

Poznań, 27.03.2024 r.

dr hab. Damian Brauze

e-mail: [damian.brauze@igcz.poznan.pl](mailto:damian.brauze@igcz.poznan.pl)

## Ocena osiągnięcia naukowego oraz aktywności naukowej

dr n. farm. Roberta Kleszcza

w postępowaniu w sprawie nadania stopnia naukowego doktora habilitowanego

w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu

w dyscyplinie nauki farmaceutyczne

### 1. Rozwój naukowy i zawodowy Habilitanta.

Dr n. farm. Robert Kleszcz jest absolwentem Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, gdzie w roku 2013 uzyskał tytuł magistra farmacji na podstawie pracy magisterskiej pt. „Ocena metylacji genów *MGMT*, *RASSF1A*, *p15INK4B* oraz *p14ARF* w tkance nowotworowej oraz surowicy pacjentów z guzami mózgu”, zrealizowanej w Katedrze Biochemii Farmaceutycznej. Stopień doktora nauk farmaceutycznych uzyskał w roku 2018 na tymże Uniwersytecie, na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „Modulacja kanonicznej ścieżki Wnt w komórkach płaskonabłonkowych nowotworów głowy i szyi – poszukiwanie nowych strategii terapeutycznych”. W latach 2013-2017 był słuchaczem studium doktoranckiego, a do roku 2014 do chwili obecnej jest zatrudniony w Katedrze i Zakładzie Biochemii Farmaceutycznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu początkowo na stanowisku asystenta, następnie na stanowisku adiunkta.

### 2. Ocena osiągnięcia naukowego.

Jako osiągnięcie naukowe Habilitant wykazał cykl pięciu powiązanych tematycznie współautorskich publikacji naukowych, oznaczonych w dokumentach odpowiednio jako publikacje **H1**, **H2**, **H3**, **H4** oraz **H5**, zamieszczonych w recenzowanych czasopismach znajdujących się w bazie *Journal Citation Reports* (JCR). Cztery publikacje (**H1-H4**) to prace oryginalne, piąta (**H5**) jest pracą przeglądową. We wszystkich pracach Habilitant jest pierwszym autorem, z czego w czterech pracach (**H2-H5**) także autorem korespondencyjnym, a sumaryczna wartość wskaźnika Impact Factor dla prezentowanego cyklu wynosi **24,812**. Łączący publikacje tytuł osiągnięcia naukowego brzmi: „**Poszukiwanie nowych połączeń inhibitorów ścieżek sygnalizacyjnych i metabolizmu energetycznego glukozy o skutecznym działaniu przeciwnowotworowym wobec komórek płaskonabłonkowych nowotworów głowy i szyi w modelu *in vitro***”. Wszyscy autorzy opisali w formie oświadczeń na czym polegał ich udział w tych pracach. Z oświadczeń współautorów publikacji wynika dominujący udział Habilitanta w ich powstaniu.

W pracach eksperymentalnych (**H1-H4**) Habilitant bada *in vitro* potencjalne synergistyczne działanie antynowotworowe inhibitorów blokujących różne szlaki przenoszenia sygnałów w komórkach płaskonabłonkowych raków głowy i szyi. Badania obejmują ścieżki sygnałowe EGFR, PI3K/Akt, Wnt, Hedgehog, a także demetylazy histonów KDM4 i KDM6 oraz metabolizm energetyczny glukozy. Jako model eksperymentalny wykorzystano komórki linii płaskonabłonkowego nowotworu krtaniowej części gardła (FaDu), języka (CAL27, SCC-25) oraz przerzutu raka języka do węzłów chłonnych (BICR22). Wskazane linie komórkowe reprezentują nowotwory HPV-ujemne. Artykuł poglądowy **H5**, kończący cykl osiągnięcia naukowego Habilitanta, stanowi podsumowanie stanu wiedzy na temat celowanej terapii HNSCC, ze szczególnym uwzględnieniem łączenia leków lub kandydatów na leki działających wobec specyficznych mechanizmów molekularnych promujących przeżycie i rozwój tych nowotworów.

