

Warszawa, 4.09.2025

RECENZJA

w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora mgrowi inż. Mateuszowi Pocięglowi

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska zatytułowana „**Badanie potencjału terapeutycznego i wpływu radiobiologicznego niskich dawek promieniowania jonizującego w modelach klinicznych i przedklinicznych**” stanowi cykl 4 prac powiązanych tematycznie opublikowanych w recenzowanych czasopismach z listy *Journal of Citation Reports* (JCR), indeksowanych w PubMed o łącznym współczynniku oddziaływania (ang. *impact factor*) wynoszącym **14,7** oraz wysokiej łącznej punktacji wg wykazu czasopism naukowych Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego wynoszącej aż **420** punktów.

Jedna z publikacji ma charakter pracy oryginalnej, została opublikowana w czasopiśmie z IF **6,2** (*International Journal of Molecular Sciences*). Kolejna praca jest meta-analizą i ukazała się na łamach czasopisma z IF **3,0** (*Journal of Clinical Medicine*). Pozostałe dwie prace mają charakter publikacji poglądowych, jedna z nich ukazała się w czasopiśmie z IF **5,5** (*Critical Reviews in Oncology/Hematology*), druga w polskim czasopiśmie bez IF (*Folia Cardiologica*).

W pracy oryginalnej Doktorant jest trzecim autorem, ale dwóch równorzędnych pierwszych autorów w oświadczeniu zadeklarowało, że wkład merytoryczny Doktoranta w przygotowanie publikacji polegał na **przeprowadzeniu badania naukowego**, wyrazili też zgodę na wykorzystanie publikacji celem przeprowadzenia postępowania w sprawie nadania stopnia naukowego doktora. Podobne oświadczenia napisali pozostali współautorzy, także ostatni autor reprezentujący ośrodek norweski.

W pracy będącej **meta-analizą Doktorant jest pierwszym autorem**, wkład merytoryczny polegał na przygotowaniu koncepcji i metod badawczych, opracowaniu danych, przeprowadzeniu analizy, wizualizacji wyników, przygotowaniu manuskryptu, gromadzeniu oraz analizie piśmiennictwa.

W pracy pogładowej z wysokim IF Doktorant jest drugim autorem, ale pierwszy autor jak i ostatni (trzeci w publikacji, z ośrodka amerykańskiego) napisali oświadczenie, że wkład merytoryczny Doktoranta w przygotowanie publikacji polegał na **przeprowadzeniu analizy badawczej**, przygotowaniu manuskryptu, obaj współautorzy wyrazili zgodę na wykorzystanie w cyklu prac naukowych w postępowaniu o nadanie stopnia naukowego doktora.

W ostatniej pracy pogładowej Doktorant był pierwszym autorem a udział w powstaniu pracy był jednoznacznie bardzo istotny.

Rozprawa jako cykl publikacji omawia najnowsze obserwacje i badania dotyczące dwóch aspektów radioterapii: korzystnej (stymulowanie odpowiedzi immunologicznej) oraz niekorzystnej (ryzyko immunosupresji i uszkodzenie komórek wraz z ich materiałem genetycznym).

Bardzo cenię fakt, że celem prac było znalezienie informacji na temat środków **bezpieczeństwa** oraz cytując Doktoranta "**nakreślenie przyszłych kierunków badań**" dających nadzieję na bezpieczniejsze i bardziej efektywne zastosowanie promieniowania w medycynie.

Ocena wiedzy teoretycznej Doktoranta

Napisany przed Doktoranta wstęp w rozprawie doktorskiej o tym jakie zagrożenia są związane z niskimi dawkami promieniowania jonizującego (LDIR - *low-dose ionizing radiation*) świadczy o ugruntowanej Jego wiedzy. Doktorant słusznie podkreśla niezwykle ważny społecznie problem, że diagnostyka szpitalna (kardiologia i radiologia) są największym źródłem promieniowania związanym z działalnością człowieka, odpowiada aż za 14% całkowitej globalnej

rocznej ekspozycji. Doktorant przywołał dane ze Stanów Zjednoczonych, że około 0,5% zgonów z powodu nowotworów było związanych z diagnostycznymi badaniami radiologicznymi. To bardzo dużo pod względem epidemiologicznym.

