

prof. dr hab. Rafał Bartoszewski
Zakład Biofizyki
Wydział Biotechnologii
Uniwersytet Wrocławski

Ocena
osiągnięcia naukowego Pana doktora nauk farmaceutycznych Roberta Kleszcza w
związku z postępowaniem o nadanie stopnia naukowego doktora
habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki
farmaceutyczne.

Tytuł osiągnięcia: **Poszukiwanie nowych połączeń inhibitorów ścieżek sygnalizacyjnych i metabolizmu energetycznego glukozy o skutecznym działaniu przeciwnowotworowym wobec komórek płaskonabłonkowych głowy i szyi w modelu *in vitro***

Ocena formalna:

Razem z wnioskiem o nadanie stopnia doktora habilitowanego Pan dr Robert Kleszcz przedstawił: (1) szczegółowy wykaz prac naukowych z określeniem współczynnika I.F. (*impact factor*), punktacji MNiSW oraz krótkim określeniem swojej roli i udziału w badaniach prezentowanych we wspomnianych pracach, (2) zestaw oświadczeń współautorów określających ich udział w osiągnięciu, (3) zwięzłe podsumowanie w formie tzw. autoreferatu, przedstawiające osiągnięcie oraz własną charakterystykę dorobku naukowego, (4) informację zawodową zawierającą wykaz publikacji, doniesień konferencyjnych oraz aktywności dydaktycznych i organizacyjnych, (5) dokumenty podstawowe - kopię dyplomu Doktora, (6) oraz kopie prac wchodzących w skład osiągnięcia, (7) potwierdzenia odbytych szkoleń i stażu zagranicznego, jak i decyzję Narodowego Centrum Nauki (NCN) o przyznaniu środków na realizację zadania badawczego Miniatura.

Należy stwierdzić, że przedstawiona do oceny dokumentacja jest wyczerpująca, została zebrana zgodnie z wymogami Ustawy i może stanowić podstawę niniejszej recenzji dorobku i osiągnięć naukowych dr. Roberta Kleszcza.

Sylwetka Habilitanta:

Dr Robert Kleszcz ukończył studia magisterskie na Wydziale Farmacji, Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, uzyskując tytuł magistra farmacji w Katedrze Biochemii Farmaceutycznej, w 2013 roku, na podstawie wyników pracy magisterskiej pt. „Ocena metylacji genów *MGMT*, *RASSF1A*, *p15INK4B*, oraz *p14ARF* w tkance nowotworowej oraz surowicy pacjentów z guzami mózgu”, napisanej pod kierunkiem prof. dr hab. Wandy Baer-Dubowskiej. W 2018 roku, na tymże Wydziale Farmaceutycznym, kontynuując pracę pod opieką prof. dr hab. Wandy Baer-Dubowskiej uzyskał stopień doktora nauk farmaceutycznych, w oparciu o wyniki przedstawione w wyróżnionej rozprawie pt. „Modulacja kanonicznej ścieżki Wnt w komórkach płaskonabłonkowych nowotworów głowy i szyi – poszukiwanie nowych strategii terapeutycznych”. Funkcję promotora pomocniczego tej rozprawy pełnił dr Jarosław Paluszczak. Habilitant podczas studiów doktoranckich podjął zatrudnienie w Katedrze i Zakładzie Biochemii Farmaceutycznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (od 2013 r), początkowo na stanowisku asystenta a od 2019 na stanowisku adiunkta, które kontynuuje do chwili obecnej. Po uzyskaniu stopnia doktora odbył dwa krótkie staże zagraniczne: szkoleniowy w Pradze (1 miesiąc w 2019 roku) oraz badawczy (3 miesięczny, 2019/2020) w Kiel, w Niemczech. Uzyskał również dofinansowanie zadania badawczego w ramach programu Narodowego Centrum Nauki „Miniatura 3”. Wielokrotnie również brał udział (jako wykonawca) w projektach realizowanych ze środków Narodowego Centrum Nauki.

