



Dr hab. n. med. Sławomir Poletajew, prof. CMKP

II Klinika Urologii

Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego

Ocena osiągnięć naukowych dr n. med. Tomasza Kloskowskiego w postępowaniu habilitacyjnym

Wykształcenie i kariera zawodowa

Dr Tomasz Kloskowski ukończył studia licencjackie i magisterskie na kierunku biotechnologia Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu odpowiednio w latach 2007 i 2009. Tytuł licencjata uzyskał na podstawie obrony pracy „Mikrobiologiczna produkcja aminokwasów”. Tytuł magistra uzyskał na podstawie obrony pracy „Wpływ ciprofloksacyny na przeżywalność komórek niedrobnokomórkowego raka płuca linii A549”. Stopień doktora nauk medycznych w zakresie biologii medycznej uzyskał w 2014 roku na podstawie obrony pracy „Próba regeneracji moczowodów z wykorzystaniem technik inżynierii tkankowej”. W roku 2017 ukończył studia podyplomowe w zakresie Analityki Medycznej na Wydziale Farmaceutycznym Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. W 2022 ukończył studia podyplomowe dla Osoby Wykwalifikowanej w Uniwersytecie Medycznym w Łodzi.

Kariera zawodowa dr Tomasza Kloskowskiego od 2013 roku związana jest z jednostkami Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. Początkowo był zatrudniony w Zakładzie Inżynierii Tkankowej. Aktualnie pracuje w Katedrze Urologii i Andrologii, gdzie od 2015 jest adiunktem w Zakładzie Medycyny Regeneracyjnej oraz od 2022 specjalistą ds. Kontroli Jakości w Wytwórni ATMP.

Omówienie i ocena przedstawionego cyklu publikacji

Przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe stanowi cykl publikacji zatytułowany „Eksperymentalne badania mające na celu wspomaganie leczenia nowotworów układu moczowego i płciowego”. Na cykl składają się cztery następujące publikacje:

1. Kloskowski T, Frąckowiak S, Adamowicz J, Szeliski K, Rasmus M, Drewa T, Pokrywczyńska M. Quinolones as a potential drug in genitourinary cancer treatment -A literature review. *Front Oncol* 2022;12:890337
2. Kloskowski T, Szeliski K, Fekner Z, Rasmus M, Dąbrowski P, Wolska A, Siedlecka N, Adamowicz J, Drewa T, Pokrywczyńska M. Ciprofloxacin and Levofloxacin as Potential Drugs in Genitourinary Cancer Treatment-The Effect of Dose-Response on 2D and 3D Cell Cultures. *Int J Mol Sci* 2021;22(21):11970
3. Kloskowski T, Fekner F, Szeliski K, Paradowska M, Balcerczyk D, Rasmus M, Dąbrowski P, Kaźmierski Ł, Drewa T, Pokrywczyńska M. Effect of four fluoroquinolones on the viability of bladder cancer cells in 2D and 3D cultures. *Front Oncol* 2023;13:1222411
4. Kloskowski T, Szeliski K, Krzeszowiak K, Fekner Z, Kazimierski Ł, Jundziłł A, Drewa T, Pokrywczyńska M. Mumio (Shilajit) as a potential chemotherapeutic for the urinary bladder cancer treatment. *Sci Rep* 2021;11(1):22614

Przedmiotem prac Habilitanta była ocena możliwości zastosowania wybranych chinolonów oraz Mumio w leczeniu chorych na raka pęcherza moczowego i raka gruczołu krokowego. Badania skupiają się wokół czterech zasadniczych kwestii:

- analiza potencjału chinolonów w terapii raka pęcherza moczowego i raka prostaty,
- ocena wspomagających właściwości ciprofloksacyny i lewofloksacyny w leczeniu raka pęcherza moczowego i raka prostaty,
- ocena wspomagających właściwości norfloksacyny, ofloksacyny, moksifloksacyny i enrofloksacyny w leczeniu raka pęcherza moczowego,
- ocena właściwości Mumio jako potencjalnej substancji wspomagającej leczenie raka pęcherza moczowego.

