Prof. dr hab. inż. Jakub D. Rybka
Centrum NanoBioMedyczne
Uniwersytet im. A. Mickiewicza w Poznaniu
Ul. Wszechnicy Piastowskiej 3
61-614 Poznań
e-mail: jrybka@amu.edu.pl

Poznań, 31.12.2025

Recenzja rozprawy doktorskiej **mgr Alicji Walewskiej**
pt. **„Poznanie roli komórek macierzystych w procesie przebudowy dolnych dróg oddechowych w przebiegu astmy”**
wykonanej pod kierunkiem **dr hab. Andrzeja Eljaszewicza**
w Centrum Medycyny Regeneracyjnej UMB
w ramach Szkoły Doktorskiej
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

1. Ocena formalna rozprawy

Pod względem formalnym, rozprawa stanowi opracowanie liczące 123 strony. Napisana jest w języku polskim i zawiera elementy, które powinny znaleźć się w rozprawie doktorskiej, tj. Listę osiągnięć, Spis skrótów, Wstęp, Prace przeglądową wchodzącą w skład rozprawy doktorskiej, Cel pracy, Szczegółowy opis materiałów i metod, Wynik, Pracę oryginalną wchodzącą w skład rozprawy doktorskiej, Niepublikowane dane wchodzące w skład rozprawy doktorskiej, Dyskusję, Wnioski, Streszczenia w języku polskim oraz angielskim, Piśmiennictwo, oraz Załączone zgody komisji etycznej oraz bioetycznej, Informacje o charakterze udziału współautorów w publikacjach i Oświadczenia współautorów. Bibliografię stanowi 135 pozycji. Praca napisana jest na wysokim poziomie.

Z Listy Osiągnięć, można się dowiedzieć, że doktorantka jest współautorką aż 9 publikacji, uczestniczyła w wielu (krajowych oraz międzynarodowych) konferencjach, jako autor prezentujący oraz brała udział w 4 projektach badawczych. Ponadto lista osiągnięć dodatkowych jest imponująca i obejmuje między innymi staż zagraniczny oraz wyróżnienia na konferencjach. Co istotne doktorantka jest współautorką wielu aplikacji grantowych.

Na podstawie bazy Scopus, pani Alicja Walewska jest współautorką 11 publikacji, jej index Hirscha to 5 a ilość cytowani to 56.

Biorąc pod uwagę stopień kariery, dorobek oceniam jako wyjątkowo imponujący.

Na tym etapie chciałbym poprosić o szczegółowe wyjaśnienie udziału doktorantki w powstanie prac, będących częścią tej pracy doktorskiej.

2. Ocena celu rozprawy i trafności tematu

Celem pracy była wieloaspektowa ocena wpływu środowiska zapalnego, związanego z astmą alergiczną, na właściwości mezenchymalnych komórek macierzystych rezydujących w płucach (lrMSCs). Badania obejmowały zarówno model zapalenia indukowanego ekstraktem HDM *in vivo*, jak i analizy *in vitro*, pozwalające określić wpływ bezpośredniej oraz pośredniej stymulacji prozapalnej na fenotyp, funkcje, potencjał różnicowania oraz regulację epigenetyczną MSCs.

Cel pracy należy ocenić jako jasno sformułowany, spójny i ambitny, ponieważ łączy podejście komórkowe, immunologiczne i molekularne. Jego realizacja pozwala na lepsze zrozumienie roli MSCs w patogenezie astmy oraz mechanizmów, poprzez które środowisko zapalne może modulować ich funkcje, co ma istotne znaczenie zarówno poznawcze, jak i potencjalnie terapeutyczne.

3. Ocena merytoryczna rozprawy

<u>Wprowadzenie do tematyki</u>

Wstęp został podzielony jest na 3 podrozdziały i stanowi przegląd kluczowych zagadnień stanowiących podstawę niniejszej pracy. Dodatkowo do pracy dołączona została praca przeglądowa, która w sposób przejrzysty ubogaca wprowadzenie do tematyki. Praca przeglądowa sama w sobie zawiera 177 pozycji bibliografii i poddana została już recenzji w renomowanym czasopiśmie *Cell Death and Disease.*

<u>Część Eksperymentalna</u>

Część praktyczna podzielona jest na Szczegółowy opis materiałów i metod (11 podrozdziałów), Wyniki (wraz z pracą oryginalną), Nieopublikowane Wyniki oraz Dyskusję i Wnioski.

Praca oryginalna została opublikowana w prestiżowym czasopiśmie *Stem Cell Research and Therapy* i poddana została już recenzji.

Przedstawione wyniki stanowią spójną i dobrze udokumentowaną analizę wpływu przewlekłego zapalenia astmatycznego na liczbę oraz funkcje mezenchymalnych komórek macierzystych rezydujących w płucach (lrMSCs). Autorka wykazała, że zapalenie indukowane ekstraktem HDM prowadzi do istotnego zmniejszenia liczby lrMSCs oraz głębokiej dysfunkcji komórek, które pozostają w zapalnym mikrośrodowisku. Szczególnie istotne jest wykazanie,

ul. Wszechnicy Piastowskiej 3, 61- 614 Poznań
tel. +48 61 829 1875
jrybka@amu.edu.pl; cnbmadm@amu.edu.pl
www.cnbm.amu.edu.pl

że obserwowane zmiany nie wynikają z wyczerpania rezerwuaru MSCs w szpiku kostnym, co sugeruje lokalny, tkankowo-specyficzny charakter zjawiska oraz selektywną wrażliwość lrMSCs na bodźce zapalne.

