

Toruń, dnia 14.12.2018r

dr hab. Justyna Rogalska, prof. UMK
Zakład Fizjologii Zwierząt
Wydział Biologii i Ochrony Środowiska
UMK

Ocena osiągnięcia naukowego oraz dorobku naukowego Pana dr Łukasza Kuźbickiego w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego

Podstawa formalna recenzji i uwagi wstępne

Recenzja niniejsza sporządzona została na podstawie dokumentacji przesłanej mi 20 listopada 2018 r, przez prof. dr hab. Wenera Ulricha, dziekana Wydziału Biologii i Ochrony Środowiska w związku z postępowaniem habilitacyjnym dr Łukasza Kuźbickiego wszczętym w dn. 8 czerwca 2018 r. przez Centralną Komisję do Spraw Stopni i Tytułów.

Sylwetka habilitanta

Łukasz Kuźbicki jest absolwentem Wydziału Biologii i Nauk o Ziemi (BiNoZ) Uniwersytetu Mikołaja Kopernika (UMK) w Toruniu. W 2003 roku we wspomnianej jednostce uzyskał stopień magistra z zakresu biologii, a 4 lata później dyplom doktora nauk biologicznych. W 2006 roku został zatrudniony na stanowisku asystenta (1/2 etatu), a rok później awansowany na stanowisko adiunkta w Zakładzie Biologii Medycznej Wydziału BiNoZ UMK w Toruniu.

Ocena osiągnięcia naukowego wskazanego jako podstawa do nadania stopnia doktora habilitowanego

Na osiągnięcie naukowe dr Łukasza Kuźbickiego „**Diagnostyczne i prognostyczne markery czerniaka skóry u człowieka**” składa się cykl siedmiu oryginalnych prac badawczych opublikowanych w latach 2009-2018. Wszystkie te prace zostały opublikowane w czasopismach indeksowanych w JCR. Pięcioletni współczynnik wpływu (Impact Factor) tych czasopism wynosi od 1,634 do 5,168 a

punktacja wg listy MNiSW od 24 do 35. Są to więc czasopisma renomowane, a w przypadku Oncotarget (IF 5,168, SNIP – 1,039) – jedno z najlepszych w swojej kategorii. Sumaryczna liczba punktów za te publikacje wynosi 189 punktów MNiSW, co jest wartością więcej niż przyzwoitą. Łączny Impact Factor publikacji równy 19,382 oceniam również jako wysoki. Wszystkie prace składające się na osiągnięcie naukowe zrealizowane zostały w zespołach wieloautorskich. Trzeba jednak podkreślić, że Habilitant jest pierwszym autorem w każdej z nich, a jego udział w tworzeniu prac wynosi 60%, a w jednej 70%. We wszystkich pracach współautorskich, oświadczenia Habilitanta i jego współautorów jednoznacznie wskazują na kluczowy i decydujący udział dr Łukasza Kuźbickiego w opracowaniu koncepcji badań, optymalizacji metod, badaniach laboratoryjnych, analizie i interpretacji wyników oraz w pisaniu prac. Ranga czasopism świadczy o tym, że wspomniane wyżej prace przeszły przez rygorystyczną procedurę recenzencką i redaktorską, więc ich jakość nie budzi zastrzeżeń. Ponieważ nie ma potrzeby ponownej ewaluacji merytorycznej poszczególnych publikacji, wystarczy ocena ich wzajemnego związku, spójności całego zestawu oraz tego czy stanowią one istotny wkład do nauki.

Badania, które stanowią osiągnięcie naukowe Habilitanta są niezwykle ważne, biorąc pod uwagę, że czerniaki są przyczyną 90% zgonów spowodowanych nowotworami skóry. Wznowa choroby dotyczy jednej trzeciej pacjentów z czerniakiem. Najważniejszymi, stosowanymi czynnikami prognostycznymi dla pacjentów z czerniakiem skóry w stadium zmiany pierwotnej bez przerzutów są: grubość nacieku w skali Breslowa, indeks mitotyczny i owrzodzenie guza. Niestety te metody diagnostyczne w niektórych przypadkach nie dają jednoznacznej odpowiedzi na pytanie o stadium zaawansowania nowotworu i nie pozwalają na miarodajne prognozowanie przebiegu choroby. Stosowane formy leczenia: immunoterapia, terapia celowana, a także chemioterapia i radioterapia dają pewne efekty terapeutyczne: przedłużenie czasu przeżycia i zmniejszenia objawów choroby w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu. Jednak ich stosowanie jest związane z występowaniem szeregu skutków ubocznych i nie pozwala na całkowite wyleczenie pacjenta. Skuteczna wydaje się być jedynie chirurgiczna resekcja czerniaka we wczesnym stadium zaawansowania. A zatem diagnostyka różnicowa czerniaków pierwotnych, zwłaszcza ich wczesnych stadiów, od znamion barwnikowych jest kluczowa dla efektywności leczenia. Jest to zagadnienie, które zdecydowanie wymaga prowadzenia intensywnych badań. Cykl prac badawczych, stanowiący osiągnięcie naukowe będące

