



UNIwersytet JAGIELLOŃSKI  
W KRAKOWIE

Wpł. dnia 09-01-2026  
Lp. 12  
Kraków, 7 stycznia 2026

WYDZIAŁ BIOCHEMII, BIOFIZYKI I BIOTECHNOLOGII

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Kingi Godkowicz,  
pt. Aktywność komórek NK w mikrośrodkowisku komórek  
starzejących**

**Wykonana w Laboratorium Immunologii Molekularnej Nowotworów  
Zakładu Onkologii Doświadczalnej  
Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda  
Polskiej Akademii Nauk  
we Wrocławiu  
pod opieką dr hab. Wojciecha Kałasa  
recenzent: dr hab. Przemysław M. Płonka**

### 1. Tematyka rozprawy

*czy tematyka rozprawy doktorskiej dotyczy zagadnień istotnych dla rozwoju dyscypliny nauki biologiczne:*

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska dotyczy komórek „naturalnych zabójców”, uważanych za specyficzną formę obrony przeciwnowotworowej organizmu. Uważa się, że w naszym organizmie komórki w pewnym procencie stale ulegają transformacji nowotworowej, a następnie, w niesprzyjających z punktu widzenia organizmu warunkach - promocji i progresji. Jest to wynikiem immanentnych cech organizmów tkankowych, które jednak aktywują procesy „nadzoru immunologicznego”, dzięki któremu rozwój nowotworów zachodzi rzadko. Komórki NK to jeden z mechanizmów tego nadzoru, obecne w organizmie w sposób ciągły rozpoznają i eliminują wiele stransformowanych komórek nowotworowych. To, że nie wszystkie, wynika z wielu okoliczności, np. zjawisk tolerancji immunologicznej, ale również wejścia małej grupy komórek w „stan drzemący” („dormant”), dzięki czemu mogą się one „wyśliznąć” („sneaking through”) spod nadzoru immunologicznego. Same komórki nowotworowe również ewoluują, zmieniają swój stan, podobnie jak inne – ulegają starzeniu i różnym formom obumarcia. Owo starzenie i śmierć komórkowa mogą być wynikiem immanentnej ewolucji, różnicowania, ale również działania czynników terapeutycznych (leków). Zadaniem tej rozprawy było przedstawienie roli komórek NK rozpoznających środowisko starzejące komórek nowotworowych pod wpływem leków, ale również same podlegających czynnikom sprzyjającym starzeniu. Pani doktorantka przeanalizowała dostępne linie komórek nowotworowych wybierając podatne na starzenie (linie: HCV29 i A 549, komórki ludzkie raka pęcherza i raka płuc), dokonała analizy czynników starzenia, przebiegu starzenia i zmian w mikrośrodkowisku hodowli komórkowych, które wpływają na przeżycie zarówno komórek nowotworowych, jak i komórek NK. Do badań wybrano linię komórek NK-92, które same są stransformowane i dzięki temu proliferują w sposób kontrolowany in vitro. Odróżnia to sytuację doświadczalną od sytuacji terapeutycznej in vivo, gdzie dochodzi do rozwoju nowotworu i starzenia komórek

nowotworowych w obecności prawidłowych komórek NK. Oddziaływanie kilku heterogennych populacji komórkowych o różnym zaangażowaniu w proces starzenia jest problemem natury biologicznej, kluczowym w poszerzeniu wiedzy ogólnej i medycznej i spełnia założenia rozprawy doktorskiej w dyscyplinie nauk biologicznych.

## **2. Wiedza kandydata**

*ocena wraz z uzasadnieniem, czy rozprawa doktorska prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora w dyscyplinie nauki biologiczne:*

Praca doktorska mgr Kingi Godkowicz została wsparta 271 zacytowanymi pracami, a przedstawiona na 150 stronach zawierających 23 rysunki, 7 tabel, 6 schematów a także kody QR do 2 filmów.

