

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

Katedra i Klinika Hematologii,
Transplantacji Szpiku i Terapii Komórkowych
60-569 Poznań, ul. Szamarzewskiego 84; tel. +48 61 854 93 83

Poznań, dnia 7 stycznia 2026r

Prof. dr hab. n. med. Dominik Dytfeld
Katedra i Klinika Hematologii,
Transplantacji Szpiku i Terapii Komórkowych
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej lekarza Filipa Aleksandra Garbicza

Rola kinaz PIM w komórkach nowotworowych i mikrośrodowisku szpiczaka mnogiego

Zgodnie z uchwałą Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z dnia 19.11.2025 o powołaniu mnie na recenzenta wyżej wymienionej rozprawy, mam zaszczyt przedstawić poniższą opinię.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. Filipa Aleksandra Garbicza dotyczy roli kinaz PIM w patogenezie szpiczaka plazmocytozy, zarówno w samych komórkach nowotworowych, jak i w ich mikrośrodowisku, ze szczególnym uwzględnieniem komórek śródbłonna szpiku kostnego. Tematyka pracy wpisuje się w aktualne oraz dynamicznie rozwijające się obszary badań nad nowotworami układu krwiotwórczego, łącząc zagadnienia biologii nowotworu, mikrośrodowiska guza, a także badań translacyjnych ukierunkowanych na identyfikację nowych celów terapeutycznych.

Szpiczak plazmocytowy pozostaje chorobą nieuleczalną, mimo istotnego postępu w zakresie terapii obserwowanego w ostatnich dekadach. Poszukiwanie nowych strategii leczenia, w tym terapii ukierunkowanych molekularnie oraz oddziałujących jednocześnie na komórki nowotworowe i ich niszę, stanowi jedno z kluczowych wyzwań współczesnej hematologii. Kinazy PIM, ze względu na ich udział w regulacji proliferacji, przeżycia komórek nowotworowych oraz interakcji z mikrośrodowiskiem, stanowią interesujący, a jednocześnie wciąż niedostatecznie poznany obszar badań. Wybór tematyki rozprawy należy zatem uznać za trafny, aktualny i dobrze uzasadniony naukowo.

Rozprawa ma charakter pracy eksperymentalnej i obejmuje bardzo szeroki zakres badań prowadzonych z wykorzystaniem nowoczesnych metod biologii molekularnej, biologii komórki, genomiki funkcjonalnej oraz modeli *in vivo*. Cele pracy zostały sformułowane jasno i logicznie, a ich realizacja jest konsekwentna i spójna. Autor postawił sobie za zadanie kompleksową ocenę znaczenia kinaz PIM w biologii szpiczaka plazmocytozy, identyfikację mechanizmów regulujących ich akumulację, analizę skutków farmakologicznego oraz genetycznego hamowania tych kinaz oraz ocenę ich roli w mikrośrodowisku szpiczaka. Wszystkie te cele zostały zrealizowane w pełnym zakresie.

Na szczególną uwagę zasługuje bardzo szeroki i nowoczesny warsztat badawczy Autora. W pracy wykorzystano analizy danych wielkoskalowych, w tym genome-wide CRISPR/Cas9 dependency screens, analizy RNA-seq, scRNA-seq oraz CHIP-seq, uzupełnione badaniami ekspresji genów i akumulacji białek, analizami funkcjonalnymi, badaniami na liniach komórkowych i komórkach od pacjentów, a także modelami zwierzęcymi *in vivo*. Dobór metod jest adekwatny do postawionych celów badawczych, a ich opis, choć momentami za bardzo obszerny, pozwala na jednoznaczną ocenę poprawności przeprowadzonych doświadczeń. Tak szeroki zakres zastosowanych technik świadczy o bardzo dobrym przygotowaniu metodologicznym Doktoranta oraz jego dużej samodzielności badawczej.

Uzyskane wyniki są obszerne, spójne i logicznie uporządkowane. Autor wykazał, że kinazy PIM odgrywają kluczową rolę w przeżyciu i proliferacji komórek szpiczaka plazmocytozy, ze szczególnym znaczeniem PIM2 jako dominującej izoformy. Wysoka akumulacja kinaz PIM została powiązana z bardziej zaawansowaną chorobą oraz gorszym rokowaniem. Praca przekonująco dokumentuje skuteczność farmakologicznej inhibicji kinaz PIM z użyciem związku MEN1703 zarówno w badaniach *in vitro*, jak i *in vivo*, w tym w modelach

wykorzystujących komórki szpiczaka pozyskane od chorych. Istotnym elementem pracy jest również wykazanie synergizmu pomiędzy inhibicją kinaz PIM, a inhibitorami proteasomów.