Ocena merytoryczna osiągnięcia naukowego:

Do recenzji przedstawiono cykl pięciu opublikowanych artykułów z lat 2021-2023, składających się na osiągnięcie naukowe objęte wspólnym tytułem „Poszukiwanie nowych połączeń inhibitorów ścieżek sygnalizacyjnych i metabolizmu energetycznego glukozy o skutecznym działaniu przeciwnowotworowym wobec komórek płaskonabłonkowych głowy i szyi w modelu *in vitro*”. Cztery ze wspomnianych prac mają charakter eksperymentalny a jedna pogładowy. Habilitant jest pierwszym autorem wszystkich prac, zaś funkcje autora korespondencyjnego pełni w czterech z nich. Załączone oświadczenia współautorów jednoznacznie dowodzą znaczącego i wiodącego wkładu Habilitanta zarówno w formułowanie koncepcji, realizację badań jak i przygotowanie manuskryptów do druku czy pozyskanie dedykowanych tym zadaniom badawczym funduszy. Wszystkie artykuły opublikowano w

międzynarodowych czasopismach indeksowanych JCR, zaś współczynniki oddziaływania tych czasopism są w większości powyżej 5. Na tle szerokiej i konkurencyjnej dziedziny badań podstawowych nad mechanizmami molekularnymi nowotworzenia i punktami uchwytu nowych terapii, są to czasopisma rozpoznawane. Prace wchodzące w skład osiągnięcia naukowego były cytowane w sumie 20 razy. Mając na względzie stosunkowo krótki czas od ich publikacji uważam, że ten parametr w najbliższym czasie również ulegnie poprawie i będzie odzwierciedlał współczynnik oddziaływania właściwych im czasopism. Jakość publikacji wchodzących w skład ocenianego osiągnięcia nie budzi zastrzeżeń. Sumaryczny współczynnik wpływu prac stanowiących osiągnięcie naukowe wynosił 24,812 (680 pkt. MNiSW).

W mojej opinii zebrane w cykl prace będące podstawą osiągnięcia naukowego cechują dobre parametry bibliometryczne i spełniają one kryterium doniosłości naukowej. Prace są efektem realizacji przez Habilitanta zadania badawczego Miniatura 3 (dwie eksperymentalne i jedna pogładowa) jak i działalności statutowej Katedry i Zakładu Biochemii Farmaceutycznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Badania przedstawione przez Habilitanta mają za cel lepsze zrozumienie mechanizmów molekularnych determinujących fenotyp i adaptację metaboliczną płaskonabłonkowych nowotworów głowy i szyi (HNSCC). Habilitant zauważa, że proliferacja, agresywny fenotyp, zdolność do metastazy, oporność na terapię i stres komórek nowotworu, są determinowane przez złożoną sieć deregulacji molekularnych szlaków sygnałowych. Konsekwentnie w swoich badaniach, w modelu *in vitro* HPV-ujemnych linii komórkowych płaskonabłonkowych raków głowy i szyi, testuje hipotezę, że celowanie farmakologiczne w punkty uchwytu, które odpowiadają za wzajemną regulację między kluczowymi dla nowotworu szlakami molekularnymi i metabolicznymi, może mieć efekt synergistyczny i być podstawą skutecznej terapii takich schorzeń.

Innymi słowy, Kandydat postuluje, że rozwój terapii celowanej względem HNSCC powinien uwzględniać wielokierunkowe i jednoczesne działania farmakologiczne ukierunkowane wobec specyficznych tym nowotworom mechanizmom molekularnym, co zresztą bardzo dobrze przedstawia w będącej składową cyklu, pracy pogładowej.

Badania proponowane i prowadzone przez Habilitanta są niezwykle aktualne i doskonale wpisują się w aktualne postrzeganie wielu schorzeń nowotworowych, w kategoriach ich złożonej genezy molekularnej. Jednocześnie, ta właśnie złożoność i wzajemna modulacja aktywności poszczególnych szlaków i metabolizmu, sprawia, że są to badania o rezultatach

trudnych do jednoznacznej interpretacji i translacji klinicznej, a więc ambitne i obarczone dużym ryzykiem niepowodzenia. Dlatego też, niewątpliwie spójny tematycznie cykl prezentowanych prac z zakresu zarysowanej problematyki dotyczy zagadnień aktualnych i stanowi wartościowy, oryginalny wkład do tej tematyki badawczej. Zaprezentowane w omawianych pracach wyniki okazały się bowiem istotne poznawczo co umożliwiło sformułowanie wielu ciekawych i nowatorskich wniosków. Do najważniejszych należy wykazanie:

- (i) znaczenia mechanizmów epigenetycznych (metylacji histonów) dla przeżywalności komórek płaskonabłonkowego raka krtaniowej części gardła, a następnie uwzględnienie ich inhibicji jako czynnika synergistycznego z cytotoksycznością inhibitorów EGFR i PI3K – uważanych za standardowe cele molekularne terapii HNSCC.
- (ii) analogicznej roli szlaków Wnt oraz Hedgehog i potencjalnej aplikacji inhibitorów tych szlaków w charakterze czynnika synergistycznego dla inhibitorów EGFR i PI3K.
- (iii) wykazanie efektywności działań hamujących proliferację i ograniczających przeżywalność komórek płaskonabłonkowych raków języka pod wpływem łączonej inhibicji sygnalizacji Wnt oraz modulatorów metabolizmu energetycznego.

