliwy efekt ochronny. Wyniki wskazują, że w wybranych populacjach niskie dawki promieniowania mogą być związane z redukcją ryzyka sercowo-naczyniowego i niższą śmiertelnością ogólną, co może być zgodne z mechanizmami adaptacyjnymi opisanymi w teorii hormezy (np. aktywacja szlaków antyoksydacyjnych, immunomodulacja). Jednocześnie autor podkreśla ograniczenia danych i konieczność ostrożnej interpretacji wyników. Metaanaliza sugeruje, że LDIR nie musi być jednoznacznie szkodliwe dla układu sercowo-naczyniowego, a w niektórych kontekstach może nawet działać ochronnie. Praca wnosi istotny wkład do dyskusji nad aktualizacją zasad ochrony radiologicznej i potencjalnym wykorzystaniem LDIR w kardiologii eksperymentalnej.

Ostatnia praca w cyklu stanowi przegląd piśmiennictwa (54 artykuły) dotyczącego ryzyka związanego z niskimi dawkami promieniowania u pracowników ochrony zdrowia, z uwzględnieniem ew. potencjalnych korzyści zdrowotnych LDIR. Artykuł wskazuje na istotną potrzebę przeprowadzenia kompleksowych i szczegółowych badań umożliwiających pełne zrozumienie omawianego związku.

Biorąc zatem pod uwagę wyniki przeprowadzonych przez Doktoranta badań, prosiłbym o ustosunkowanie się w trakcie publicznej obrony do trzech poniższych pytań, bazując na Jego eksperckiej wiedzy z tematu dysertacji:

1. Skoro efekty LDIR są niejednokrotnie tak dobre, to czemu praktyka kliniczna od nich odeszła? Czy zawiniły jedynie uprzedzenia związane z hipotezą LNT, mówiącą, że nawet najmniejsze dawki promieniowania jonizującego wywierają negatywny wpływ? Czy może jakieś inne negatywne wyniki, o których nie wspomniano?

2. W badaniu eksperymentalnym na myszach niezwykle ciekawym odkryciem było stwierdzenie braku synergii między LDIR a immunoterapią checkpointową. Autorzy publikacji tłumaczą to tym, że LDIR być może już maksymalnie pobudza układ odpornościowy i dalsza blokada punktów kontrolnych układu odpornościowego nic nie daje. To sensowna hipoteza. Chciałbym jednak postawić pytanie: czy rozważono inną interpretację - mianowicie, że LDIR może aktywować jednocześnie zarówno mechanizmy immunostymulujące, jak i immunosupresyjne? Jeśli tak by było, to immunoterapia mogłaby pomóc, ale może trzeba by ją podać w innym momencie, np. po upływie pewnego czasu od LDIR, gdy punkty kontrolne się uaktywnią? To mógłby być potencjalny kierunek kolejnych badań (np. różne sekwencje: najpierw immunoterapia, potem LDIR lub vice versa).
3. W jakich innych wskazaniach klinicznych/jednostkach chorobowych istnieje potencjalna szansa na zastosowanie LDIR i na czym powinny się koncentrować przyszłe badania kliniczne?

Powyższe pytania, niezależnie od odpowiedzi, które na nie padną, nie zmienią mojej niezwykle pozytywnej oceny tej dysertacji, która jest oryginalna, nowatorska i odważna. Doktorant Mateusz Pocięgiel podjął temat, który przez lata był niedoceniany lub wręcz unikany z powodu różnych dogmatów, i potrafił wykazać, że warto mu się przyjrzeć. Jego badania *de facto* reaktywują pewien kierunek w radiobiologii, przywracając naukową debatę nad zastosowaniem niskich dawek promieniowania w medycynie. Taki wkład jest cenny, bo nauka potrzebuje czasem kwestionowania ustalonych paradygmatów (w granicach racjonalności). Tutaj to zakwestionowanie poparto mocnymi argumentami eksperymentalnymi i przeglądowymi. Myślę, że wyniki pracy Doktoranta będą cytowane i rozwijane przez innych badaczy - już teraz widać, że ma on w dorobku kilkadziesiąt cytowań, co jak na młodego naukowca jest bardzo dobrym prognostykiem. Oryginalność pracy przejawia się także w podejściu interdyscyplinarnym. Niewielu jest badaczy, którzy łączą kompetencje z radiobiologii, onkologii i kardiologii jednocześnie. Dzięki temu praca Doktoranta ma szeroki horyzont i może służyć jako pomost między różnymi specjalnościami.

