



Kraków, 13 stycznia 2026

**WYDZIAŁ BIOCHEMII, BIOFIZYKI I BIOTECHNOLOGII,
ZAKŁAD MIKROBIOLOGII
Prof. dr hab. Joanna Koziel**

Recenzja rozprawy doktorskiej Pani mgr Leili Khani Khouzani

Praca doktorska pani mgr Leili Khani Khouzani zatytułowana „*Functional outcomes of flame retardant action in immune cells*” wykonana została pod kierunkiem pana promotora dr hab. Łukasza Pułaskiego, prof. IBM PAN, w Pracowni Regulacji Transkrypcji, Instytutu Biologii Medycznej PAN w Łodzi. Praca opisuje badania prowadzone z udziałem Doktorantki dotyczące poznania mechanizmów molekularnych działania opóźniaczy palenia na biologię makrofagów, w tym zmiany biofizyczne i biochemiczne ich błon komórkowych, równowagę redoks tych komórek oraz potencjał antybakteryjny. Rozprawa została przedstawiona jako zbiór spójnych tematycznie artykułów, dwóch publikacji i dwóch maszynopisów, które w chwili przygotowania recenzji nie zostały jeszcze opublikowane, ale zostały przyjęte do recenzji w renomowanych czasopismach naukowych. Teksty tych publikacji stanowią integralny element rozprawy, a poprzedza je dwudziestostronicowe wprowadzenie. Do rozprawy dołączono także oświadczenia wszystkich współautorów publikacji, w których opisano zaangażowanie poszczególnych osób. Podsumowując, przedstawiona do oceny rozprawa spełnia kryteria formalne wymagane dla tego typu prac.

Tematyka rozprawy

Tematyka rozprawy jest aktualna. Powszechne stosowanie opóźniaczy palenia stanowi globalny problem, ale opisywane efekty uboczne działania tych związków na człowieka mają głównie charakter opisowy i przedstawiają obserwacje zmian parametrów fizjologicznych i komórkowych. Oceniana praca ma istotny wkład w rozwój dyscypliny, bowiem koncentruje się na poznaniu molekularnych podstaw i identyfikacji mechanizmów działania wybranych związków. Wybór do badań makrofagów, komórek rzadko opisywanych w kontekście szkodliwego wpływu badanych ksenobiotyków, również stanowi element nowości, a ponadto

ma wyjątkową wartość ze względu na kluczowy udział tych komórek w chorobach zapalnych, infekcjach, nowotworach czy regeneracji tkanek. Uzyskane wyniki dowodzące, że wybrane bromowane i organofosforowe opóźniacze palenia zmieniają funkcje makrofagów stanowią istotne naukowe odkrycie. Potwierdzają tym samym konieczność dalszych badań nad immunoregulacyjną rolą opóźniaczy palenia w biologii tych komórek, ale także pozostałych komponentów sieci układu odpornościowego.

Wiedza kandydata

Lektura rozprawy pozwala domniemać, że Doktorantka posiada szeroką wiedzę teoretyczną zarówno w zakresie biochemii, immunologii a także biologii komórki. Niewątpliwie przygotowanie w formie pracy pogładowej pierwszej publikacji z cyklu, było doskonałym zabiegiem tutoringowym Promotora rozprawy i pogłębiło wiedzę Kandydatki. O dobrej znajomości tematu świadczy także opis wstępu i uzyskanych w trakcie doktoratu wyników, który wskazuje, że Doktorantka potrafi wyłowić najistotniejsze elementy pracy i opisać je w sposób syntetyczny i rzeczowy. Doskonałym przykładem znajomości tematu przez Doktorantkę jest dyskusja pracy, w której nawiązuje ona do różnych aspektów działania opóźniaczy palenia, w tym konsekwencji klinicznych, ale także zwraca uwagę na inne możliwości interpretacji uzyskanych danych i proponuje dalszą perspektywę badań. Krytyczna ocena uzyskanych wyników jest doskonałym dowodem wiedzy Doktorantki, jaką nabyła w trakcie realizacji swojego projektu.

Samodzielność kandydata

Teksty załączonych publikacji i maszynopisów wskazują, że Kandydatka jest dojrzałym naukowcem, który potrafi stawiać samodzielnie hipotezy a następnie planować i ostatecznie prowadzić badania, które umożliwią ich weryfikację. W oświadczeniach do każdej z zamieszczonych prac wskazano udział Doktorantki jako osoby m.in. optymalizującej metodologię badań, wykonującej i analizującej wyniki badań a wreszcie przygotowującej i korygującej maszynopisy.