W publikacji **H1** (Kleszcz R., Skalski M., Krajka-Kuźniak V., Paluszczak J. (2021) *Eur. J. Pharm. Sci.* ;166:105961.) stwierdzono, że połączenia inhibitorów EGFR i PI3K z inhibitorami demetylaz histonów KDM4 i KDM6 mogą stanowić nowe podejście w terapii płaskonabłonkowych raków głowy i szyi. Habilitant wykazał, że użyte kombinacje wywierają synergistyczny efekt na redukcję żywotności oraz indukcję apoptozy komórek CAL27 i FaDu. Zahamowanie progresji cyklu komórkowego oraz aktywacja apoptotycznej śmierci komórek miały odzwierciedlenie w zmianach poziomu ekspresji surwiwiny, cykliny D1 i supresora cyklu komórkowego p21.

Wyniki badań zamieszczonych w publikacji **H2** (Kleszcz R., Frąckowiak M., Dorna D., Paluszczak J. (2023) *Int. J. Mol. Sci.* ;24(13):10448) sugerują, że w komórkach HNSCC jednoczesna inhibicja kanonicznej ścieżki sygnałowej Wnt oraz szlaków EGFR, PI3K lub Hh przynosi oczekiwane korzyści w zwalczaniu komórek nowotworowych. Efektywność działania kombinacji zawierających erlotinib i HS-173 ma związek ze znaczącą indukcją apoptozy, zaburzeniami cyklu komórkowego oraz addytywnym lub synergistycznym redukowaniem migracji komórek CAL27 i FaDu. Wskazane połączenia molekularnych punktów uchwytu mają dobry potencjał do stania się nowymi formami łączonej terapii celowanej pacjentów z rakami głowy i szyi.

Kontynuując powyższy kierunek badań, wyniki publikacji **H3** (Kleszcz R., Paluszczak J. (2022) . *J. Oral Pathol. Med.* 2022;51(3):231-239) pozwalają na pozytywną ocenę łączonej inhibicji ścieżki sygnałowej Wnt oraz kinazy Akt. W pierwotnych nowotworach języka inhibitory Wnt działały przede wszystkim antyproliferacyjnie, w przeciwieństwie do cytotoksycznego efektu po użyciu inhibitora kinazy Akt. Kombinacje inhibitorów w wielu przypadkach potęgowały efekty pojedynczych substancji, co jest szczególnie istotne przy analizie bardziej agresywnych komórek BICR22. Jedną z przyczyn jest połączenie działania cytotoksycznego i antyproliferacyjnego tych związków.



Rezultaty badań opublikowanych w pracy **H4** (Kleszcz R., Paluszczak J (2022) *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(3):1248) wskazują na możliwość obniżenia żywotności komórek nowotworowych języka poprzez kombinację inhibitorów metabolizmu energetycznego glukozy oraz inhibitorów sygnalizacji Wnt. Autorzy twierdzą, że koncepcja ingerencji w zmiany metaboliczne komórek nowotworów głowy i szyi jest interesującym i sensownym punktem uchwytu terapii HNSCC. Ponadto z badań w ramach publikacji **H3** i **H4** wynika duża zależność aktywności glikolitycznej komórek raka języka od pobudzenia kanonicznej ścieżki sygnałowej Wnt.

Piąta, **H5** (Kleszcz R. (2023) . *Cancers* 2023; 15(17):4247) prezentowana w tym cyklu publikacja, jest pracą przeglądową. Habilitant, wspominając o własnych dokonaniach, omawia w niej aktualny stan wiedzy nt. molekularnego podejścia do leczenia raków głowy i szyi.

Cykl publikacji przedstawiony przez Habilitana spełnia w mojej opinii wszystkie kryteria obowiązujące w przewodzie habilitacyjnym. Powiązanie tematyczne wskazanych pięciu prac nie budzi zastrzeżeń. Istotny udział Habilitanta w powstaniu wymienionych prac nie budzi najmniejszych wątpliwości. Polegał między innymi na opracowywaniu planów badań, udziale w części eksperymentalnej, analizie wyników i ich interpretacji, przygotowaniu rycin, przygotowaniu manuskryptów, czy przygotowaniu przeglądu danych literaturowych. Wyciągnięte z prac wnioski świadczą o dużej zdolności Habilitanta do samodzielnego prowadzenia badań, z umiejętnością dyskusji i krytycznej oceny uzyskanych wyników. Wszystkie prace były już recenzowane w procesie publikacyjnym. Ukazanie się ich w dobrych specjalistycznych czasopismach naukowych świadczy o istotności i wysokiej jakości zamieszczonych w nich wyników badań eksperymentalnych. Na uwagę zasługuje również fakt, że prezentowane w ramach osiągnięcia naukowego prace zostały opublikowane w relatywnie krótkim przedziale czasowym.