Część wstępna oraz część „Materiałów i metod” analizuje dostępną wiedzę na temat zjawisk odpornościowych oraz biologii komórek nowotworowych. Zagadnienia te są ściśle związane z tematyką macierzystego zakładu obecnego recenzenta – Zakładu biofizyki i biologii nowotworów WBBiB UJ, a zatem mogą być w sposób kompetentny ocenione pozytywnie, jako spełniające kryteria ogólnej wiedzy doktorantki w dyscyplinie nauki biologiczne. Znajomość przez panią magister biologii nowotworów spełnia wymagania stawiane doktorantom, którzy samodzielnie rozważają i analizują przyczyny rozwoju choroby nowotworowej, podatności nowotworów na terapię i procesy immunologiczne, zachodzące w tkance prawidłowej i patologicznej. Wydaje się, że wybór przez doktorantkę Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda PAN we Wrocławiu jest celowe wobec zainteresowań explicite tą tematyką. Kolejnymi argumentami są prace badawcze opublikowane i zaprezentowane przez doktorantkę. Tematyka doktoratu jest pogłębioną analizą wybranych aspektów biologii komórek nowotworowych w układzie doświadczalnym. Pani magister wykazała się przy tym dogłębną znajomością metod i modeli badawczych, które zostały potem wykorzystane do znalezienia odpowiedzi na postawione pytania badawcze. Znajomość metod terapeutycznych, oddziaływania leków z materiałem genetycznym komórek nowotworowych, owocujące modyfikacją ich biologii zostały zaprezentowane w formie publikacji, a także samodzielnie przygotowanych i przedstawionych plakatów i wystąpień kandydatki, przez co ilustrują jej wiedzę i umiejętności w zakresie tematyki badawczej Instytutu. Stanowi to ważne kryterium oceny pani Kingi Godkowicz jako kandydatki ubiegającej się o stopień naukowy doktora.

## **3. Samodzielność kandydata**

*ocena wraz z uzasadnieniem, czy rozprawa doktorska wykazuje umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej przez osobę ubiegającą się o nadanie stopnia doktora:*

Pani mgr Kinga Godkowicz przedstawiła do oceny rozprawę doktorską, w której wymieniła siebie jako jedyną autorkę, pracującą pod opieką dr hab. Wojciecha Kałasa z IITD. Tematyka jest ściśle powiązana z tematyką biologiczną omówioną wcześniej przez obecnego recenzenta. Pani Kinga zaprezentowała wyniki swoich badań w zakresie pracy doktorskiej na dwu konferencjach, jako jedyna autorka, w formie wystąpień ustnych, monograficznych. Są to jedyne materiały udostępnione w domenie publicznej, a dotyczące ściśle tematyki obecnej dysertacji. Świadczy to o samodzielności doktorantki w ocenianą pracę badawczą. Można przypuszczać, że wystarczającym kryterium samodzielności jest przygotowana przez doktorantkę prezentacja tych danych podczas obrony i, co ważne, dyskusja. Ponieważ praca doktorska została przygotowana do oceny, jako monotematyczna,

Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii UJ

rozbudowana dysertacja, a nie jako „spinka” opublikowanych prac eksperymentalnych, nie ma wątpliwości co do samodzielności udziału w niej pani Kingi. Zagadnienia te powinny jednakże zostać zwieńczone publikacjami, z uwagi na ich potencjalną nośność merytoryczną. Wspomniane dwie prezentacje ustne dodają wagi zaprezentowanym wynikom, a jednocześnie dokumentują samodzielność doktorantki w analizie zagadnień. Zdaniem recenzenta, taka kolejność sposobu prezentacji wyników jest logiczna, a przy tym dodaje wagi opiniom komisji doktorskiej i recenzentów, co jest dodatkowym kryterium wyróżniającym tę samodzielnie przygotowaną rozprawę doktorską.

#### **4. Oryginalność rozprawy**

*ocena wraz z uzasadnieniem, czy rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, oryginalne rozwiązanie w zakresie zastosowania wyników własnych badań naukowych w sferze gospodarczej lub społecznej:*

Alexis Carrel, laureat Nagrody Nobla z 1912 roku interesował się bardzo ważnym kryterium ewolucji materii żywej, komórek i tkanek (w tym narządów w kulturach *in vitro*), jakim jest czas. Sformułował (być może opierając się na „Fenomenologii wewnętrznej świadomości czasu” Edmunda Husserla, nauczyciela krakowskiego fenomenologa, Romana Ingardena) pojęcie czasu wewnętrznego, będącego fenomenem obrazowanym inaczej dla różnych bytów biologicznych, dla różnych narządów, czy komórek. Analiza wzrostu nowotworów *in vivo* lub komórek nowotworowych *ex vivo*, w środowisku komórek odpornościowych otwiera pole do rozważenia tej kwestii, czy nowotwór doświadcza swoistej „świadomości” czasu wewnętrznego, innego, niż dla komórek prawidłowych, a jeszcze innego dla komórek odpornościowych, a w konsekwencji, czy pojęcie czasu wewnętrznego jest istotne w analizie i przewidywaniu wzrostu i kierunku rozwoju populacji komórkowych. Co stanie się z pobudzonymi do aktywności cytotoksycznej komórkami odpornościowymi po „zwalczeniu” populacji nowotworowej? Fundamentalna jest tu kwestia starzenia się populacji, zarówno nowotworowej, jak i odpornościowej, jak i aktywnej populacji komórek odpornościowych w obliczu starzenia się komórek nowotworowych. Kluczowym staje się tu pojęcie starzenia komórek, spontanicznego czy wywołanego czynnikami terapeutycznymi, zwłaszcza lekami, można by jednak poszerzyć pytanie o czynniki fizyczne i chemiczne – promieniowanie, pH, niedotlenienie. Kwestia starzenia się jest jednym z kluczowych zagadnień biologicznych (a zatem i biomedycznych), po pierwsze – umożliwia ewolucję, a po drugie, jest konsekwencją specjalizacji grup komórek, przejawiającej się np. utratą jądra komórkowego (np. erytrocyty), terminalnym różnicowaniem (np. keratynocyty łodygi włosów), lub apoptozą komórek po spełnieniu swych funkcji biologicznych w embriogenezie, a także w odpowiedzi na reakcję immunologiczną.

