

Warszawa, 11.01.2026

Recenzja rozprawy doktorskiej Pani magister Leila Khani Khouzani

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska Pani Leila Khani Khouzani została wykonana pod kierunkiem dr hab. Łukasza Pułaskiego, prof. IBM PAN z Pracowni regulacji Transkrypcji z Instytutu Biologii Medycznej PAN.

Doktorantka ubiega się o nadanie stopnia doktora nauk w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Zaprezentowana rozprawa „**Functional outcomes of flame retardants action on immune cells/Funkcjonalne konsekwencje działania opóźniaczy palenia w komórkach układu odpornościowego**” została przedstawiona w języku angielskim.

Rozprawa została przedstawiona w formie cyklu 4 publikacji, ze (i) spisem treści, (ii) skrótów, (iii) wprowadzeniem teoretycznym, (iv) celami i hipotezami i (v) podsumowaniem technik badawczych (vi) dyskusją, (vii) konkluzjami i (viii) podsumowaniem w języku polskim i angielskim. Każda z załączonych publikacji zawiera dodatkowe podsumowanie każdej z publikacji z wyszczególnieniem jej znaczenia w cyklu. Na końcu doktorantka prezentuje dyskusję, wnioski i podsumowanie w języku polskim i angielskim

Tematyka rozprawy

Opóźniacze palenia są szeroko używane w produktach bezpośrednio oddziałujących na człowieka i znajdujących się w jego otoczeniu takich meble, tkaniny, materiały budowlane lub artykuły elektroniczne. Te substancje nie są biologicznie obojętne i znany jest ich negatywny wpływ na człowieka i środowisko. Dane epidemiologiczne wskazują na ich wpływ na wydzielanie hormonów, zaburzenia reprodukcyjne, neurorozwojowe, rozwój nowotworów czy też zaburzenia układu immunologicznego. Opóźniacze palenia akumulują się w tkankach i najprawdopodobniej przenikają przez łożysko.

Rozprawa skupia się na badaniu wpływu opóźniaczy palenia na układ immunologiczny, biorąc za punkt wyjścia opisany wpływ niektórych opóźniaczy na dysregulację odpowiedzi humoralnej i komórkowej taki jak na przykład obniżenie poziomu krążących przeciwciał, zaburzenie proporcji limfocytów Th1-Th2 lub Th17 czy też zmiany dojrzewania limfocytów T lub zmiany poziomu cytokin. Autorka rozprawy skupiła się na wrodzonej odpowiedzi immunologicznej i komórkach fagocytyzujących takich jak makrofagi.

Badania toksykologiczne sugerują, że niektóre opóźniacze palenia mogą wpływać na zmiany właściwości błon komórkowych, a co za tym idzie transport błonowy i dystrybucję receptorów. Takie zmiany właściwości błon mogą mieć znaczący wpływ na funkcje komórek, takich jak makrofagi, poprzez zmiany w procesach takich jak endocytoza, pinocytoza czy fagocytoza. Opóźniacze palenia mogą również zmieniać homeostazę redox, a w konsekwencji modyfikować uwalnianie wolnych rodników i zmieniać funkcje makrofagów takie jak zabijanie wewnątrzkomórkowe bakterii patogennych. Należy jednak podkreślić, że eksperymentalne wykazanie roli wpływu opóźniaczy palenia na makrofagi nie było szeroko demonstrowane.

**Prof. dr hab. Izabela
Sitkiewicz**

**Szkoła Główna
Gospodarstwa
Wiejskiego w
Warszawie**

**Instytut Biologii
Katedra Biochemii i
Mikrobiologii**

**ul. Nowoursynowska
159**

**02-776 Warszawa
+48 22 59 32761**

**izabela_sitkiewicz@
sggw.edu.pl**

www.sggw.pl

Obserwowane właściwości opóźniaczy palenia na komórki układu immunologicznego doprowadziły do sformułowania przez doktorantkę hipotez i celów badawczych.

Po wstępnych ocenach doktorantka wybrała 16 związków do badań, które są szeroko używane na świecie jako opóźniacze palenia. Po oszacowaniu ich wpływu w modelach *ex vivo* i po badaniach cytotoksyczności wybrano związki do badań prezentowanych w rozprawie.