Praktyczne znaczenie wyników rozprawy jest bardzo duże. Choć na razie znajdujemy się na etapie badań podstawowych i przeglądów, to konsekwencje tych

ustaleń mogą doprowadzić do zmian paradygmatów w medycynie i ochronie radiologicznej. Społeczeństwo może zyskać bardziej wyważoną wiedzę o promieniowaniu, a pacjenci - w przyszłości - nowe metody leczenia oparte o LDIR, które byłyby tańsze i mniej toksyczne niż obecne terapie. Praca Doktoranta jest więc przykładem badań, które przecierają szlaki od nauki podstawowej do potencjalnej aplikacji klinicznej, co jest godne uznania.

Chciałbym również podkreślić, że rozprawa została przygotowana z dużą starannością także od strony formalnej i redakcyjnej. Jej struktura jest logiczna i przejrzysta. Poszczególne części układają się w spójną całość, a czytelnik może łatwo śledzić tok argumentacji od wprowadzenia aż po wnioski. Każda z czterech publikacji jest wyraźnie wyodrębniona i omówiona, a w podsumowaniu autor zadbał o integrację wyników i tez z wszystkich rozdziałów.

Bibliografia rozprawy jest imponująca pod względem zarówno liczby pozycji, jak i ich aktualności. Widzimy odniesienia do kluczowych prac klasycznych (np. związanych z hipotezą LNT i historycznymi badaniami TBI), jak i do najnowszych artykułów (np. z lat 2020–2024 dotyczących immunoterapii, COVID-19, radiofarmaceutyków). Doktorant zatem wnikliwie prześledził literaturę i potrafił wyselekcjonować z niej to, co najważniejsze dla tematu. Co istotne, wszystkie cytacje są właściwie umiejscowione w tekście, nie dopatrzyłem się braków czy błędów bibliograficznych. Formatowanie bibliografii jest jednolite i zgodne z przyjętym stylem. Również język i styl pracy zasługują na pochwałę. Mimo że rozprawa dotyczy skomplikowanych zagadnień z pogranicza biologii molekularnej, medycyny i fizyki, tekst jest napisany klarownie i zrozumiale. Autor operuje precyzyjną terminologią naukową, a praca została napisana poprawnym i starannym językiem polskim, co świadczy o dużej dbałości autora o stronę stylistyczną tekstu.

Analizując listę publikacji i aktywności Doktoranta, uderza szeroki zakres zainteresowań w obrębie nauk medycznych i biologicznych. Ta wielokierunkowość wskazuje na umiejętność łączenia różnych dyscyplin i szybkiego uczenia się nowych zagadnień. Co ważne, w każdej z tych dziedzin doktorant współpracuje z uznanymi specjalistami - co świadczy o jego elastyczności i zdolności do pracy w zespole interdyscyplinarnym. Widząc dotychczasowe osiągnięcia, można spodziewać się, że Doktorant będzie w przyszłości liderem wartościowych projektów naukowych z pogranicza radiobiologii i medycyny.

Podsumowując zatem przedstawioną do recenzji rozprawę doktorską, chciałbym gorąco pogratulować Doktorantowi oraz Promotorom, tej niezwykle ważnej i interesującej dysertacji. Jednocześnie stwierdzam we wniosku końcowym, że rozprawa doktorska mgr. inż. stud. med. Mateusza Pociągła p.t. **„Badanie potencjału terapeutycznego i wpływu radiobiologicznego niskich dawek promieniowania jonizującego w modelach klinicznych i przedklinicznych”** stanowi samodzielny i rzetelny warsztat naukowy, który zasługuje na wysoką ocenę. Doktorant wykazał się nie tylko biegłością w pracy doświadczalnej *in vivo*, ale również w pracy analitycznej z literaturą. Stąd też składam przed Wysoką Radą Naukową Narodowego Instytutu Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher (NIGRiR), która zaprosiła mnie do sporządzenia recenzji uchwałą nr 45/2025 z dnia 11.06.2025, wniosek o dopuszczenie Doktoranta do dalszych etapów przewodu. **Jednocześnie, w związku z powyżej dokonanymi uwagami, nowatorstwem podjętych badań, aktualnością i potencjalnymi implikacjami klinicznymi uzyskanych wyników, zgłaszam wniosek o wyróżnienie rozprawy.**

Oświadczam także, że rozprawa doktorska spełnia warunki 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.).

dr hab. n. med. Marcin Barylski, prof. UM w Łodzi, FESC, FPCS

Klinika Chorób Wewnętrznych
Rehabilitacji i Medycyny Fizykalnej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

dr hab. n. med. Marcin Barylski, prof. uczelni

