



WARSZAWSKI
UNIwersytet
MEDYCZNY

KATEDRA I ZAKŁAD HISTOLOGII I EMBRIOLOGII

Warszawa, dnia 07.08.2025.

Dr hab. n. med. Ryszard Galus

Katedra i Zakład Histologii i Embriologii

Warszawski Uniwersytet Medyczny

ul. Chałubińskiego 5

02-004 Warszawa

Tel.: 22 628 10 43

e-mail: ryszard.galus@wum.edu.pl

Recenzja

rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

Autor rozprawy: mgr inż. stud. med. Mateusz Pociągiel

Tytuł rozprawy: „Badanie potencjału terapeutycznego i efektu radiobiologicznego niskich dawek promieniowania jonizującego w modelach klinicznych oraz przedklinicznych”

Promotor: prof. dr hab. n. med. dr h. c. Krzysztof J. Filipiak

Promotor pomocniczy: dr n. med. Michał Lis

Dysertacja mgr. studenta Mateusza Pocięgiel dotyczy interesującego, aktualnego i niezwykle istotnego klinicznie zagadnienia związanego z wpływem niskich dawek promieniowania na bezpieczeństwo i zdrowie osób eksponowanych na radiację.

Niejednoznaczność wyników badań, oceniających wpływ przewlekłej ekspozycji na niskie dawki promieniowania jonizującego, z jednej strony wskazujących na szkodliwość a z drugiej sugerujących efekt indukcji korzystnych procesów biologicznych, stała się podstawą do sformułowania pryncypialnego celu niniejszej dysertacji, czyli oceny skuteczności i bezpieczeństwa niskich dawek promieniowania jonizującego ze szczególnym uwzględnieniem aspektów onkologicznych i sercowo-naczyniowych.

W celu zrealizowania zadania Doktorant sformułował następujące cele badawcze:

1. Przegląd terapeutycznego zastosowania napromieniania niskimi dawkami promieniowania jonizującego
2. Ocenę eksperymentalną *in vivo* wpływu niskich dawek promieniowania jonizującego z zastosowaniem modelu mysiego raka płuca
3. Przegląd systematyczny wpływu niskich dawek promieniowania jonizującego na układ sercowo-naczyniowy
4. Analiza potencjalnych korzyści i mechanizmów odpowiadających za korzystny wpływ niskich dawek promieniowania jonizującego w kontekście pracowników ochrony zdrowia
5. Sformułowanie aktualnych wniosków i próbę obiektywnej oceny potencjału efektów biologicznych niskich dawek promieniowania jonizującego.

Realizowanie zadań zostało dokonane w badaniach, których owocem są cztery publikacje stanowiące elementy rozprawy doktorskiej pt. „Badanie potencjału terapeutycznego i efektu radiobiologicznego niskich dawek promieniowania jonizującego w modelach klinicznych oraz przedklinicznych” na stopień naukowy doktora nauk medycznych, o który ubiega się mgr inż. stud. med. Mateusz Pocięgiel.

Pierwsza praca z cyklu publikacji (Time to rejuvenate ultra-low dose whole-body radiotherapy of cancer. Janiak MK, Pocięgiel M, Welsh JS; Crit Rev Oncol Hematol. 2021 Apr;160:103286; IF 6,625; MNI SW 100) powstała we współpracy Doktoranta, zatrudnionego ówczesnie w Wojskowym Instytucie Higieny i Epidemiologii w Warszawie, z Uniwersytetem Loyola w Chicago w Stanach Zjednoczonych. Przeanalizowano wyniki badań klinicznych pacjentów ze schorzeniami

limfoproliferacyjnymi i zaawansowanymi nowotworami litymi, u których stosowano dawki nie przekraczające 0,1-0,2 Gy na frakcję, przy skumulowanych dawkach w zakresie 1-4 Gy. Szeroka analiza retrospektywna tych badań doprowadziła Doktoranta do wniosku, że metoda napromieniania całego ciała niskimi dawkami promieniowania jonizującego może być skuteczną i stosunkowo bezpieczną metodą leczenia.

Druga praca z cyklu publikacji (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; Int J Mol Sci. 2021 Jun 11;22(12):6309; IF 6,208; MNiSW 100) powstała w ramach współpracy Doktoranta z Wojskowym Instytutem Higieny i Epidemiologii w Warszawie, Uniwersytetem Warszawskim, Uniwersytetem Medycznym w Łodzi, Szpitalem Uniwersyteckim i Wydziałem Medycznym Uniwersytetu w Oslo. W publikacji przeprowadzono doświadczalne zweryfikowanie wniosków wygenerowanych w pierwszej publikacji. Praca jest zatem logiczną i konsekwentną kontynuacją pierwszej publikacji. Doktorant wspólnie z Zespołem badawczym wykorzystał myszy model ludzkiego niedrobnokomórkowego raka płuca do oceny skuteczności przeciwnowotworowej metody napromieniania całego ciała. Wniosek wieńczący tę publikację uważam za przełomowy i niezwykle ważny z punktu widzenia klinicznego. Doktorant wykazał, że napromienianie całego ciała samodzielnie, jak również w połączeniu z inhibitorami punktów kontrolnych lub inhibitorem białka szoku cieplnego, istotnie zmniejsza nowotworzenie u myszy, którym wszczepiono syngeniczne komórki raka płuc.

