

Prof. dr hab. Aleksandra Żebrowska
Katedra Nauk Fizjologiczno-Medycznych
Wydział Wychowania Fizycznego
Akademia Wychowania Fizycznego
im. Jerzego Kukuczki w Katowicach

Katowice, dn. 25. 01. 2024 r.



Recenzja rozprawy habilitacyjnej i całokształtu dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego w sprawie o nadanie dr n. med. Łukaszowi Szymańskiemu stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne

Podstawa formalna

Niniejsza recenzja wykonana została na podstawie decyzji Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z dnia 15 listopada 2023 r. oraz pisma Przewodniczącej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z dnia 5 grudnia 2023 r. We wniosku o przeprowadzenie postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne z dnia 25 maja 2023 r. dr Łukasz Szymański jako swoje osiągnięcie naukowe wskazał cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych pt.: „Innowacyjne metody leczenia oraz badania uszkodzeń skóry”.

Z przedłożonej dokumentacji wynika, że spełnione są wszystkie wymagania formalne niezbędne do wszczęcia postępowania habilitacyjnego, wynikające z ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. o stopniach i tytule naukowym (Dz. U. z 2018 r. poz. 1668 z późn. zm.). Poniższa recenzja opiera się o kryteria określone w Rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 20 lipca 2018 r. (art. 219, Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym z późn. zm.) i obejmuje trzy najważniejsze elementy składające się na dorobek Kandydata, to jest:

- 1) osiągnięcie naukowe będące przedmiotem postępowania
- 2) pozostałe osiągnięcia naukowe
- 3) dorobek dydaktyczny i organizacyjny

Wykształcenie i kariera zawodowa Habilitanta

Pan dr Łukasz Szymański urodził się 10 grudnia 1991 r w Warszawie. W 2014 roku ukończył studia pierwszego stopnia na kierunku biotechnologia Wydziału Biologii Uniwersytetu Warszawskiego. W kolejnym roku ukończył studia drugiego stopnia oraz uzyskała tytuł zawodowy magistra na kierunku biotechnologia w specjalizacji „komórki macierzyste w biologii i medycynie” Wydziału Biologii Uniwersytetu Warszawskiego. W 2017 roku uzyskał na podstawie rozprawy doktorskiej pt.: Wpływ pola elektromagnetycznego na ekspresję cytokin immunoregulacyjnych i receptorów szlaku śmierci fas/FasL w atopowym zapaleniu skóry” stopień doktora nauk medycznych w dyscyplinie biologia medyczna. Stopień naukowy został nadany uchwałą Rady Naukowej Wojskowego Instytutu Higieny i Epidemiologii im. generała Karola Kaczkowskiego w Warszawie.

Od roku 2016 do 2020 pracował w charakterze asystenta a następnie adiunkta w Wojskowym Instytucie Higieny i Epidemiologii w Warszawie. Od 2020 roku do nadal pracuje w Instytucie Genetyki i Biotechnologii Zwierząt Polskiej Akademii Nauk w Jastrzębcu oraz pełni funkcje kierownicze w Europejskim Instytucie Biomedycznym. W latach 2020 do 2021 pracował w charakterze wykładowcy w Wyższej Szkole Inżynierii i Zdrowia w Warszawie.

Ocena osiągnięcia naukowego będącego przedmiotem postępowania

Osiągnięcie naukowe przedstawione do oceny przez pana Łukasza Szymańskiego stanowi cykl artykułów naukowych powiązanych tematycznie i zatytułowanych „Innowacyjne metody leczenia oraz badania uszkodzeń skóry”. Cykl obejmuje 4 oryginalne artykuły naukowe i jeden artykuł przeglądowy opublikowane w latach 2020-2023 w recenzowanym czasopiśmie naukowym. Należy jednak dodać, że wszystkie artykuły naukowe opublikowane zostały w tym samym czasopiśmie naukowym International Journal of Molecular Sciences wydawanym przez Multidyscyplinarny Instytut Wydawnictw Cyfrowych (MDPI). Nie są mi znane przyczyny dokumentacji osiągnięć naukowych Kandydata tylko w jednym czasopiśmie naukowym.

W zamieszczonych artykułach Kandydat jest pierwszym autorem i autorem do korespondencji. Łączna liczba punktów MEiN wynosi 700 (5x140) a łączny Impact Factor publikacji naukowych wynosi 30,774. Oceniane prace stanowią ambitną próbę uporządkowania złożonej problematyki innowacyjnych metod leczenia uszkodzeń skóry.