Doktorantka z wielką precyzją trafiła w te zagadnienia ze swoją metodyką i planami badawczymi. „Naturalni mordercy” – komórki NK są unikalną grupą wywodzącą się z linii limfocytarnej, stanowiąc oryginalny, specyficzny mechanizm odpornościowy, będąc przejawem odporności nieswoistej – atakują różne grupy komórek nowotworowych, ale również swoistej – wyodrębniając komórki nowotworowe spośród innych komórek i tkanek organizmu, i te niszcząc. Układ odpornościowy organizmu jako całość jest systemem kognitywnym – reaguje na zmieniające się środowisko komórkowe i podejmuje decyzje – czy podjąć walkę z daną populacją komórek nowotworowych, czy włączyć mechanizmy anergii – tolerancji. Jak widać,



wspomniana swoista „świadomość” systemów komórkowych, być może datująca się od prac fenomenologicznych Husserla i Carrella, nie jest tylko obrazową metaforą. Niniejszy komentarz do prac Doktorantki, w mniemaniu obecnego recenzenta, przemawia za oryginalnością tematyki podjętej przez Nią w pracy nad doktoratem. Oryginalnością i trafnością.

**5. Pytania i/lub uwagi krytyczne, na które Recenzent oczekuje odpowiedzi kandydata w czasie obrony:**

Recenzent, w przypadku pracy atrakcyjnej merytorycznie, wykorzystuje zaproszenie do recenzji jako okazję do dowiedzenia się nieco więcej na dany temat, zwłaszcza w kontekście własnych zainteresowań. Dlatego ta część recenzji ma raczej charakter polemiki i dociekań, niż krytyki.

- 5.1. Pani Kinga Godkiewicz poświęciła wiele czasu i wysiłku, aby sformułować i dookreślić pojęcie starzenia komórek, zwłaszcza nowotworowych, wywołanego terapią (lekami) oraz spontanego. Jaki jest Pani stosunek do zjawiska terminalnego różnicowania komórek prawidłowych, np. erytrocytów, czy keratynocytów włosa? Czy jest to efekt starzenia? Kontrolowanej śmierci komórek? Jak można by odnaleźć się wśród tych pojęć? Czy jednym z kryteriów określenia starzenia jest oddziaływanie z komórkami NK, lub innymi komórkami immunologicznymi?
- 5.2. Doktorantka zwróciła uwagę na czynniki generowane przez komórki NK, a związane ze stresem oksydacyjnym, aktywnymi formami tlenu (ROS) produkowanymi w odpowiedzi na obecność komórek nowotworowych. Pojawia się tu pytanie, jaki jest związek z czynnikami starzenia w środowisku komórek nowotworowych, a stresem oksydacyjnym generowanym przez komórki NK, czy jest on konsekwencją starzenia i w jakim stopniu wpływa na starzenie, zwłaszcza komórek NK?
- 5.3. Komórki NK produkują tlenek azotu i generują per se stres nitrozatywny. Być może NO stanowi tu również czynnik przeciwnowotworowy. Z drugiej strony wiadomo, że wpływ NO na populacje komórek nowotworowych jest ambiwalentny, NO może działać proangiogenetycznie w niektórych typach nowotworów. Czy indukcja syntaz NO, zwłaszcza NOS 2 była brana pod uwagę i czy miała związek z aktywacją oksydazy NADPH (NOX)? Czy NO wpływa na starzenie komórek nowotworowych, czy może jest wynikiem ich starzenia?
- 5.4. Czy wiadomo coś na temat melanogenezy w kontekście aktywacji komórek NK? Była mowa o generowaniu lipofuscyny, jako produktu procesów starzenia. Wiadomo, że w komórkach upigmentowanych lipofuscyna jest produktem starzenia melanocytów, produktem oksydacji lipidów w obecności melanin, co może być przyczyną postępującej degeneracji np. nabłonka upigmentowanego siatkówki oka (RPE). Czy komórki NK mogą mieć wpływ na melanizację, w tym na aktywność populacji czerniaka (czerniaka błony naczyniowej oka)? Czy badano kiedyś oddziaływanie komórek NK z komórkami upigmentowanymi?
- 5.5. Doktorantka ze szczegółami opisała zmiany w składzie pożywek (środowiska zewnętrznego) badanych populacji komórek nowotworowych, w tym komórek starzejących pod wpływem czynników farmakologicznych oraz odpowiedzi komórek NK. Czy fakt, że była to populacja komórek stransformowanych (NK-92), a zatem swoiście „nieśmiertelnych”, miał związek ze starzeniem, a raczej z brakiem starzenia komórek NK, i czy można prognozować zachowanie w tym