W trzeciej pracy z cyklu publikacji (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; J Clin Med. 2024 Nov 16;13(22):6909; IF 3,0; MNiSW 140) Doktorant jest pierwszym współautorem. Praca powstała we współpracy z Wydziałem Medycznym Uniwersytetu Łazarskiego w Warszawie, Uniwersytetem Medycznym w Poznaniu i Uczelnią Medyczną im. Marii Skłodowskiej Curie w Warszawie. Doktorant, pozostając konsekwentnie w nurcie badań wpływu promieniowania jonizującego, dokonał metaanalizy wpływu niskich dawek promieniowania na ryzyko sercowo-naczyniowe. Na podstawie analizy badań kohortowych i eksperymentalnych wnioski nie okazały się jednoznaczne. Z jednej strony otrzymano ewidentne dowody na wzrost śmiertelności i progresji chorób układu krążenia wskutek ekspozycji na niskie dawki promieniowania jonizującego, a z drugiej

zaobserwowano w niektórych badaniach tendencje (bez istotności statystycznej) sugerujące trend zmniejszający śmiertelność i spowalniający progresję chorób kardiologicznych wskutek niskich dawek promieniowania jonizującego, co – jak podkreśla Doktorant – skłania do konieczności dalszego i precyzyjnego badania i weryfikowania tych obserwacji i wniosków.

W czwartej publikacji (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; MNiSW 40) Doktorant, będący pierwszym pośród czteroosobowego składu współautorów reprezentujących oddział chorób wewnętrznych, endokrynologii, diabetologii i nefrologii Szpitala Czerniakowskiego w Warszawie oraz Uniwersytet Łazarskiego w Warszawie, konsekwentnie poddał dogłębnej analizie pięćdziesiąt cztery publikacje rygorystycznie wyselekcjonowane z baz Scopus, PudMed, Google Scholar i Embase. Oceniono wpływ promieniowania na modyfikacje DNA wśród pracowników medycznych, zbadano zależności pomiędzy promieniowaniem a częstością incydentów kardiologicznych, analizowano efekty promieniowania na wczesne pojawianie się ognisk aterosklerotycznych i oddziaływanie na ekspresję białek, w tym protein układu immunologicznego. W związku, ale merytorycznej dyskusji Doktorant wykazał negatywne z jednej strony i podkreślił liczne pozytywne aspekty wpływu radioterapii objęte interesującym i obiecującym zjawiskiem hormezy radiacyjnej.

W stosunkowo krótkim wstępie rozprawy liczącym 14 stron mgr. Mateusz Pocięgiel w sposób treściwy opisał zalety radioterapii odwołując się do aktualnego piśmiennictwa.

Cel pracy stanowi pięć, szczegółowo sprecyzowanych zadań badawczych, które były konsekwentnie realizowane. Autor, prezentowane cele pracy realizował dokonując analizy obserwacji retrospektywnych, oceniając własne badania eksperymentalne, przeprowadzając metaanalizę oraz analizując wyniki własnych badań wśród personelu medycznego.

Stwierdzam, że proporcje pomiędzy poszczególnymi częściami rozprawy są właściwe, a opracowanie redakcyjne generalnie wzorowe.

Mam jedynie kilka sugestii, w większości o charakterze subiektywnym.

Doszukałem się raptem jednego potknięcia językowego na stronie 13; zamiast „są” napisano „jest”. Opisując pozytywne aspekty niskich dawek promieniowania Doktorant na stronie 13 mógł w pierwszej kolejności przedstawić wyniki badań przedklinicznych,

a następnie opisać efekty całkowitego napromieniania ciała. W pkt. 5.2 opisującym pozyskiwanie danych zabrakło mi bardziej precyzyjnego opisu uwzględniającego rozdzielenie danych szeregowanych do badań retrospektywnych i metaanaliz oraz badań eksperymentalnych. Analogicznie nieco szerzej mogłyby być scharakteryzowane pierwotne i wtórne źródła danych. W pkt. 5.3 charakteryzującym ocenę jakości i zbieranie danych Czytający rozprawę może niekiedy mylnie interpretować selekcję prac stanowiących podstawę dysertacji: czy publikacje dotyczą dorobku osobistego Doktoranta czy przeglądu piśmiennictwa uwzględnianego w poszczególnych pracach Doktoranta. Spodziewałbym się doprecyzowania rodzaju narzędzi służących do analizy jakości włączonych badań.