W swoich badaniach dr Łukasz Szymański podjął się opracowania trójwymiarowego modelu ludzkiej skóry przy użyciu różnicowanych linii komórkowych (*A Simple Method for the Production of Human Skin Equivalent in 3D, Multi-Cell Culture*). Model skóry opisany w

badaniach składa się ze zróżnicowanego naskórka oraz linii komórkowych zawierających keratynocyty, fibroblasty i melanocyty. Istotne jest w prezentowanym modelu 3D zróżnicowanie keratynocytów, co przybliża opisywany model do naturalnego modelu skóry. Zaobserwowano, że opracowany model skóry charakteryzuje się określonym profilem wydzielania cytokin i chemokin o niskiej zmienności (GM-CSF, IL-10, IL-15, IL-1 α , IL-6, IL-7, IL-8 i MCP-1). W niniejszej pracy opisany model może stanowić niezawodną i korzystną metodę wytwarzania odpowiednika ludzkiej skóry, która może być także wykorzystana do badań nad wpływem leków, cytotoksycznością czy leczeniem uszkodzeń skóry. Wartym podkreślenia jest fakt, że prowadzone badania były realizowane w ramach projektu przyznanego przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju pt.: „Laserowe systemy broni skierowanej energii, laserowe systemy broni nieśmiercionośnej” DOB-1-6/1/PS/2014.

Kolejne badania w ramach osiągnięcia naukowego będącego przedmiotem postępowania dotyczą oceny możliwości zastosowania promieniowania laserowego o długości fali 445 nm, 520 nm i 638 nm oraz modulacji ekspresji genu MELK do zwiększania tempa proliferacji komórek skóry oraz przyspieszenia leczenia uszkodzeń skóry. Zastosowanie urządzeń emitujących promieniowanie laserowe pozwoliło na rozwój wielu zaawansowanych technologii w medycynie. Szczególnie istotne są badania wpływu promieniowania laserowego na metabolizm komórek, proliferację, różnicowanie komórek i podziały komórkowe w zależności od stosowanej dawki promieniowania i rodzaju stosowanych impulsów. Dlatego ważne wydają się być wyniki badania kolejnej pracy, w których Kandydat ocenił wpływ promieniowania o zróżnicowanej długości fali na keratynocyty i fibroblasty skóry. Napromieniowanie o długości fali 445 nm i 520 nm okazało się cytotoksyczne dla BJ-5ta i może być cytotoksyczne ale nie dla keratynocytów. Przy wysokich fluencjach zwiększa się ryzyko uszkodzenia keratynocytów i fibroblastów. Napromieniowanie laserowe może przynieść korzyści komórkom przy niskich fluencjach i modulować cykl komórkowy i szybkość proliferacji komórek. Przeprowadzone badania niniejszej pracy wskazują na możliwość zastosowania lasera o długość fali 638 nm do terapii wspomagającej i leczenia ran skóry.

Kolejne badania naukowe dotyczyły analizy możliwości modulacji ekspresji genu MELK do zwiększenia tempa proliferacji komórek skóry i w konsekwencji przyspieszenia gojenia ran skóry (*siRNA-Mediated MELK Knockdown Induces Accelerated Wound Healing with Increased Collagen Deposition*). Proces gojenia się ran jest poważnym problemem klinicznym wpływającym na jakość życia pacjentów. Proliferacja komórek jest kluczowym etapem gojenia ran, w którym ważnym etapem jest reepitelizacja i neowaskularyzacja uszkodzonych tkanek.

celem badania była ocena potencjału wyłączenia MELK (Maternal Embryonic Leucine-zipper Kinase) przy użyciu bezwektorowego siRNA w modelu rany na mysiej skórze. W badaniach wykazano, że zastosowana metoda prowadzi do zwiększonego odkładania kolagenu w okolicy rany oraz szybszego gojenia się ran u myszy. Do istotnych należy wykazanie, że wyciszenie MELK w ranach myszy nie wpływa na nacieki immunologiczne z komórek CD45, CD11b i CD8a, nie zwiększa zmian patologicznych w ocenie histopatologicznej i nie powoduje zwiększonego ryzyka kancerogenności.