Na uwagę zasługuje konsekwentne połączenie wyników uzyskanych w modelu zwierzęcym z badaniami *in vitro* na ludzkich AD-MSCs, co wzmacnia wiarygodność wniosków i ich potencjalną translacyjność. Wykazanie utraty właściwości immunomodulujących i regeneracyjnych MSCs po ekspozycji na HDM, LPS oraz mediatory wydzielane przez aktywowane PBMCs wskazuje, że przewlekłe zapalenie może przeprogramowywać MSCs w kierunku fenotypu prozapalnego. Szczególnie interesujące są obserwacje dotyczące zwiększonej produkcji IL-6 oraz chemokin, co wpisuje się w koncepcję plastyczności MSCs (MSC1/MSC2) i podkreśla kluczową rolę mikrośrodowiska w determinowaniu ich funkcji.

Istotnym osiągnięciem pracy jest również wykazanie, że stymulacja prozapalna prowadzi do zahamowania różnicowania MSCs w kierunku adipogenezy i osteogenezy, przy jednoczesnym zachowaniu żywotności i proliferacji komórek oraz nasileniu chondrogenezy. Wyniki te sugerują funkcjonalne przeprogramowanie MSCs kosztem potencjału regeneracyjnego, co może mieć znaczenie dla procesów przebudowy tkanek w astmie. Dyskusja została osadzona w aktualnym stanie wiedzy, a autorka trafnie wskazuje na znaczenie preinkubacji (primingu) MSCs jako potencjalnej strategii zwiększającej skuteczność terapii komórkowych.

Podsumowując, wyniki pracy wnoszą istotny wkład w zrozumienie roli lrMSCs w patogenezie astmy oraz ograniczeń terapii opartych na MSCs w warunkach przewlekłego zapalenia. Jednocześnie otwierają nowe kierunki badań, zwłaszcza w zakresie mechanizmów epigenetycznych odpowiedzialnych za trwałe zmiany fenotypowe tych komórek.

Z ciekawości (jako astmatyk) i obowiązku recenzenta mam parę pytań:

Czy autorka jest w stanie określić, czy spadek liczby lrMSCs w płucach wynika głównie z ich eliminacji (np. apoptozy), migracji poza tkankę płucną, czy raczej z utraty markerów fenotypowych utrudniających ich identyfikację?

Na ile obserwowany prozapalny fenotyp MSCs (zwiększona produkcja IL-6 i chemokin) jest zjawiskiem odwracalnym po usunięciu bodźca zapalnego i czy autorka badała trwałość tych zmian w czasie?

W kontekście zahamowania adipogenezy i osteogenezy przy jednoczesnym nasileniu chondrogenezy – jak autorka interpretuje biologiczne znaczenie tego przesunięcia potencjału różnicowania w środowisku zapalnym płuc?

ul. Wszechnicy Piastowskiej 3, 61- 614 Poznań
tel. +48 61 829 1875
jrybka@amu.edu.pl; cnbmadm@amu.edu.pl
www.cnbm.amu.edu.pl

4. Uwagi końcowe

Rozprawa doktorska Pani mgr Alicji Walewskiej pt.: „Poznanie roli komórek macierzystych w procesie przebudowy dolnych dróg oddechowych w przebiegu astmy" ma bardzo wysoki poziom naukowy. Doktorantka wykazała się dużą inwencją naukową przy planowaniu i realizacji prac badawczych.

Podsumowując, stwierdzam, że praca spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim, w szczególności odpowiada warunkom określonym w art. 187 Ustawy z dn. 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz.U. z 2024 r., poz. 1571 ze zm.), w związku z czym wnoszę do Wysokiego Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o przyjęcie rozprawy i **dopuszczenie pani Alicji Walewskiej do publicznej obrony.**

Biorąc pod uwagę bardzo wysoki poziom naukowy przedstawionej pracy wnoszę o wyróżnienie rozprawy doktorskiej pani Alicji Walewskiej.

Na uwagę zasługuje nie tylko opublikowanie wyników pracy doktorskich w czasopismach o sumarycznym IF 15,4 ale również pozostałe osiągnięcia doktorantki. Przedstawiona praca jest wyjątkowo interesująca a jej wyniki stanowią istotny wkład w naukę.

PODPIS ZAUFANY
Jakub Dalibor
RYBKA
31.12.2025 12:18:17 GMT+1
Dokument podpisany elektronicznie
podpisem zaufanym

ul. Wszechnicy Piastowskiej 3, 61- 614 Poznań
tel. +48 61 829 1875
jrybka@amu.edu.pl; cnbmadm@amu.edu.pl
www.cnbm.amu.edu.pl