W tym miejscu należałoby również wspomnieć o najnowszej publikacji Habilitanta (Kleszcz R. et al. „PRI-724 and IWPO1 Wnt Signaling Pathway Inhibitors Modulate the Expression of Glycolytic Enzymes in Tongue Cancer Cell Lines” *Curr. Issues Mol. Biol.* 2023, 45, 9579-9592; IF 3.1), spójnej tematycznie z publikacjami omawianymi w ramach osiągnięcia naukowego. Habilitant jest zarówno pierwszym jak i korespondencyjnym autorem tej publikacji. Jak mogę się tylko domyślać, w momencie składania wniosku o nadanie stopnia dr hab. los publikacji był jeszcze nieznany, dlatego wzmianka o niej nie została zamieszczona w prezentowanych do oceny materiałach. Niemniej, fakt ten tylko utwierdza recenzenta w bardzo pozytywnej opinii o prezentowanym przez Habilitanta osiągnięciu naukowym. Uzyskane wyniki są nowatorskie i rozszerzają naszą wiedzę o biologii i ewentualnej możliwości terapii nowotworów głowy i szyi. Opublikowane prace naukowe, stanowiące osiągnięcie naukowe dr Roberta Kleszcza, potwierdzają jego istotny wkład w rozwój dziedziny nauk farmaceutycznych.

### 3. Ocena pozostałego dorobku naukowego.

Zgodnie z analizą bibliometryczną potwierdzoną przez Dyrektora Biblioteki Głównej UMP, Habilitant jest współautorem 29 publikacji naukowych (poza cyklem prac składających się na habilitację), w tym 7 opublikowanych przed uzyskaniem stopnia doktora. 23 publikacje to prace oryginalne, 5 to prace przeglądowe. Z dwoma wyjątkami polskojęzycznych artykułów przeglądowych, reszta prac została zamieszczona w recenzowanych czasopismach znajdujących się w bazie JCR. Sumaryczny IF bez publikacji przedstawianych jako osiągnięcie naukowe wynosi 100,711 (plus 3.1 ostatniej publikacji), w tym 14,23 przed uzyskaniem stopnia doktora. Habilitant jest również współautorem rozdziału w monografii naukowej (**Kleszcz Robert**, Baer-Dubowska Wanda. *Sirtuins and next generation hallmarks of cancer: cellular energetics and tumor promoting inflammation*. W: *Sirtuin biology in cancer and metabolic disease. Cellular pathways for clinical discovery*. Edytor: Kenneth Maiese. London, San Diego, 2021, *Academic Press/Elsevier Inc.* s. 179-194.)

Habilitant jest autorem lub współautorem 27 doniesień zjazdowych, 20 ogólnokrajowych i 7 zagranicznych, w tym dwukrotnie ustnych doniesień na konferencjach międzynarodowych i trzykrotnie wygłosił wykłady na zaproszenie.

W dorobku Habilitanta na szczególne podkreślenie zasługuje fakt, że czynnie uczestniczy w pozyskaniu środków finansowych na badania.

Przed uzyskaniem stopnia doktora był dwukrotnie (2014/2015 i 2016/2017) kierownikiem projektów finansowanych ze środków grantowych przyznanych na realizację badań dla młodych naukowców przez Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Był również głównym wykonawcą grantu Sonata 7 przyznanego przez NCN.

Po doktoracie był kierownikiem projektu (2018/2019) finansowanego przez UM w Poznaniu dla młodych naukowców. Był również wykonawcą projektu Opus 11 (2017-2022) oraz uczestnikiem projektu finansowany przez Komisję Europejską (*Research Executive Agency*) w ramach programu *Horizon 2020 - Marie Skłodowska-Curie Research and Innovation Staff Exchange* (2019-2023). Pełnił też funkcję kierownika projektu MINIATURA 3 finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki (2019-2020).