kontekście prawidłowych komórek NK w środowisku nowotworu in vivo? Układ nie był analizowany in vivo, ale przecież do sytuacji in vivo powinny takie badania zmierzać?

- 5.6. Czy rozważano, w trakcie opisywanych badań lub na przyszłość, interakcje pomiędzy nowotworami, w układzie nowotworów kolidujących lub populacji mieszanych? Takie układy miały miejsce w przypadkach klinicznych i wiadomo, że komórki nowotworowe inaczej zachowują się w populacjach mieszanych, w guzach kolidujących, niż w populacjach izolowanych. Pani Kinga wyodrębniła do badań dwie różne linie komórek nowotworowych. Interakcje kilku nowotworów mają tu ważny udział w oddziaływaniach z komórkami NK i w ogóle z układem odpornościowym.
- 5.7. Czy brano pod uwagę problem interakcji pomiędzy nowotworem pierwotnym a wtórnym, pomiędzy guzem pierwotnym a przerzutami, w układzie odporności uprzedniej czy jednoczesnej (concomitant, sinecomitant immunity), i czy brano pod uwagę, w aktualnych badaniach lub na przyszłość, rozważenie takich oddziaływań, z udziałem komórek NK? Czy odporność „concomitant” lub „sinecomitant” miała by jakiś wpływ na starzenie?
- 5.8. Pytanie dotyczące statystyki – w jaki sposób brano pod uwagę typ rozkładu parametrów badanych? Jeżeli rozkład parametrów, wariancja wokół wartości oczekiwanej, nie miały charakteru rozkładu normalnego, do porównań statystycznych nie powinny być brane pod uwagę testy parametryczne. Czy w badaniach porównywano również rozrzut (wariancję), np. z zastosowaniem testu F Snedecora? Wydaje się, że badane parametry wynikające z aktywacji komórek NK i reaktywności komórek nowotworowych na substancje wywołujące starzenie (starzenie per se), musiały mieć wpływ na rozrzut, który jest ważną cechą wzrostu populacji i dostarcza cennych informacji o badanych populacjach komórek. W opisywanych systemach wydaje się, że rozkład nie był normalny, a rozrzut wartości reprezentatywnych wokół wartości oczekiwanej mógł wynikać z obecności kilku populacji różniących się parametrami wzrostu. Pojawia się tu wspomniany wcześniej problem czasu wewnętrznego, który na pewno miał wpływ na wyniki.
- 5.9. Kontynuując rozważania dotyczące rozrzutu, warto sprawdzić, czy stosowanie środowiska hodowlanego bogatego i ubogiego w składniki odżywcze wpływa na rozrzut wyrażany za pomocą wariancji, a reprezentowany odchyleniem standardowym (SD). W badaniach ekologicznych pokazano, że rozrzut wielu mierzonych parametrów, np. barwa, masa ciała, obwód pnia itp. zależy od zasobów środowiska, w środowiskach ubogich rozrzut jest większy. Ów „dobór różnicujący” jest jednym z mechanizmów ewolucji populacji. W opisywanych badaniach warto wziąć pod uwagę ten parametr statystyczny opisujący populacje komórek, tym bardziej, że obserwowany w precyzyjnie kontrolowanych warunkach hodowlanych. Pojawia się od razu pytanie, czy komórki NK kontrolują takie heterogeniczne populacje, czy wynika to z procesów starzenia i jakiego typu. Innymi słowy, czy z „punktu widzenia” populacji nowotworowej można to traktować, jako „prześlizgiwanie” (sneaking through), opisywane u niektórych typów nowotworów.