Pierwsza publikacja w cyklu jest niesystematycznym i narracyjnym artykułem przeglądowym, w którym przedstawiono aktualny stan wiedzy dotyczący wydalania chinolonów z moczem oraz możliwości ich wykorzystania w terapii przeciwnowotworowej u chorych na raka pęcherza moczowego i raka gruczołu krokowego. Autorzy wskazali, iż zdecydowana większość antybiotyków z grupy chinolonów osiąga potwierdzone wysokie stężenia w moczu oraz w sterczu. Badania

in vitro z wykorzystaniem komórek raka pęcherza moczowego i raka gruczołu krokowego sugerują, że największą przydatnością terapeutyczną może charakteryzować się ciprofloksacyna, cechująca się najniższymi stężeniami obniżającymi żywotność komórek nowotworowych. Jednocześnie przedmiotowe stężenia były istotnie niższe dla raka pęcherza moczowego niż raka gruczołu krokowego, w przypadku którego przekraczały stężenia osiągnane w sterczu. Autorzy artykułu podjęli się również określenia mechanizmów molekularnych stojących za aktywnością przeciwnowotworową chinolonów, wskazując szeroki wachlarz zaburzeń szlaków przyżyciowych oraz indukcję apoptozy w co najmniej czterech mechanizmach.

Druga publikacja przedstawia wyniki wieloetapowego badania eksperymentalnego na 4 liniach komórkowych- nabłonka urotelialnego i raka urotelialnego oraz nabłonka gruczołu krokowego i raka gruczołu krokowego. Celem badania było określenie wpływu ekspozycji linii komórkowych na ciprofloksacynę i lewofloksacynę w różnych stężeniach. W badaniu wykazano, że zastosowanie antybiotyków obniża żywotność komórek, przy czym korzystny potencjalny profil terapeutyczny wskazano jedynie w kontekście raka pęcherza moczowego, dla którego toksyczność leków była większa w porównaniu z prawidłowym urotelium, oraz dla którego możliwe było uzyskanie stężenia odpowiednio hamującego żywotność komórek. W badaniu oceniono również wpływ leków na cykl komórkowy, notując spadek liczby komórek linii raka pęcherza moczowego w fazie G0/G1 po ekspozycji na ciprofloksacynę oraz przeprowadzono analizę molekularną profilu ekspresji genów, notując aktywację genów zaangażowanych w indukcję śmierci komórkowej w przypadku stosowania wysokiej dawki chinolonu.

Trzecia publikacja z cyklu przedstawia wyniki badania w dużej mierze podobnego pod względem koncepcji do badania omówionego wyżej. Ograniczono się w nim jednak do linii komórkowej raka pęcherza moczowego i prawidłowego urotelium oraz badano inne antybiotyki z grupy fluorochinolonów- norfloksacynę, ofloksacynę, moksifloksacynę i enrofloksacynę. Ponownie wykazano wpływ leków na żywotność komórek zależną od dawki i czasu inkubacji. Norfloksacyna i enrofloksacyna wykazywały największą skuteczność wobec komórek raka pęcherza moczowego przy ograniczonym efekcie cytotoksycznym wobec komórek prawidłowego urotelium. Ponownie odnotowano ograniczenie liczby komórek w fazie G0/G1 oraz obniżenie ekspresji genu CDKN1 przy wysokich stężeniach antybiotyków.

Ostatnia publikacja z cyklu przedstawia wyniki badań nad wpływem ekspozycji linii komórkowych prawidłowego urotelium i dwóch linii komórkowych raka pęcherza moczowego na Mumio, naturalną substancję o wielokierunkowym działaniu opartym na kilku składnikach aktywnych. Badacze stwierdzili ograniczenie żywotności komórek po inkubacji z Mumio, przy czym adekwatny stopień wybiórczości względem komórek nowotworowych potwierdzono tylko dla jednej z dwóch badanych linii komórkowych. Analizowano również wpływ na morfologię cytoszkieletu aktynowego, stwierdzając ograniczenie liczby i degradację włókien aktynowych zależną od stężenia leku. Zasugerowano również różny wpływ Mumio na cykl komórkowy różnych linii komórkowych raka pęcherza moczowego.

Całościowa ocena osiągnięcia naukowego

Rak prostaty i rak pęcherza moczowego należą do najczęściej rozpoznawanych nowotworów. Badania naukowe ostatnich lat pozwoliły na opracowanie nowych terapii systemowych, poprawiających rokowanie i wydłużających przeżycie pacjentów. Jednak wciąż istotne jest ryzyko wznowy po leczeniu radykalnym, jak i ryzyko braku uzyskania oczekiwanej odpowiedzi na leczenie paliatywne. Tym samym wysiłki naukowców skupione wokół opracowania nowych sposobów leczenia lub wspomagających leczenie nie ustają.