podstawą ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego dotyczy diagnostyki czerniaka skóry u człowieka. Przeprowadzone eksperymenty miały na celu ocenę poziomu białek, które mogą być potencjalnymi markerami diagnostycznymi i prognostycznymi dla tego nowotworu.

Do badań wybrano:

- cyklooksygenazę-2 (COX-2) – białko, które może być zaangażowane w powstawanie i/lub progresję nowotworów poprzez różne mechanizmy: hamowanie apoptozy, stymulację proliferacji komórek, angiogenezy i inwazyjności komórek, a także immunosupresję, czy produkcję mutagenów.
- JARID1B (ang. *Jumonji AT-Rich Interactive Domain 1B*) – białko, które odgrywa istotną rolę w regulacji podziałów komórkowych i różnicowania, jego obecność wydaje się być niezbędna dla podtrzymania rozwoju nowotworu.
- RNF2/Ring1B – białko, które jako czynnik transkrypcyjny wspomaga inwazyjność komórek czerniaka i tworzenie przerzutów.

Główne cele badawcze dotyczyły określenia częstości i poziomu ekspresji COX-2, JARID1B i RNF2 oraz ich przestrzennej lokalizacji w komórkach melanocytarnych zmian łagodnych i złośliwych i oszacowania czy te parametry mogą mieć znaczenie prognostyczne, (określenie zależności między częstością i poziomem ekspresji tych białek a okresem czasu przeżycia pacjentów z czerniakiem). Ponadto weryfikacji poddano znaczenie doboru przeciwciał dla wykrywania ekspresji wybranych białek.

Przeprowadzone badania wykazały znacząco wyższą ekspresję, zarówno COX-2, JARID1B, jak i RNF2 w komórkach czerniaków pierwotnych niż w komórkach znamion barwnikowych. Szczególnie cenna moim zdaniem jest ocena skuteczności testu diagnostycznego odróżniania znamion od czerniaków, opartego na obliczaniu udziału procentowego komórek COX-2 – pozytywnych. Habilitant wykazał bardzo wysoką skuteczność tego testu dla wykrywania nowotworów będących we wczesnym stadium zaawansowania, jak również dla odróżniania czerniaków od grupy znamion Spitz, Reed i dysplastycznych. Podobnie dużą czułość i specyficzność stwierdzono dla testu diagnostycznego opartego na obliczaniu udziału procentowego komórek JARID1B z użyciem przeciwciał Ab1. Analiza poziomu immunohistochemicznie wykrywanych COX-2 i RBP2-H1 (forma białka JARID1B) może być użyteczna w odróżnianiu łagodnych od złośliwych melanocytarnych zmian skóry człowieka; jak również w odróżnianiu znamion dysplastycznych, Spitz i Reed od czerniaków o małym

stopniu naciekania. Z kolei niska ekspresja RNF2 zarówno w czerniakach pierwotnych, jak i w przerzutach, była związana z krótszym czasem przeżycia pacjentów, a zatem obniżona ekspresja RNF2 jest niezależnym, niekorzystnym wskaźnikiem prognostycznym dla pacjentów z czerniakiem skóry.