Przedstawiony w osiągnięciu zestaw wyników rysuje złożoną sieć uwarunkowań biochemicznych, epigenetycznych i metabolicznych stanowiąc istotny wkład w zrozumienie mechanizmów kierujących przebiegiem HNSCC. Co warte podkreślenia, szeroko zakrojone badania Kandydata przemawiają jasno na korzyść celowanych strategii terapeutycznych, jak również definiują nowe istotne aspekty takich terapii.

W opinii recenzenta uzyskane wyniki są wartościowe, mają wszystkie cechy odkrycia naukowego, weryfikują i udowadniają przedstawione hipotezy. Tym samym spełniają ustawową definicję osiągnięcia naukowego na stopień doktora habilitowanego i mogą być uznane za istotny wkład Habilitanta w rozwój szeroko rozumianych współczesnych nauk farmaceutycznych.

Dorobek naukowy Habilitanta poza osiągnięciem stanowiącym podstawę postępowania habilitacyjnego:

Poza omówionym powyżej dorobkiem stanowiącym podstawę postępowania habilitacyjnego dr Robert Kleszcz jest współautorem 29 prac opublikowanych w większości w czasopismach z listy JCR, których sumaryczny współczynnik wpływu wynosił 100,711 (2340 pkt. MNiSW). Prace Kandydata były cytowane 364 razy, natomiast indeks Hirscha dla całego dorobku Habilitanta wynosił 12. Należy podkreślić, że zdecydowaną większość tych prac stanowią prace oryginalne, zaś Kandydat jest pierwszym współautorem 8 z nich. Wyniki badań Habilitanta były również prezentowane na konferencjach. Tematyka prac w dorobku naukowym dr Roberta Kleszcza oscyluje wokół zagadnień związanych z mechanizmami determinującymi przeżywalność komórek nowotworowych oraz rozwojem dedykowanych im terapii. Część z tych badań była realizowana w ramach projektów finansowanych przez NCN.

Podsumowując aktywność publikacyjna i naukowa całego dorobku naukowego Habilitanta świadczy o ciągłym i co warte podkreślenia ukierunkowanym rozwoju jego warsztatu badacza, i niewątpliwie spełnia obecnie stawiane wymogi niezbędne do nadania stopnia doktora habilitowanego.

Aktywność naukowa, dydaktyczna i organizacyjna:

Aktywność naukowa Habilitanta, przejawiającą się Jego współpracą, w tym wielośrodkową, z ośrodkami i badaczami (co ma odzwierciedlenie w opublikowanych pracach) ma charakter krajowy i w większości lokalny. Jednak mając na uwadze wiodący udział Kandydata w prowadzonych przez niego badaniach, jak ich problematykę, która wymaga bardzo dużego zaangażowania czasowego, jest to absolutnie zrozumiałe.

Tym bardziej, że działalność naukowa Habilitanta została również wielokrotnie doceniona przez JM Rektora Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (w tym nagrodą indywidualną). Kandydat brał również czynny udział w krajowych projektach badawczych, finansowanych ze źródeł zewnętrznych. Habilitant został również wielokrotnie zaproszony do recenzji artykułów naukowych w czasopismach specjalistycznych, co wskazują na jego rozpoznawalność. Dr Robert Kleszcz jest również członkiem Polskiego Towarzystwa Biochemicznego i Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego.

Kandydat wykazuje duże zaangażowanie dydaktyczne prowadzi ćwiczenia i seminaria zarówno dla studentów kierunków polsko- jak i anglojęzycznych (nawet 630 godzin rocznie !), opiekował się 9 magistrantami (7 krotnie jako promotor); pełnił funkcje „opiekuna roku kierunku Farmacja”, angażował się w konkursy prac magisterskich i projektów naukowych w ramach Szkoły Doktorskiej.

Podsumowanie i wniosek końcowy

Stwierdzam, że zaprezentowane przez doktora nauk farmaceutycznych Roberta Kleszcza osiągnięcie oraz jego dokonania naukowe, dydaktyczne i organizacyjne, uzyskane po otrzymaniu stopnia doktora, **spełniają, wymogi i kryteria stawiane kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego**, w brzmieniu określonym art. 219 oraz art.221 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2018 poz.1668, z późniejszymi zmianami) i w pełni uzasadniają nadanie mu stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

Wrocław 17.03.2024