Główna hipoteza badawcza twierdziła, że ekspozycja na wybrane opóźniacze palenia może mieć poważne wpływ na strukturę, przekazywanie sygnału i działanie ludzkich makrofagów. Poza główną hipotezą badawczą autorka przedstawia szereg hipotez badawczych:

1. Wybrane opóźniacze palenia mogą zmieniać biologiczne właściwości błon komórkowych makrofagów
2. Wybrane opóźniacze palenia mogą modyfikować transfer przez błony w makrofagach
3. Wybrane opóźniacze palenia mogą modyfikować homeostazę redoks w makrofagach
4. Wybrane opóźniacze palenia mogą wpływać na zdolność makrofagów do eliminacji patogenów

Ostatni punkt wstępu krótko omawia metodykę badań. Wstęp jest przejrzysty i zawiera informacje niezbędne do zrozumienia treści rozprawy.

W skład kolejnej części przedstawionej rozprawy wchodzi cztery oryginalne publikacje:

1. Cellular and physiological mechanisms of halogenated and organophosphorus flame retardant toxicity. **Khani L**, Martin L, Pułaski Ł. Sci Total Environ. 2023 doi: 10.1016/j.scitotenv.2023.165272. PMID: 37406685 (IF 8.2, 200pkt MNIŚW, 30 cytacji)
2. Tetrabromobisphenol A, but not bisphenol A, disrupts plasma membrane homeostasis in myeloid cell models - A novel threat from an established persistent organic pollutant. **Khani L**, Studzian M, Martins L, Gorzkiewicz M, Pułaski Ł. Sci Total Environ. 2025 Jan 20;961:178284. doi: 10.1016/j.scitotenv.2024.178284. Epub 2025 Jan 10. PMID: 39798458 (IF 8, 200pkt MNIŚW, 2 cytacje)
3. TBEP and TCP impair metabolic and immune functions in human macrophages: a novel redox related activity with potential immunotoxic consequences; **Khani L**, Studzian M, Martins L., Pułaski Ł. Submitted to Environment International (Lipiec 2025, IF 9,7; 140pkt MNIŚW)
4. The brominated flame retardant DecaBDE inhibits low-density lipoprotein micropinocytosis in human M2 macrophages **Khani L**, Studzian M, Martins L., Pułaski Ł. Submitted to Archives of Toxicology (Lipiec 2025, IF 6,9; 140pkt MNIŚW)

W rozprawie doktorskiej prezentującej opublikowane, lub złożone do recenzji, artykuły należy wyróżnić indywidualny i wiodący wkład doktoranta w powstanie pracy. Do każdej publikacji dołączono oświadczenia autorów o ich udziale w pracy. W związku z tymi oświadczeniami mam pewną uwagę dotyczącą uściślenia wiodącej roli doktorantki w eksperymentalnej części, np. które metody były opracowane przez doktorantkę i które eksperymenty wykonywane przez nią. Np. w publikacji nr 4 Leila Khani Khouzani ma określoną rolę jako „developing research methodology, performing the experiments and data analysis, writing the initial draft, reviewing and editing the manuscript, and data visualization”. Współautor, Maciej Studzian, w oświadczeniu wskazuje identyczną rolę “developing research methodology, performing the experiments and data analysis, writing the initial draft, reviewing and editing the manuscript, and data visualization”.

Oryginalność rozprawy

Publikacja nr 1 jest artykułem przeglądowym i stanowi bardzo szeroką analizę literatury na temat toksyczności opóźniaczy palenia. Zgadzam się ze stwierdzeniem doktorantki, że przygotowanie tej pracy stworzyło podwaliny koncepcyjne pod całą serię badań jaka jest prezentowana w kolejnych publikacjach. Analiza jest bardzo obszerna i krytyczna, systematyzuje rozproszone w literaturze zagadnienia dotyczące prezentowanego tematu. Na szczególną uwagę zasługuje graficzna edytorska strona tej publikacji (przygotowana przez współautora publikacji), która znakomicie ułatwia zrozumienie mechanizmów oddziaływania opóźniaczy na komórki.

Publikacja nr 2 dotyczy wpływu halogenowanych opóźniaczy palenia na właściwości błon komórkowych. Badania porównują wpływ znanego dysruptora endokrynowego – bisfenolu A z jego odpowiednikiem tetrabisfenolem A. Podstawowym wnioskiem z opublikowanych eksperymentów było potwierdzenie tezy o biofizycznym mechanizmie potencjalnej immunotoksyczności hydrofobowych opóźniaczy palenia związanych z zaburzeniami błon i bezpośrednią interakcją z jej składnikami. Cennym wynikiem okazało się wykrycie różnego wpływu badanych związków na błony zewnętrzne i błony organelli