Niezwykle istotne jest również wykazanie znaczenia prognostycznego badanych markerów. Dr Kuźbicki wykazał, że znaczący wzrost ekspresji COX-2 pozwala wnioskować o inwazyjności oraz nabywaniu przez komórki czerniaka pierwotnego potencjału do generowania przerzutów. Zwiększony lub utrzymujący się wysoki poziom ekspresji COX-2 stwierdzono w przerzutach czerniaka w porównaniu z nowotworami pierwotnymi pochodzącymi od tych samych pacjentów. Ponadto parametr ten jest skorelowany z krótszym czasem przeżycia pacjentów. Rozszerzona diagnostyka czerniaka powinna obejmować szereg różnych testów o wysokim stopniu korelacji. Tym samym warto podkreślić, że badania przeprowadzone przez Habilitanta wykazały, że w czerniakach pierwotnych poziom COX-2 jest dodatnio i silnie skorelowany z najważniejszymi czynnikami prognostycznymi ocenianymi histopatologicznie, takimi jak: stopień i grubość nacieku, obecność owrzodzenia, indeks mitotyczny, a także z typem histologicznym i fazą wzrostu. O wnikliwości badawczej habilitanta świadczą również badania dotyczące zastosowania odpowiedniego typu przeciwciał do uzyskania maksymalnie rzetelnych wyników testu diagnostycznego w oparciu o poziom ekspresji COX-2. Jak się okazuje ma to kluczowe znaczenie dla uzyskiwanych wartości tego parametru.

Prace, które wchodzi w skład osiągnięcia naukowego Łukasza Kuźbickiego zostały starannie zaplanowane i wykonane. Zawarta w nich dokumentacja naukowa jest jednoznaczna i bardzo wysokiej jakości. Bardzo wysoko oceniam wybór celów badań, oraz założenia eksperymentalne rozprawy. Niewątpliwie, rozprawa habilitacyjna dr Łukasza Kuźbickiego stanowi znaczące osiągnięcie naukowe, poszerzające naszą wiedzę o potencjalnych markerach diagnostycznych i prognostycznych czerniaka skóry. Uzyskane wyniki oraz wypływające z nich wnioski mają duże znaczenie, nie tylko poznawcze ale również praktyczne. Można przypuszczać, że po uzyskaniu stopnia doktora habilitowanego nastąpi przyspieszenie dalszego rozwoju naukowego Habilitanta. **Podsumowując tę część recenzji uważam, że dr Łukasz Kuźbicki jest dojrzałym, samodzielnym pracownikiem naukowo-dydaktycznym, a jego osiągnięcie naukowe oceniam jako znaczące.**

Ocena osiągnięć naukowo-badawczych

Według dokumentacji, na dorobek naukowy dr Kuźbickiego składa się łącznie 15 prac opublikowanych w czasopismach indeksowanych w JCR. Spośród nich, 7 składa się na osiągnięcie naukowe. Sumaryczny IF dodatkowych 8 publikacji stanowi wartość 14,314, a suma punktów MNiSW tych prac wynosi 188. Współczynnik wpływu (Impact Factor) tych czasopism wynosi od 0,807 do 3,362 a punktacja wg listy MNiSW od 15 do 30. Prace te dotyczą biologii czerniaka, ale również raków, czyli złośliwych nowotworów pochodzenia nabłonkowego różnych narządów: skóry, piersi i jelita grubego. W dorobku dr Kuźbickiego znajdują się również liczne publikacje naukowe w czasopismach międzynarodowych lub krajowych innych niż znajdujące się w bazie JCR. Analiza metod badawczych stosowanych w pracach, w których Habilitant jest głównym autorem wskazuje, że opanował wiele technik badawczych, zdecydowanie jest specjalistą w badaniach immunohistochemicznych (które mają szczególne zastosowanie w diagnostyce różnicowej chorób, szczególnie nowotworów złośliwych). Opracował procedury reakcji immunohistochemicznych wykrywania białek COX-2, LAMP-1 lub CDK-2 z zastosowaniem systemu detekcyjnego ABC ze znacznikiem enzymatycznym oraz procedurę reakcji fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* wykrywania mRNA COX-2.

Wskaźniki bibliometryczne, takie jak łączny IF=33.696, H=7, 377 pkt MNiSW oraz 104 cytowań (bez autocytowań) z Web of Science Core Collection, to moim zdaniem bardzo dobry wynik na etapie habilitacji. Warto przy tym wspomnieć, że Habilitant otrzymał Nagrodę Prezesa Rady Ministrów za rozprawę doktorską.

Habilitant do tej pory kierował jednym projektem finansowanym przez MNiSW (Iuventus Plus) i był głównym wykonawcą grantu promotorskiego kierowanego przez prof. dr hab. Barbarę W. Chwirot. Ponadto dr Kuźbicki był beneficjentem w Projekcie nr Z/2.04/II/2.6/7/05 „INNOREG - Stypendia dla Doktorantów - Innowacje dla Regionu”.

Współpraca naukowa Habilitanta jest słabo rozwinięta. Współpraca krajowa dotyczy jednej instytucji - Zakładu Patologii Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Gliwicach. Natomiast współpraca międzynarodowa nie jest realizowana w ogóle.