Habilitant należy do:

- Polskiego Towarzystwo Biochemicznego / *Federation of European Biochemical Societies* (FEBS) – członek od 2014 r.
- Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne – członek od 2023 r.

Działalność naukowa Habilitanta została doceniona poprzez przyznanie licznych nagród i wyróżnień. Habilitant uzyskał Nagrodę Zespołową Naukową Rektora UMP w latach 2016 i 2017. W roku 2018 uzyskał Nagrodę Indywidualną Rektora UMP. Jego rozprawa doktorska została wyróżniona decyzją członków Rady Wydziału Farmaceutycznego w 2018 r. Poster którego jest współautorem uzyskał wyróżnienie redakcji *European Journal of Pharmacology* w 2019 roku. Jest adresatem listu gratulacyjnego Prezesa Rady Ministrów z



okazji wyróżnienia pracy doktorskiej. W latach 2019, 2020 i 2021 ponownie został laureatem Nagrody Zespołowej Naukowej Rektora UMP za wybitne osiągnięcia naukowe.

Jedynym moim zastrzeżeniem w ocenie aktywności naukowej Habilitanta dotyczy uczestnictwa w stażach naukowych. Dr Kleszcz odbył tylko jednomiesięczny staż szkoleniowy w jednostkach badawczych firmy farmaceutycznej *Zentiva k.s.*, Praga, Czechy oraz trzymiesięczny staż podoktorski (15.11.2019-15.02.2020 r.) w *The Institute for Experimental Cancer Research (Institut für Experimentelle Tumorforschung)*, *Christian-Albrechts-Universität zu Kiel*, Kilonia, Niemcy. Niezależnie jednak od tego faktu, oceniam bardzo dobrze dorobek naukowy dr Roberta Kleszcza.

Stwierdzam, że osiągnięcia naukowe dr Roberta Kleszcza stanowią znaczny wkład autora w rozwój dziedziny nauk farmaceutycznych a sam Habilitant wykazuje się istotną aktywnością naukową.

#### 4. Osiągnięcia organizacyjne i dydaktyczne.

Począwszy od 2013 roku Habilitant prowadzi zajęcia seminaryjne i laboratoryjne z biochemii dla studentów kierunków Farmacja i Analityka Medyczna oraz kierunku Kosmetologia. Prowadzi również ćwiczenia i seminaria z biologii molekularnej dla studentów kierunku Farmacja oraz z enzymologii dla kierunku Biotechnologia Medyczna. Prowadzi również ćwiczenia i seminaria z biochemii oraz biologii molekularnej dla studentów kierunku anglojęzycznego. Prowadzi również seminaria z molekularnych podstaw leczenia nowotworów dla studentów kierunku Farmacja. Był opiekunem lub promotorem 13 prac magisterskich na kierunkach Farmacja i Analityka Medyczna, jak również promotorem pracy licencjackiej studenta kierunku Analityka Kryminalistyczna i Sądowa.

Pełnił również funkcję recenzenta kilku prac magisterskich i licencjackich.

Wykonał również recenzję w sumie 63 artykułów nadesłanych do kilkunastu różnych, anglojęzycznych czasopism naukowych. Od czerwca 2023 r. pełni funkcję guest editor czasopisma *Cancers* (IF 5.2).

Ponadto, w latach 2018-2022 pełnił funkcję Opiekuna Roku kierunku Farmacja.

W 2021 r. był recenzentem oraz członkiem jury w 57. Konkursie Prac Magisterskich Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

W latach 2021 i 2022 był recenzentem wniosków o finansowanie badań naukowych w ramach konkursów grantowych Szkoły Doktorskiej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Od września 2022 r. jestem członkiem Kolegium Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Dorobek dydaktyczny i organizacyjny dr Roberta Kleszcza oceniam pozytywnie.

## 5. Wniosek końcowy

W podsumowaniu recenzji stwierdzam, że osiągnięcie naukowe, całkowity dorobek naukowy oraz dorobek dydaktyczny i organizacyjny Habilitanta spełniają kryteria oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o stopień naukowy doktora habilitowanego określone w ustawie Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (t.j. Dz.U. 2023.742.85 z późn. zm.).

Na tej podstawie z pełnym przekonaniem zwracam się do Kapituły Kolegium Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie dr n. farm. Roberta Kleszcza do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.



Dr hab. n. farm. Damian Brauze