Interesującym osiągnięciem naukowym w ramach prezentowanych prac naukowych była analiza czasowej nadekspresji genu MELK na ludzkie komórki skóry (keratynocyty i fibroblasty) oceniana za pomocą tempa proliferacji komórek, ich żywotności, faz cyklu komórkowego oraz stanu fosforylacji kinaz (*Differential Effects of Overexpression of Wild Type and Kinase-Dead MELK in Fibroblasts and Keratinocytes, Potential Implications for Skin Wound Healing and Cancer*). Wyniki badań potwierdziły, że obecność MELK jest dla komórki sygnałem do inicjacji proliferacji, natomiast nadmierna aktywność kinazy prowadzi do blokady komórki w fazie G2/M cyklu komórkowego. Obecność sekwencji MLS (Mitotic Localization Signal) w strukturze MELK jest odpowiedzialna za nieprawidłowe rozłożenie faz cyklu komórkowego. Zastosowanie nadekspresji aktywnej i nieaktywnej formy MELK jako czynnika stymulującego proces proliferacji komórek skóry nie jest możliwe, co wynika ze specyficznego działania tej kinazy. Odchylenie od precyzyjnie kontrolowanej ekspresji MELK skutkuje nieprawidłową proliferacją i zmniejszoną żywotnością komórek. Wartym podkreślenia jest fakt, że badania te były prowadzone w ramach projektu Ministerstwa Obrony Narodowej na temat „Proteomiczna i funkcjonalna analiza kinazy białkowej MELK: potencjalne zastosowanie do przyspieszenia gojenia ran” 571/2016DA.

Uzupełnieniem osiągnięcia naukowego, które stanowi cykl publikacji pod tytułem „Innowacyjne metody leczenia oraz badania uszkodzeń skóry” jest artykuł przeglądowy pt.: „*Effect of Different Wavelengths of Laser Irradiation on the Skin Cells*”. Publikacja zawiera szczegółowy opis mechanizmu oddziaływania promieniowania laserowego o różnych długościach fali na komórki skóry.

Należy podkreślić, że dorobek naukowy Habilitanta cechuje konsekwencja w rozwiązywaniu problemów naukowych oraz nowatorstwo i oryginalność podejmowanej tematyki.

We wszystkich oryginalnych publikacjach habilitant jest pierwszym autorem a w publikacji przeglądowej miał wiodący udział w opracowaniu koncepcji badań oraz miał udział w powstawaniu oraz redagowaniu publikacji. W mojej ocenie wszystkie publikacje posiadają elementy oryginalności i nowatorstwa, zostały opublikowane w czasopiśmie o wysokim

wskaźniku IF. Wszystkie publikacje zostały niestety opublikowane w jednym czasopiśmie International Journal of Molecular Sciences. Pomimo moich uwag osiągnięcie naukowe, cykl prac opublikowanych w prestiżowym czasopiśmie o wysokim współczynniku oddziaływania oceniam jako oryginalny i wartościowy wkład w dyscyplinie nauki medyczne.

Ocena pozostałych osiągnięć naukowych

Zainteresowania naukowe Pana dr Łukasza Szymańskiego oraz dorobek publikacyjny pozostałych osiągnięć naukowych skupiają się wokół czterech zagadnień. Dorobek tych czterech grup tematycznych został przedstawiony w 30 publikacjach naukowych. Godnym podkreślenia jest, że w 9 pracach Habilitant jest pierwszym autorem. Znaczną część aktywności badawczej stanowi kontynuacja zainteresowań naukowych z okresu przed doktoratem oraz badań wykonywanych w ramach trzech projektów naukowych finansowanych przez MNiSzW oraz Narodowe Centrum Nauki. W ramach prowadzonych badań Autorzy wykazali, jakie oddziaływanie mają hormony tarczycy i wybrane czynniki wzrostu na komórki raka nerki, w tym na nowotworowe komórki macierzyste (RCC-CSC) oraz opracowali metodę hodowli komórek macierzystych w raku nerki. Ponadto w badaniach dokonano identyfikacji nowych markerów komórek macierzystych raka nerki w mysim modelu doświadczalnym oraz przy użyciu technik obrazowania molekularnego.

Kolejny obszar badawczy będący w obszarze zainteresowań Habilitanta dotyczy biologii i immunologii skóry. Badania skupiły się na znaczeniu szlaku Fas/FasL, apoptozy i cytokin w atopowym zapaleniu skóry oraz roli pola magnetycznego na kercatynocyty skóry. Ponadto opisany został wpływ retinoidów na skórę. Wyniki tych interesujących badań mających aspekt poznawczy i aplikacyjny opublikowano w renomowanych czasopismach naukowych (Cells, PLoS One, Inflammation Research, BMC Cancer, Cytotechnology).