Oryginalność rozprawy

Rozprawa stanowi oryginalne rozwiązanie problemu badawczego. Po pierwsze stanowi o tym wybór makrofagów jako modelu badawczego do badań nad opóźniaczami palenia. W tym miejscu warto podkreślić, że w badaniach Doktorantka stosowała liczne linie komórkowe oraz komórki pierwotne, ze zwróceniem uwagi na ich polaryzację, co jest ogromną zaletą, bo niestety nie stanowi to standardu w tego typu badaniach. Ponadto, praca nie powiela utartych schematów badań, ale jest oryginalnym i co najważniejsze kompleksowym przewodnikiem do badań nad opóźniaczami palenia uwzględniającym właściwy wybór cząsteczek i uzupełniających się lub alternatywnych metod badawczych, pozwalających na ocenę szybkich i opóźnionych reakcji komórek. To odmienne od dotychczasowych podejście badacze i zastosowanie adekwatnych do potrzeb modeli makrofagów umożliwiło identyfikację odmiennego podłoża molekularnego reakcji komórek na krótką i długą ekspozycję na badane ksenobiotyki. Cennym jest metodyczny wybór cząsteczek do badań z uwzględnieniem różnych modyfikacji chemicznych, odpowiednich związków kontrolnych oraz wykorzystanie stężeń nietoksycznych dla badanych komórek.

Uwagi krytyczne/pytania

1. Według oświadczeń dołączonych do każdej z prac Doktorantka miała istotny udział w ich powstawaniu, warto jednakże, celem czytelności przekazu, wyszczególnić jakie konkretnie eksperymenty były przez nią wykonywane.
2. Doktorantka wskazuje, że weryfikację wpływu opóźniaczy palenia na biologię makrofagów należałoby przeprowadzić wykorzystując modele *in vivo*. Jednocześnie krytycznie odnosi się do opisywanego w literaturze modelu Danio pręgowanego czy modelu szczurzego. Proszę zatem o przedstawienie możliwego scenariusza dalszych badań *in vivo* proponowanego przez Doktorantkę, który byłby jej zdaniem optymalny.
3. Czy badane opóźniacze palenia mogą zmieniać biologię komórek nabłonkowych jako tych mających z nimi bezpośredni kontakt i tą drogą wpływać na funkcje makrofagów tkankowych? Jaki model badawczy można by zaproponować, aby zweryfikować ten pośredni wpływ na makrofagi?
4. W badaniach prezentowanych w maszynopisie nr 4. wykazano wpływ TCP na równowagę redoks, co w konsekwencji redukuje zdolność makrofagów do eliminacji *S. aureus* odnotowany w czasie 6h po infekcji. Czy były podjęte próby oceny wpływu TCP na długoterminowe (kilkudniowe) przeżywanie *S. aureus* wewnątrz makrofagów? Czy

można zaproponować model badawczy, w którym wykorzystane zostaną bakterie mniej wrażliwe lub niewrażliwe na zabijanie z udziałem ROS oraz model makrofagów, w którym dominuje eliminacja bakterii oparta na działaniu enzymów i peptydów antybakteryjnych?

5. W badaniach prezentowanych w maszynopisie nr 4. wykazano wpływ TCP na metabolizm mitochondriów – czy może to mieć znaczenie w biologii nowotworów i fenotypem makrofagów TAM?

Ocena Końcowa

W prezentowanej rozprawie Doktorantka podsumowała także swoją aktywność naukową, którą należy uznać za imponującą na tym etapie kariery naukowej. Wyszczególniła liczbę publikacji doświadczalnych, których jest lub będzie współautorem, udział w konferencjach naukowych, nagrody oraz staże naukowe. Te informacje wskazują na dodatkowe, poza realizacją badań do doktoratu, aktywne zaangażowanie naukowe Doktorantki.

Podsumowując recenzję niniejszej dysertacji warto podkreślić dopracowaną konstrukcję tej rozprawy. Rozpoczyna się ona bowiem od rzetelnej analizy tematu umożliwiającej identyfikację problemu i zaplanowanie badań, poprzez wysunięcie hipotez badawczych, które weryfikowano w toku prac eksperymentalnych. Autorka w pełni zrealizowała zaplanowane cele stosując liczne, adekwatne do potrzeb metody, co dowodzi, że dobrze opanowała niezbędny warsztat badawczy. Warto podkreślić wysoką wartość naukową przeprowadzonych badań i ich aktualność w sferze potrzeb zdrowia publicznego. Uzyskane wyniki są nowatorskie, ale co kluczowe uświadamiają potrzebę prowadzenia szczegółowych badań nad opóźniaczami palenia i wskazują na konieczność zwiększenia kontroli ich zastosowania w przemyśle celem ochrony zdrowia. Praca ta stanowi bardzo dobre dzieło, które udowadnia wiedzę, samodzielność a tym samym dojrzałość naukową Doktorantki. Oceniam ją bardzo wysoko. Przedstawiona rozprawa doktorska spełnia zatem kryteria formalne wymagane dla tego typu prac, czyli warunki określone w art. 187 ust. 1-2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t. j. Dz. U. z 2024 r. poz. 1571). Na tej podstawie wnoszę do Rady Naukowej IBM PAN o dopuszczenie mgr Leili Khani Khouzani do dalszych etapów postępowania ws. nadania stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Ponadto uznaję rozprawę doktorską za godną wyróżnienia ze względu na jej wysoką wartość naukową, oryginalność konceptu badań i otwarcie tym samym dalszych perspektyw prac naukowych, które umożliwią rzetelną ocenę mechanizmu działania opóźniaczy palenia na zdrowie człowieka.



Prof. dr hab. Joanna Koziel