Przeciwnowotworowe właściwości antybiotyków oraz substancji naturalnych są przedmiotem zainteresowania środowiska naukowego od co najmniej kilku dziesięcioleci. Jednak mimo względnie licznych badań, dotąd jedynie pojedyncze leki i substancje znalazły praktyczne zastosowanie w tym względzie. Kontynuacja badań nad przeciwnowotworowymi właściwościami antybiotyków i preparatów naturalnych jest tym samym koniecznym elementem kursu naukowego w onkologii. Habilitant dostrzegł potrzebę uzupełnienia wiedzy w tym zakresie, pochylając się nad problematyką dwóch wybranych nowotworów. Wybór obu z pewnością nie jest przypadkowy. Rak prostaty jest aktualnie najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn, a szerokie spektrum złośliwości i potencjału biologicznego wskazuje na potrzebę opracowania mnogich opcji terapeutycznych oferujących odpowiednio wysoki poziom personalizacji. Z kolei rak pęcherza moczowego jest nowotworem częstym, dla którego wyniki leczenia są dalekie od satysfakcjonujących, co wynika zarówno z wysokiego odsetka nawrotów raka nienaciekającego błony mięśniowej po

leczeniu endoskopowym i dopęcherzowym, jak i ograniczonego odsetka pacjentów uzyskujących trwałą remisję choroby po radykalnej cystektomii lub chemio-radioterapii w przypadku naciekania błony mięśniowej.

Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego są źródłem cennej i oryginalnej wiedzy, stymulującej rozwój dziedziny. Szczególnie korzystne wyniki uzyskano dla ciprofloksacyny, którą na ich podstawie należałoby faworyzować w rozważaniach nad wykorzystaniem fluorochinolonów we wspomagającym leczeniu chorych na raka pęcherza moczowego. W przeprowadzonych badaniach szereg aspektów miało charakter nowatorski, w tym zbadanie nowych cząsteczek, zbadanie modelu 3D, przedstawienie pośredniego porównania skuteczności przeciwnowotworowej *in vitro* różnych antybiotyków z grupy fluorochinolonów i inne. Rozważając wyniki badań Habilitanta, zastanawiająca pozostaje wybiórczość efektów wykonanych eksperymentów względem różnych linii komórkowych. Ten problem był już sugerowany we wcześniej opublikowanych badaniach (np. Kamat AM i wsp., *Urology*. 1999) i wymaga szczególnego zainteresowania. Należy podkreślić, że przedstawione przez Habilitanta publikacje stały się przyczynkiem do dalszych badań, w tym podejmowanych przez inne grupy badawcze. Wiedza ogłoszona przez Habilitanta umożliwiła między innymi badania precyzyjnie określające mechanizmy przeciwnowotworowego działania fluorochinolonów (Ferrario N i wsp., *Cancers (Basel)*. 2024), czy pierwsze badania kliniczne nad skutecznością ciprofloksacyny w redukcji ryzyka wznowy raka pęcherza moczowego (Kowalski F i wsp., *J Oncol*. 2022).

Przedstawiony cykl publikacji charakteryzuje się wyraźną konsekwencją naukową i zdecydowanym dążeniem do uzyskania odpowiedzi na liczne i ważne pytania naukowe i kliniczne. Artykuł poglądowy stanowi doskonały wstęp do badań oryginalnych. Z kolei badania oryginalne dość kompleksowo podejmują problemy badawcze, dostarczając cennych danych w wielu istotnych wątkach. Publikacje wchodzące w skład cyklu mają niepodważalny związek tematyczny i stanowią o eksperckiej pozycji Habilitanta w zakresie przeciwnowotworowych właściwości antybiotyków.

Wszystkie artykuły zostały opublikowane we wpływowych i prestiżowych czasopismach o zasięgu ogólnościowym. Łączny współczynnik *Impact Factor* cyklu

publikacji wynosi ponad 20 punktów, zaś liczba punktów MEiN wynosi 480. Habilitant jest pierwszym autorem wszystkich publikacji przedstawionych w cyklu. W oparciu o listę autorów oraz przedstawione oświadczenia Autorów wnioskuję o jednoznacznie dominującym wkładzie Habilitanta w przygotowanie i podsumowanie przeprowadzonych badań oraz znaczącym udziale w wykonaniu eksperymentów, których pokłosiem były przedmiotowe publikacje.