Interesujące są też badania dotyczące bioinżynierii oraz zastosowanie wyników prac badawczych do opracowania wyrobów medycznych. Badania te obejmowały opracowanie proszku hemostatycznego i kleju tkankowego oraz surfaktantu i biomarkerów o potencjalnym znaczeniu w medycynie regeneracyjnej. Ten temat badawczy stanowi znaczną część dorobku naukowego Habilitanta. W tematyce bioinżynierii Kandydat opublikował jako autor i współautor 6 publikacji naukowych o wysokim wskaźniku wpływu IF=39,5. Pozostała aktywność badawcza obejmuje prace na temat psychoneuroimmunologicznych aspektów oceny funkcjonalnej pacjentów z chorobami układu krążenia. Kolejne prace dotyczyły ekspresji białek biorących udział w metabolizmie żelaza w kardiomiocytach u pacjentów z CHF. W pracach, w których udział brał Habilitant zbadano wpływ ekstraktu *R. kirilowii* jako immunostymulatora i jego efekt na rozwój układu odpornościowego płodu. Zbadano wpływ

promieniowania elektromagnetycznego na ludzkie komórki układu immunologicznego. Do pozostałych osiągnięć naukowych zaliczyć należy trzy kolejne publikacje o zróżnicowanych tematycznie badaniach. Wpływ odczulania jadem osy na fenotyp układu odpornościowego oraz stężenie histaminy i tryptazy w krwi osób z alergią. Zastosowanie szlaków sygnałowych PI3K/AKT/mTOR w celu supresji MYC w celu zmniejszenia proliferacji komórek oraz opisanie linii komórkowych wykorzystywane w ostrej białaczce szpikowej, stanowiły ostatni temat badawczy poruszany w publikacjach naukowych Kandydata. Dorobek naukowy dr Łukasza Szymańskiego uzupełniają 24 streszczenia z konferencji naukowych. W trakcie swojej kariery naukowej odbył szereg wyjazdów zagranicznych, które przyczyniły się do nawiązania współpracy naukowej oraz powstania 6 współautorskich publikacji naukowych.

Łączny dorobek za pełnotekstowe oryginalne prace w periodykach naukowych Pana dr Łukasza Szymańskiego przed doktoratem wynosi 145 pkt MEiN o sumarycznym IF = 13,428.

Habilitant w swoim dorobku naukowym po uzyskaniu stopnia doktora posiada publikacje o sumarycznym IF według listy Journal Citation Reports (JCR) 127,626 a według punktacji MEiN ten dorobek wyceniono na 2785 pkt. Publikacje autorstwa Habilitanta według bazy Web of Science na dzień sporządzenia dokumentacji (12 maj 2023 r.) były cytowane 272 razy a uzyskany indeks IH wynosi 10.

Na podkreślenie zasługuje fakt zaproszenia do udziału w czterech zespołach eksperckich oraz udział w projektach naukowych finansowanych na drodze konkursów. Pan dr Łukasz Szymański był kierownikiem w jednym projekcie naukowym (NCN Miniatura 2022/06/X/NZ5/00813) oraz czterokrotnie występowała w charakterze głównego wykonawcy. Umiejętność pozyskiwania funduszy na badania naukowe jest ważną cechą, która niewątpliwie wyróżnia dobrych badaczy naukowych.

Panu dr Łukaszowi Szymańskiemu została powierzona rola recenzenta 43 prac nadesłanych do wydawnictw czasopism naukowych.

Ocena dorobku dydaktycznego i organizacyjnego

Pan doktor realizował zajęcia dydaktyczne w charakterze wykładowcy w Wyższej Szkole Inżynierii i Zdrowia oraz w zakresie „Technik biologii molekularnej” w Szkole Doktorskiej IGBZ PAN. Wielokrotnie realizował zajęcia ze studentami kierunku Analityka Medyczna i Biotechnologia Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Pan doktor jest promotorem pomocniczym w dwóch postępowaniach o nadanie stopnia doktora. Brał czynny udział w organizacji konferencji naukowych jako członek komitetu organizacyjnego. Do istotnych osiągnięć zaliczyć należy czynny udział w pracach Zarządu Polskiego Towarzystwa Biologii Medycznej oraz współpracę międzynarodową w zakresie nauk biologiczno-medycznych z

Instytutem Genetyki i Rozwoju w Renns oraz Instytutem Biologii Molekularnej w Jenie. Wyniki prac badawczych Habilitanta zostały docenione w sektorze gospodarczym, co zaowocowało certyfikacją dwóch wyrobów medycznych. Na uwagę zasługuje stałe doskonalenie warsztatu badawczego Habilitanta udokumentowane odbyciem 14 szkoleń.

Konkluzja

W podsumowaniu dorobku naukowego, pracy dydaktycznej i organizacyjnej uważam, że Habilitant spełnia wymogi stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego według (rozporządzenia w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego, o której mowa w art. 219 ust. z dnia 20 lipca 2018 r. o stopniach i tytule naukowym (Dz. U. z 2018 r. poz. 1668).

Na podstawie przedłożonej dokumentacji tj. dorobku naukowego i osiągnięcia naukowego (cyklu publikacji) pod wspólnym tytułem „Innowacyjne metody leczenia oraz badania uszkodzeń skóry” wyrażam pozytywną opinię w sprawie nadania dr Łukaszowi Szymańskiemu stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauk medycznych.