Krytycznie oceniam brak choćby krótkiego (1-3 miesiące) stażu zagranicznego typu post-doc, lub przed uzyskaniem doktoratu, w karierze naukowej dr Kuźbickiego. Dorobek naukowy Habilitanta świadczy, że prowadzenie badań na dobrym poziomie

w macierzystym ośrodku jest możliwe. Niemniej jednak, czasowa zmiana otoczenia naukowego oraz poznanie metod i organizacji pracy w innych dobrych zespołach, zwłaszcza zagranicznych, poszerza horyzonty i zainteresowania naukowe oraz pozwala spojrzeć na wiele problemów naukowych z nowej strony. Mogłoby to przynieść tylko korzyść i przyspieszyć karierę naukową.

Wyniki swoich badań, dr Kuźbicki prezentował na konferencjach o zasięgu krajowym jak i międzynarodowym, chociaż ten rodzaj aktywności powinien być zdecydowanie zintensyfikowany.

Podsumowując, uważam że uzyskane osiągnięcia naukowo-badawcze świadczą o wysokich kwalifikacjach dr Kuźbickiego. Pozwalają one prognozować, że będzie on efektywnym samodzielnym uczonym, zwłaszcza jeśli skorzysta z rady Recenzenta i poszerzy swoją współpracę naukową o zespoły i jednostki zagraniczne.

Ocena dorobku dydaktycznego i aktywności w zakresie popularyzacji nauki i działalności organizacyjnej

Oprócz działalności badawczej dr Kuźbicki wykazuje również dużą aktywność i doświadczenie dydaktyczne, prowadząc zarówno liczne kursowe ćwiczenia, pracownie laboratoryjne i wykłady, jak również zajęcia autorskie – w tym wykład ogólnouniwersytecki „Biologia molekularna komórki i chorób człowieka”, a także liczne kursy dotyczące technik mikroskopowych czy cytodiagnostyki. Habilitant sprawował opiekę naukową nad licznymi pracami dyplomowymi i licencjackimi. Świadczy oto nie tylko o jego doświadczeniu dydaktycznym ale również o umiejętności prowadzenia i organizacji indywidualnej pracy ze studentami.

Habilitant nie zapomina również o działalności popularyzatorskiej. Na szczególną uwagę zasługuje coroczne przygotowywanie i prowadzenie niezwykle ważnej akcji profilaktycznej dla mieszkańców Torunia i okolic „Biała Niedziela”. Akcja służy promowaniu zachowań prozdrowotnych i kształtowaniu świadomości znaczenia wczesnego wykrycia czerniaka. Ponadto dr Kuźbicki prowadzi zajęcia popularyzatorskie podczas Nocy Biologów, Dnia Otwartego na Wydziale BiOŚ UMK. Dr Kuźbicki był również recenzentem publikacji w czasopiśmiech *Future Oncology* oraz *Oncotarget*.

Podsumowując, uznaję że Habilitant umiejętnie łączy działalność naukową i organizacyjną z dużym obciążeniem dydaktycznym.

Wniosek końcowy

Badania prowadzone przez dr Łukasza Kuźbickiego są ukierunkowane na ocenę przydatności wybranych molekuł, jako potencjalnych markerów progresji ludzkiego czerniaka. Badania markerów czerniaka, z jednej strony mogą rzucić nowe światło na biologię nowotworu, a z drugiej wskazać drogę dla rozwoju nowych strategii leczniczych, a zatem mają potencjał aplikacyjny. Molekularne markery mogą znaleźć zastosowanie w diagnostyce czerniaka w praktyce histopatologicznej i/lub jako markery prognostyczne oraz pomocne w opracowaniu nowych metod terapii, odpowiednich dla różnych typów nowotworów skóry.

Według mojej oceny, osiągnięcie naukowe i ogólny dorobek Pana dr Łukasza Kuźbickiego spełniają warunki formalne określone w art. 18 a ust. 5 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule w zakresie sztuki (Dz U. z 2017 r. poz. 1789), zwana dalej ustawą, w zw. z art. 179 ust. 1 Ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz U. z 2018r. poz. 1669), dlatego też wnioskuję do Rady Wydziału Biologii i Ochrony Środowiska UMK o nadanie Panu dr Łukaszowi Kuźbickiemu stopnia doktora habilitowanego nauk biologicznych, w dyscyplinie biologia.


Dr hab. Justyna Rogalska, prof. UMK