Wspomniane powyżej drobne sugestie oczywiście nie umniejszają wysokiej jakości merytorycznej rozprawy.

Na stronie 15 dyzertacji, tytułując w punkcie piątym zadanie badawcze, Autor napisał, że dokonana zostanie m.in. „próba obiektywnej oceny potencjału efektów biologicznych”. Zapis ten ugruntowuje pozytywną cechę badacza, świadcząc o jego skromności, wszak ocena nie była próbą, natomiast została dokonana w sposób rzetelny i obiektywny.

Całość rozprawy mgr. inż. Mateusza Pociągiewa zamykają wnioski w sposób klarowny wynikające z wykonanych badań i odpowiadających zadaniom postawionych w celu rozprawy:

1. Autor przedstawił dowody potwierdzające uzyskiwanie remisji chorób rozrostowych metodą napromieniania całego ciała niskimi dawkami promieniowania jonizującego.
2. W badaniach eksperymentalnych Doktorant potwierdził skuteczność terapii niskimi dawkami promieniowania jonizującego w połączeniu z inhibitorami punktów kontrolnych i inhibitorami białka szoku cieplnego.
3. W przeprowadzonej metaanalizie zwrócono uwagę na konieczność indywidualnej oceny ryzyka i monitorowania osób narażonych na niskie dawki promieniowania jonizującego w związku z niejednoznacznością wpływu niskich dawek na ryzyko sercowo-naczyniowe.
4. Dualistyczne radiobiologiczne cechy niskich dawek promieniowania jonizującego powodującego reakcje adaptacyjne i ochronne komórek oraz zwiększone ryzyko chorób naczyniowo-sercowych i uszkodzeń genetycznych.

5. Konieczność interdyscyplinarnych badań zjawiska hormezy radiacyjnej i molekularnych mechanizmów odpowiedzi na niskie dawki promieniowania jonizującego.

Publikacje 1 i 2 powstałe w 2021 roku znalazły oddźwięk na arenie międzynarodowej, aczkolwiek łączne cytowania poniżej 50 nie plasują ich wysoko, to biorąc pod uwagę niezwykle istotną klinicznie tematykę, która zapewne będzie intensywnie eksplorowana przez niezależnych badaczy, należy przypuszczać, że parametry te będą ulegać sukcesywnej progresji.

Analizując dorobek naukowy Autora i prace włączone w cykl publikacji mam jedynie lekki niedosyt względem liczby publikacji będących pracami oryginalnymi. Jedyna publikacja oryginalna cyklu, eksplorująca promieniowanie w mysim modelu raka płuc została zrealizowana przez zespół współautorów, wśród których Doktorant jest na trzecim miejscu.

Rozprawa doktorska mgra Mateusza Pocięgiel pt. *„Badanie potencjału terapeutycznego i efektu radiobiologicznego niskich dawek promieniowania jonizującego w modelach klinicznych oraz przedklinicznych”* składa się z monotematycznego cyklu 4 publikacji. Osiągnięcie naukowe Doktoranta stanowi oryginalne, wartościowe naukowo i spójne tematycznie dzieło. Rozprawa doktorska mgra Mateusza Pocięgiel ma charakter nowatorski i posiada ogromny potencjał kliniczny. Większość publikacji została zamieszczona w czasopismach z Listy Filadelfijskiej a osiągnięcie to ma wysoką wartość naukometryczną, bowiem sumaryczny wskaźnik cytowań (IF) wynosi ponad 14, co jest zaszczytnym i godnym podkreślenia wynikiem w aplikowaniu o stopień doktora nauk medycznych.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska mgra Mateusza Pocięgiel pt. *„Badanie potencjału terapeutycznego i efektu radiobiologicznego niskich dawek promieniowania jonizującego w modelach klinicznych oraz przedklinicznych”* spełnia wymagania stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych określone w ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2024 poz. 1571).

Pionierski charakter przeprowadzonych badań oraz wysoka ocena sposobu realizacji zamierzonych celów, uzyskanych wyników, łącznie z opublikowaniem większości prac w renomowanych czasopismach medycznych osiągając łączny współczynnik oddziaływania ponad 14, wskazują, że recenzowana dysertacja w pełni zasługuje na jej wyróżnienie.

W związku z tym mam przyjemność przedstawić Wysokiej Radzie Naukowej Instytutu Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie wniosek o dopuszczenie mgra Mateusza Pocięgiel do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Wnioskuje o wyróżnienie rozprawy doktorskiej mgra Mateusza Pocięgiel pt. *„Badanie potencjału terapeutycznego i efektu radiobiologicznego niskich dawek promieniowania jonizującego w modelach klinicznych oraz przedklinicznych”*.

Mateusz Pocięgiel

Warszawa, 07.08.2025.