Publikacja nr 3 testowała hipotezę, że opóźniacze palenia mogą modulować właściwości błon i wpływać na ich funkcję związaną z transportem lipidów w modelu komórkowym. Pokazano, że niektóre związki zaburzały pobieranie LDL na drodze redukcji pinocytozy przez zaburzenie kaskady regulatorowej. Badane opóźniacze nie zaburzały endocytozy, fagocytozy i żywotności komórek. Uzyskane wyniki wskazywały na udział regulacji ekspresji specyficznych genów w makrofagach związanych z procesem pinocytozy

Publikacja nr 4 opisuje testy wpływu opóźniaczy palenia na aktywność makrofagów przeciw bakteriom patogennym. Doktorantka pokazała, że badane związki zaburzą równowagę redox co wpływa na funkcje makrofagów związane z zabijaniem wewnątrzkomórkowych patogenów.

Głównym celem rozprawy było więc określenie immunotoksycznego wpływu opóźniaczy palenia na poziomie interakcji molekularnych, odpowiedzi komórkowej i wpływie na funkcję. Doktorantka wykazała, że wybrane opóźniacze palenia upośledzają działanie makrofagów poprzez odrębne mechanizmy modulujące wrodzoną odporność. W ramach realizacji prac zbadano biofizyczne parametry błon, przemiany błon, równowagę redoks i eliminację wybranego patogenu (*Staphylococcus aureus*).

Podsumowanie doktorantki obejmowały następujące konkluzje

1. Zakres właściwości immunotoksycznych i indukowanych efektów pomiędzy badanymi opóźniaczami palenia był mniejszy niż oczekiwany, bazując na wiedzy o złożoności układu immunologicznego
2. Doktorantka zidentyfikowała trzy nowe mechanizmy potencjalnej immunotoksyczności
3. Zaobserwowany wpływ opóźniaczy palenia na komórki odpowiadał stężeniom w wysoce zanieczyszczonych środowiskach, raczej niż w typowych spotykanych na co dzień stężeniach
4. Podczas badań zaobserwowano zależność pomiędzy hydrofobowością/hydrofilowością opóźniaczy palenia a strukturami komórkowymi, na które oddziałują
5. Związki takie jak TBBPA w inny sposób oddziałują na wewnętrzne i zewnętrzne błony komórkowe
6. Niektóre efekty opóźniaczy palenia mogą oddziaływać na komórki w sposób niebezpośredni przez regulację ścieżek przekazywania sygnału
7. Selektywna inhibicja pobierania LDL poprzez pinocytozę nie wpływa na ogólne zaburzenia metabolizmu makrofagów, i ma potencjał wpływania na tworzenie komórek piankowatych. Ta obserwacja wymaga dalszych badań

8. Z toksykologicznego punktu widzenia, szczególne traktowanie wzrostu produkcji ROS jako szkodliwego nie jest uzasadnione w przypadku komórek układu odpornościowego, co ilustruje immunotoksyczność TCP pośredniczona przez hamowanie produkcji ROS.
9. Inhibicja produkcji ROS i ATP przy braku właściwości fagocytarnych prowadzi do zaburzeń zabijania patogenów przez makrofagi i może mieć właściwości ochronne dla patogenów

Uwagi krytyczne/zagadnienia do omówienia podczas obrony

Doktorantka w swojej pracy skupiła się na badaniu wpływu opóźniaczy palenia na różne aspekty funkcjonowania błon komórkowych w makrofagach. Z punktu widzenia mikrobiologa najbardziej zainteresował mnie wpływ opóźniaczy palenia na interakcje typu patogen-gospodarz pomiędzy makrofagami a *Staph. aureus*.

Czy mogłabym prosić doktorantkę o zaprojektowanie/zaproponowanie cyklu doświadczeń dotyczących roli opóźniaczy palenia na oddziaływanie pomiędzy komórkami żelnymi a innymi bakteriami, włączając w to patogeny wewnątrzkomórkowe. Jakie mechanizmy oprócz zmienionych poziomów ROS i ATP mogłyby być zaburzone w interakcjach pomiędzy makrofagami a patogenami

Ocena końcowa

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, Doktorantka wykazała się wiedzą teoretyczną z zakresu prowadzonych badań oraz umiejętnościami prowadzenia prac naukowych i rozwiązywania problemów naukowych.

Na podstawie oceny rozprawy Pani magister Leila Khani Khouzani, mogę stwierdzić, że przedstawiona rozprawa spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim określone w ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” (Dz. U. z 2018 r., poz. 1668 z późniejszymi zmianami). Na podstawie powyższego, wnioskuję do Rady Naukowej IBM PAN o dopuszczenie Pani mgr Leila Khani Khouzani do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

M. Marona 11.01.26
[Signature]