**6. Inne spostrzeżenia dotyczące treści lub formy rozprawy (opcjonalnie):** Oprócz wątków i uwag formalnych jeszcze dwa wątki w zasadzie techniczne obecny recenzent poczuwa się w obowiązku zamieścić, sam będąc pouczonym w odpowiednim miejscu i czasie przez swojego metnora. Stwierdzenie, że celem przedstawionej rozprawy jest zbadanie czegoś, to tautologia, ponieważ rozprawa w naukach ścisłych i przyrodniczych zwykle polega na zbadaniu czegoś. Bada się coś, by wysnuć wnioski i uzyskać odpowiedzi na cele zawarte we wstępie do rozprawy. Praca powinna formułować te cele, najlepiej w postaci pytań typu – co, jak, a przede wszystkim – dlaczego, i tak jest definiowana praca doktorska – samodzielne sformułowanie i wyjaśnienie problemu.

Drugi punkt krytyki dotyczy właśnie celów i wniosków. Aby bezproblemowo zrozumieć pracę, cele postawione we wstępie powinny odpowiadać wnioskowi zawartemu w podsumowaniu. Czy komórki NK wpływają na żywotność komórek starzejących? Tak, ponieważ... Tego również brakło w tej dysertacji, choć skądinąd bardzo ciekawej i pozytywnie zaprzatającej uwagę czytelnika.

#### **Ocena końcowa:**

Ja, niżej podpisany, stwierdzam, że recenzowana rozprawa doktorska pani mgr Kingi Godkowicz **spełnia** warunki określone w art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2024 r. poz. 1571 z późn. zm.) i wnioskuję o dopuszczenie **pani mgr Kingi Godkowicz** do dalszych etapów postępowania ws. nadania stopnia doktora w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki biologiczne.

TAK

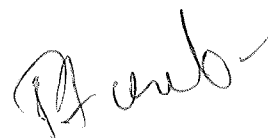
Ja, niżej podpisany wnioskuję o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.

TAK

#### **Uzasadnienie wniosku**

W IITD PAN im. L. Hirszfelda warunkiem wystąpienia o wyróżnienie rozprawy doktorskiej jest opublikowanie co najmniej części doktoratu w recenzowanych czasopismach, zawniioskowanie o wyróżnienie przez co najmniej dwu recenzentów i odpowiedni przebieg głosowania (co najmniej 2/3 głosów komisji ZA). Pani magister opublikowała swoje materiały w postaci dwu referatów zjazdowych, co wydaje się nie spełniać jednego z kryteriów. Obecny recenzent wnioskuję jednak o wyróżnienie rozprawy. Warunkuje to i.) cytowalnością pracy dotyczącej jedną z substancji wykorzystanych w opisywanych eksperymentach – decytabiny (11 cytowań od 2022 r, wg WoS), której doktorantka jest współautorką), ii.) publikacjami dotyczącymi wzrostu i farmakoterapii nowotworów (oprócz wymienionej jeszcze dwie prace, jedna opublikowana) czyli tematyką pokrewną badaniom opisanym w doktoracie, oraz iii.) wszechstronnością, unikatowością i wyczerpującym przebiegiem opisywanych badań, analizą i wyborem dostępnych linii komórek nowotworowych i ich wrażliwości na wybrane terapeutyki indukujące starzenie, doбором linii komórkowej NK, obserwacją komórek starzejących się pod wpływem leków w

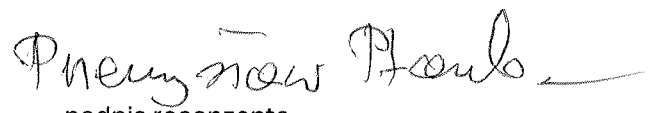
Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii UJ



obecności i pod nieobecność komórek NK, analizą profilu środowiska, w którym hodowano komórki starzejące się, wpływu leku i czynników starzenia na komórki NK-92, a także na prawidłowe krwinki, oraz opisem zaobserwowanych efektów. Praca jest wyczerpująca, oryginalna i przyczynia się znacznie do rozszerzenia wiedzy na temat terapii nowotworów, ale również starzenia się komórek oraz czasu „wewnętrznego”, zaproponowanego przez A. Carrela. Poszerza to spojrzenie na nowotwory jako patologiczny przebieg terminalnego różnicowania, gojenia ran, a także starzenia się (np. przy progerii). Oryginalność i wszechstronność badań przesądzają o przekonaniu, że praca zasługuje na wyróżnienie.

Kraków, 07 stycznia 2025 r.

data sporządzenia recenzji

  
podpis recenzenta