Z drugiej strony Doktorant wspomina o skuteczności radioterapii przeciwnowotworowej, która jest integralną składową leczenia wielu nowotworów. Jednak toksyczność narządowa radioterapii, zwłaszcza wobec tzw. narządów krytycznych skłania nadal do poszukiwania dawek jak najbardziej efektywnych dla rokowania i akceptowalnych pod względem bezpieczeństwa. We współczesnej onkologii najnowsze badania wskazują, że w niektórych nowotworach skojarzenie radioterapii z chemioterapią oraz immunoterapią daje najlepsze rokowanie odległe. Dobrym przykładem z mojej praktyki jest chociażby radykalne leczenie nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego raka płuca. Jednak zawsze efektywność radioterapii musi być zestawiona z jej bezpieczeństwem. Zagrożenie powikłaniami takimi jak zapalenie przełyku, toksyczność płucna, czy powikłania kardiologiczne zależne od dawki radioterapii warunkują przeżycie pacjentów. Dlatego bardzo wysoko merytorycznie oceniam napisany przed Doktoranta wstęp i pokazane przesłanki naukowe dla podjętych badań.

Ocena umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej

Doktorant sformułował kilka wartościowych naukowo celów rozprawy doktorskiej co świadczy niewątpliwie o Jego przenikliwości naukowej. Cenię przyjęte przez Doktoranta metody badawcze. Doktorant połączył w swej rozprawie wyniki przeglądów systematycznych, meta-analizy oraz badania eksperymentalnego. W podjętych analizach przewijają się trzy wątki: wpływ niskich dawek promieniowania na układ sercowo-naczyniowy, skutki zdrowotne ekspozycji zawodowej, terapeutyczne zastosowanie niskich dawek promieniowania.

Doktorant z największą należyta starannością przeprowadził meta-analizę. Mimo, że meta-analizy są podstawą formułowania jakości dowodów naukowych

podczas pisania wielu zaleceń klinicznych, to rzadko spotyka się je w rozprawach doktorskich. Dlatego wysoko oceniam dołączenie przez Doktoranta do cyklu publikacji meta-analizy ze swoim pierwszym autorstwem. W przeprowadzonej meta-analizie spośród 167 zidentyfikowanych badań do finalnego wnioskovania wybrał 8 badań, w tym 6 badań kohortowych i 2 badania eksperymentalne.

W mojej opinii nie budzi też zastrzeżeń sposób napisania prac poglądowych. Dobór piśmiennictwa przeprowadzono w sposób przejrzysty, dbając o wybór literatury adekwatnej do tematyki. Doktorant uwzględnił tylko artykuły opublikowane w recenzowanych czasopismach naukowych, badania kohortowe, kliniczno-kontrolne oraz eksperymentalne.

Należy podkreślić wartość rycin zamieszczonych w rozprawie. Bardzo ułatwiają one zrozumienie przyjętych założeń i uzyskanych wyników. Jest to tym ważniejsze, że Doktorant cytuje prace z dość zaawansowanymi wyliczeniami statystycznymi. Wartościowe informacyjnie są również sporządzone tabele ułatwiające interpretacje danych.

Warto zauważyć, że Doktorant dojrzałe analizuje dwie publikacje pokazujące potencjalne pozytywne skutki promieniowania z niskimi dawkami. Podkreśla, że wyniki co prawda mogą sugerować tendencję do obniżonej śmiertelności i wolniejszej progresji chorób serca w grupie narażonej, jednak szerokie przedziały ufności oraz brak istotności statystycznej ograniczają interpretację. Doktorant słusznie zauważa, że pięć badań wykazało jednak istotnie zwiększoną śmiertelność oraz przyspieszoną progresję chorób serca wśród osób narażonych na niskie dawki promieniowania jonizującego. Zgadzam się z Doktorantem, że jest realna potrzeba dalszych badań w celu lepszego zrozumienia tego istotnego problemu społecznego. Doktorant wskazuje też na potrzebę dalszych badań nad wpływem niskich dawek promieniowania na inne choroby cywilizacyjne, takie jak nowotwory, cukrzyca czy demencja.

Ocena oryginalności rozwiązania problemu naukowego

Mimo, że wiele myśli naukowych formułowanych przez Doktoranta jest dość odważnych to zachowuje również ostrożność interpretacyjną stosując odpowiedni balans pomiędzy innowacyjnym myśleniem a realnymi wynikami badań naukowych. Zgadzam się z Doktorantem, że trzeba podnosić temat znaczenia ekspozycji promieniowania na organizm ludzki bowiem wielu chociażby pracowników służby zdrowia jest narażonych na taką ekspozycję. Ponadto warto dyskutować o skutkach napromieniania całego ciała bowiem była i jest to metoda terapeutyczna stosowana w nowotworach hematologicznych wśród dzieci i osób dorosłych. W wielu ośrodkach odstępiono od tej metody, powodem były problemy dozymetryczne, problemy techniczne w zakresie realizacji procedury i ryzyko poważnej toksyczności (głównie płucnej, nerkowej, sercowej). Nadal możemy obserwować późne efekty toksyczności radioterapii całego ciała (TBI, *ang. Total Body Irradiation*). Ponadto w wielu ośrodkach stosuje się napromienianie całego ciała, choć bardziej nowatorską opcją jest radioterapia szpiku całego ciała (TMI, *ang. Total Marrow Irradiation*) oraz radioterapia układu chłonnego (TLI, *ang. Total Lymphoid Irradiation*). W moim przekonaniu podjęty przez Doktoranta temat jest istotny dla rokowania wybranych chorych na nowotwory hematologiczne.