Ocena pozostałej aktywności naukowej

W analizie bibliometrycznej dorobku Habilitanta przygotowanej przez Bibliotekę Medyczną Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu wylistowano 68 publikacji oraz 101 doniesień zjazdowych. O ile publikacje w zdecydowanej większości obejmowały artykuły oryginalne, o tyle można wśród nich odnaleźć również 18 prac poglądowych oraz 3 rozdziały w podręcznikach. Habilitant jest pierwszym autorem 16 z nich. Dominującą tematyką podejmowaną w pracy naukowej Habilitanta są badania nad przeciwnowotworową aktywnością różnych leków i jej mechanizmy. Poza tym badania dotyczą przede wszystkim komórek macierzystych, inżynierii tkankowej i markerów nowotworowych. Łączny współczynnik oddziaływania *Impact Factor* przedstawiony w przedmiotowym dokumencie przekracza 163, liczba cytowań wynosi 714, podczas gdy współczynnik Hirscha wynosi 16.

Habilitant był zaangażowany w realizację pięciu grantów badawczych, w tym był kierownikiem w dwóch (granty Wydziału Lekarskiego CM UMK służące rozwojowi młodych naukowców, realizowane przed uzyskaniem stopnia doktora) oraz wykonawcą w trzech. Odbił dwa staże podoktorskie w Uniwersytecie Technicznym w Dreźnie oraz w Instytucie Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego Polskiej Akademii Nauk. Był laureatem X edycji Stypendium dla Wybitnych Młodych Naukowców Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego.

Dorobek naukowy Habilitanta jest bogaty, świadczy o konsekwentnym i aktywnym zaangażowaniu w prace badawcze o jednoznacznie zdefiniowanym profilu. Warty podkreślenia jest interdyscyplinarny oraz wielośrodkowy charakter znacznej części opublikowanych badań. Liczba publikacji i przedstawione ich parametry są imponujące i dobitnie ukazują Habilitanta jako doświadczonego naukowca. Jedyna

krytyczna uwaga dotyczy braku uzyskania i kierowania grantem naukowym o zewnętrznym finansowaniu po uzyskaniu stopnia doktora.

Działalność dydaktyczna, popularyzująca naukę i organizacyjna

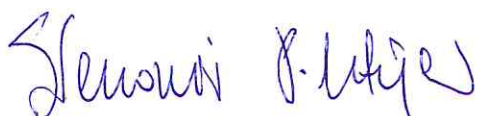
Habilitant jest aktywny na polu działalności dydaktycznej. Prowadzi zajęcia z biologii medycznej dla studentów licznych kierunków Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika. Aktywnie uczestniczy w studenckim ruchu naukowym, pełniąc funkcję opiekuna czterech grantów studenckich. Był promotorem 16 prac dyplomowych, promotorem pomocniczym jednej pracy doktorskiej oraz recenzentem 17 prac dyplomowych.

W zakresie aktywności popularyzującej naukę i organizacyjnej należy odnotować aktywny udział Habilitanta w licznych festiwalach naukowych, konferencjach naukowych i szkoleniach oraz działalność organizacyjną w macierzystej uczelni.

Podsumowanie i wnioski końcowe

Oceniam pozytywnie przedstawione osiągnięcie naukowe oraz całokształt aktywności naukowej Pana Dr Tomasza Kloskowskiego. Przedstawione osiągnięcie naukowe stanowi znaczny wkład autora w rozwój urologii. Habilitant prowadzi błyskotliwą aktywność naukową, której owocem jest imponujący dorobek publikacyjny. Jednocześnie pozostaje aktywny na polu dydaktycznym i organizacyjnym.

W świetle powyższych wniosków jednoznacznie stwierdzam, iż w mojej ocenie Pan Dr Tomasz Kloskowski spełnia ustawowe wymogi stawiane kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego (art. 221 ust. 4 i 5 ustawy z dn. 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 r. poz 85. Z późn. zm.)). Tym samym wnioskuję o dopuszczenie Pana Dr Tomasza Kloskowskiego do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego.



Warszawa, 12 lipca 2024