Na szczególne podkreślenie zasługuje część pracy poświęcona roli kinaz PIM w mikrośrodowisku szpiczaka, w tym w komórkach śródbłonna szpiku. Autor wykazał, że kinazy PIM, zwłaszcza PIM1 i PIM3, odgrywają istotną rolę w regulacji funkcji angiogennych, organizacji cytoszkieletu oraz parakrynnego wsparcia komórek nowotworowych. Ten aspekt pracy ma charakter wyraźnie nowatorski i stanowi istotne rozszerzenie dotychczasowej wiedzy w tym zakresie.

Interpretacja uzyskanych wyników jest zasadniczo trafna i poprawna. Autor umiejętnie odnosi swoje obserwacje do aktualnego stanu wiedzy, a wnioski wyciągnięte z przeprowadzonych badań są logiczne i dobrze uzasadnione. W nielicznych miejscach interpretacja wyników wydaje się nieco bardziej zdecydowana niż bezpośrednio wynikałoby to z przedstawionych danych, jednak nie wpływa to istotnie na ogólną, bardzo wysoką ocenę merytoryczną pracy i odzwierciedla entuzjazm badawczy Doktoranta.

Część dyskusyjna jest poprawna i spójna z wynikami, choć miejscami ma charakter zachowawczy. Autor wskazuje ograniczenia pracy oraz możliwe kierunki dalszych badań, w tym potencjalne implikacje kliniczne. Rozdział wprowadzający jest bardzo obszerny i momentami wykracza poza bezpośrednie potrzeby rozprawy doktorskiej, jednak świadczy o bardzo dobrej znajomości literatury przedmiotu. W pracy występują również drobne uchybienia redakcyjne i edytorskie, które nie mają jednak wpływu na jej wartość naukową.

Doktorant wykazał się umiejętnością sformułowania i rozwiązania złożonego problemu badawczego, uzyskał interesujące i obiecujące wyniki oraz zaprezentował bardzo dobrą znajomość problematyki prowadzonych badań. Całość pracy świadczy o wysokim stopniu samodzielności badawczej Autora oraz jego dojrzałości naukowej.

Podsumowując, rozprawa doktorska lek. Filipa Aleksandra Garbicza stanowi oryginalne i wartościowe osiągnięcie naukowe, spełniające metodologiczne, strukturalne i merytoryczne wymogi stawiane pracom doktorskim w dyscyplinie nauki medyczne. Praca wnosi istotny wkład w poznanie biologii szpiczaka plazmocytoowego oraz wskazuje nowe, potencjalnie istotne cele terapeutyczne.

Na dodatkowe uznanie zasługuje fakt, że przedstawione badania były w przeważającej mierze finansowane w drodze konkurencyjnych procedur grantowych, co świadczy o wysokiej dojrzałości badawczej Autora oraz jego zdolności do samodzielnego funkcjonowania w nowoczesnym systemie badań naukowych opartym na finansowaniu grantowym. Prace realizowano w ramach licznych projektów krajowych i międzynarodowych, w tym m.in. grantów Diamond (0071/DIA/2016/45), PRELUDIUM (2018/31/N/NZ5/03214), OPUS (2019/35/B/NZ5/02824) oraz ETIUDA (2020/36/T/NZ5/00610) Narodowego Centrum Nauki, a także projektów TEAM (POIR.04.04.00-00-5C84/17-00) i TEAM-NET (POIR.04.04.00-00-16ED/18) Fundacji na rzecz Nauki Polskiej oraz grantu ExCELLent (edycja 2022) realizowanego we współpracy z PBKM S.A. FamiCord Group. Skuteczne pozyskiwanie finansowania w otwartych konkursach grantowych, przy jednoczesnej realizacji złożonego programu badań eksperymentalnych, potwierdza bardzo wysoki poziom samodzielności naukowej Autora oraz jego pełną gotowość do prowadzenia niezależnych projektów badawczych.

W mojej ocenie rozprawa spełnia wszystkie wymagania stawiane kandydatom do stopnia doktora nauk medycznych w tym szczególnie spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz.1668) i wnoszę do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Filipa Aleksandra Garbicza do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ze względu na wysoki poziom merytoryczny rozprawy, nowatorski charakter uzyskanych wyników, bardzo szeroki i nowoczesny warsztat badawczy oraz wyraźny potencjał translacyjny przedstawionych badań, wnoszę również o wyróżnienie rozprawy. Uzyskane wyniki stanowią podstawę do dalszych działań o charakterze translacyjnym, w tym do projektowania i realizacji badań klinicznych ukierunkowanych na hamowanie kinaz PIM, zarówno jako monoterapii, jak i w strategiach leczenia skojarzonego u chorych na szpiczaka plazmocytoowego.

Prof. dr hab. n. med. Dominik Dytfeld

UNIwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Katedra i Klinika Hematologii
Transplantacji i Terapii Komórkowej
60-569 Poznań, ul. Szamarzewskiego 84