Należy uhonorować, że wnioski podstawione przez Doktoranta odpowiadają postawionym celom szczegółowym. Najmocniej chciałbym podkreślić wynik z badania eksperymentalnego. Doktorant wybrał model raka płuca, gdzie zarówno radioterapia jak i nowoczesna immunoterapia inhibitorami punktów kontroli immunologicznej stanowią ważne metody leczenia tego nowotworu. Już w pierwszej linii leczenia raka płuca w IV stadium zaawansowania jest miejsce zarówno dla samej immunoterapii jak również immunoterapii skojarzonej z chemioterapią. Doktorant w swoim eksperymencie wykazał, że LDIR hamowało rozwój nowotworu, natomiast połączenie terapii TB-LDIR z inhibitorami punktów kontroli immunologicznej (CTLA-4 i PD-1) lub inhibitorem białka szoku cieplnego (HSP90) przyniosło istotny efekt synergistyczny. Eksperyment został opublikowany w czasopiśmie *International*

Journal of Molecular Sciences, adekwatnym dla podjętej tematyki badawczej, przeszedł z pewnością wnikliwą ocenę kilku niezależnych recenzentów.

Bardzo podoba mi się wnioskowanie Doktoranta o treści: "Bez zrozumienia fundamentalnych zasad stojących za zmianami regulacyjnymi komórki w środowisku promieniowania jonizującego, nie możemy w pełni świadomie stosować tego zjawiska fizycznego obecnego w wielu dziedzinach naszego życia. LDIR to czynnik, który towarzyszy nam nieustannie."

Zgadzam się również z ostatnim zdaniem dysertacji, że w przyszłości kluczowe będzie prowadzenie solidnych badań klinicznych oraz współpraca interdyscyplinarna, aby w pełni wykorzystać korzyści płynące z różnych technik radioterapii, które są coraz bardziej zaawansowane. Zgadzam się, że w aspekcie naukowym już teraz oraz w przyszłości konieczne będzie skuteczne integrowanie praktyki onkologicznej z aspektami zdrowia publicznego.

Pytania

Jako kardio-onkolog konsultujący na co dzień chorych na nowotwory mam do Doktoranta praktyczne pytanie. Jakie badania kontrolne kardiologiczne zaplanowałby Doktorant u chorych po radioterapii i w jakich momentach czasowych od radioterapii ?

Drugie pytanie jest inspirowane napisanym przez Doktoranta podrozdziałem o perspektywach na przyszłość. Doktorant napisał "Szczególnie istotne jest regularne monitorowanie zdrowia osób potencjalnie narażonych na promieniowanie, umożliwiające wczesne wykrywanie negatywnych skutków ekspozycji". Jaki schemat monitorowania zaproponowałby Doktorant dla przykładu radiologom czy kardiologom interwencyjnym ?

Podsumowanie

W moim przekonaniu **mgr inż. stud. med. Mateusz Pocięgiel** wykazał cykl publikacji, który pod względem formalnym i merytorycznym spełnia wymogi stawiane kandydatom w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora.

Kandydat wykazał się wnikliwością naukową, innowacyjnym myśleniem, ostrożnym wnioskowaniem. Doktorant przeprowadził eksperymenty naukowe pracując w doświadczonym zespole badawczym, napisał prace pogładowe. Dodatkowo przeprowadził meta-analizę, która w obecnej medycynie opartej na faktach zajmuje szczególnie miejsce w zakresie dowodów naukowych. Kandydat nie jest ani onkologiem klinicznym, ani radioterapeutą, mimo to dokonał rzeczowego przeglądu wiedzy literaturowej w trudnym niewątpliwie dla siebie temacie.

Składałam przed **Wysoką Radę Naukową NARODOWEGO INSTYTUTU GERIATRII, REUMATOLOGII I REHABILITACJI IM. PROF. DR HAB. MED. ELEONORY REICHER** wniosek o dopuszczenie **mgra inż. Mateusza Pocięgla** do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora.

Zważywszy na wyjątkowo wysoki IF cyklu prac stanowiących rozprawę doktorską oraz wysoką punktację MNiSW dołączam wniosek o rozważenie **wyróżnienia rozprawy doktorskiej**.