



OCENA

osiągnięcia habilitacyjnego pt. „Mikrośrodowisko nowotworowe jako cel terapii przeciwnowotworowej” oraz całego dorobku naukowego dr Ryszarda Smolarczyka

Dr Ryszard Smolarczyk studia na Wydziale Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach ukończył jako magister biologii w roku 2003, broniąc pracy pt. „*Monitorowanie postępów terapii przy wykorzystaniu komórek nowotworowych znakowanych białkiem GFP*”, której promotorem był prof. dr hab. Stanisław Szala. Po ukończeniu studiów w roku 2003 rozpoczął pracę w Zakładzie Biologii Molekularnej gliwickiego Centrum Onkologii Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie (obecnie Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy Oddział w Gliwicach) początkowo na stanowisku biochemika, a następnie w latach 2004 – 2009 na stanowisku asystenta. Rozprawę doktorską pt. „*Przeciwnowotworowe właściwości peptydu KWKLFKKIGAVLKVL (CAMEL)*” obronił Kandydat w roku 2009 i na jej podstawie, decyzją Rady Naukowej Centrum Onkologii Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, uzyskał stopień doktora nauk medycznych w dziedzinie biologia medyczna. Promotorem pracy doktorskiej, podobnie jak pracy magisterskiej był prof. dr hab. Stanisław Szala. Po uzyskaniu stopnia doktora, od roku 2009 do chwili obecnej Habilitant kontynuuje pracę w gliwickim oddziale Narodowego Instytutu Onkologii na stanowisku adiunkta, początkowo w Zakładzie Biologii Molekularnej, a od roku 2010 w Centrum Badań Translacyjnych i Biologii Molekularnej Nowotworów. W latach 2015 – 2017 był również zatrudniony w Śląskim Centrum Chorób Serca w Zabrzu.

W okresie od 1 września 2001 roku do 31 stycznia 2002, w ramach projektu Socrates-Erasmus, Habilitant odbył 5. miesięczny staż naukowy na Uniwersytecie Aarhus w Danii.

Dorobek naukowy dr Ryszarda Smolarczyka obejmuje łącznie 42 publikacje, w tym 36 prac eksperymentalnych i 6 prac poglądowych, które, za wyjątkiem trzech, ukazały się w

czasopismach znajdujących się w bazie *Journal Citation Reports*. Na okres po uzyskaniu stopnia doktora przypadają łącznie 34 prace opublikowane w czasopismach z bazy JCR.

Wskaźniki bibliometryczne całkowitego dorobku naukowego Habilitanta przedstawiają się następująco:

- sumaryczny współczynnik wpływu (IF): 136,182
- sumaryczna liczba cytowani bez autocytowań wg bazy Web of Science: 513
- indeks Hirscha wg bazy Web of Science: 14
- sumaryczna liczba punktów MNiSzW: 1997

Ocena dorobku naukowego nie wchodzącego w skład osiągnięcia naukowego

Zainteresowania naukowe dr Smolarczyka, od początku jego działalności naukowo-badawczej, koncentrują się wokół zagadnień związanych z onkologią eksperymentalną. Pod kierunkiem prof. dr hab. Stanisława Szali, w latach 2003 – 2009, uczestniczył w badaniach skupionych głównie na wykorzystaniu terapii genowej w eksperymentalnych terapiach przeciwnowotworowych. Ich owocem było 5 prac oryginalnych, z czego w dwóch, co należy podkreślić, był pierwszym autorem. Do tego należy dodać jedną pracę przeglądową, w której również występuje jako pierwszy autor. W pierwszej pracy eksperymentalnej, w której Habilitant pełnił rolę wiodącą, wykazano, że kompleksy polietylenoaminy o masie cząsteczkowej 750 kDa (PEI 750 kDa) z albuminą są bardzo dobrymi nośnikami DNA umożliwiającymi wydajny transfer do i ekspresję transgenów w tkance płucnej myszy, przy minimalnej aktywacji układu odpornościowego (*Negligible induction of IFN- γ , IL-12 and TNF- α by DNA-PEI 750 kDa/albumin complexes*, *Cytokine*, 2005, 29, 283-287). W drugiej, Kandydat po raz pierwszy w swojej działalności naukowej wykazał skuteczności terapii przeciwnaczyniowej wykorzystując do niszczenia nowotworowych naczyń krwionośnych peptyd RGD-4C-GC-D (KLAKLAK) (*Antitumor effect of RGD-4C-GC-D (KLAKLAK) peptide in mouse B16(F10) melanoma model*, *Acta Biochim. Pol*, 2006, 53, 801 – 805).

Po obronie pracy doktorskiej w roku 2009, dr Smolarczyk kontynuuje wcześniejszą tematykę badawczą rozpoczętą pod kierunkiem prof. Szali. Obejmuje ona następujące kierunki badań:

1. Wykorzystanie terapii antyangiogennej do hamowania wzrostu guzów nowotworowych (4 prace oryginalne);

2. Wykorzystanie peptydów i proleków do niszczenia komórek nowotworowych (3 prace oryginalne);
3. Wykorzystanie nośników polimerowych w terapii przeciwnowotworowej (2 prace oryginalne)
4. Mikrośrodowisko guza nowotworowego i jego wykorzystanie jako celu terapii przeciwnowotworowej (3 prace oryginalne).

Z tematyką onkologiczną wiąże się również prowadzona aktualnie współpraca ze Szpitalem Uniwersyteckim w Ostrawie dotycząca terapii szpiczaka ludzkiego, której owocem jest kolejna praca oryginalna.

Poza badaniami nad nowotworami, Habilitant zaangażowany był również w tematy dotyczące „regeneracji uszkodzonych tkanek za pomocą terapii komórkowej”, które realizował m. in. we współpracy ze Śląskim Centrum Chorób Serca w Zabrzu (6 prac oryginalnych).

Podsumowując, należy stwierdzić, że na pierwszy rzut oka, zarówno pod względem ilościowym (25 prac oryginalnych), jak i jakościowym (prace opublikowane m. in. w takich czasopismach jak *Lab. Invest.*, *Gene Ther.*, *Cell. Signal.*, *Stem Cell Res. Ther.*) dorobek naukowy Habilitanta za ten okres wydaje się być wyróżniający. Niestety, tę opinię w znaczący sposób weryfikuje fakt, że spośród wszystkich tych prac, zaledwie w jednej występuje jako autor pierwszy i korespondencyjny, natomiast jedynie w pięciu jako autor drugi. Świadczy to o tym, że jego udział w tych publikacjach nie był znaczący, co nieco dziwi, biorąc pod uwagę dla porównania dorobek naukowy przed uzyskaniem stopnia doktora (z pięciu w dwóch jako autor pierwszy). W związku z powyższym prac tych nie będę omawiał bardziej szczegółowo. Wspomnę tylko tę, w której jest on autorem wiodącym, a która dotyczy przeciwnowotworowej aktywności peptydu CAMEL i jest wynikiem badań przeprowadzonych w trakcie realizacji pracy doktorskiej (*Anticancer effects of CAMEL peptide, Lab. Invest, 2010, 90, 940 – 952*). W publikacji tej dr Smolarczyk (i) wyjaśnił mechanizm toksycznego działania peptydu CAMEL na komórki eukariotyczne, (ii) wykazał przeciwnowotworowe działanie peptydu CAMEL w modelu mysiego czerniaka B16-F10 oraz (iii) pokazał, że kombinacje leków: peptyd CAMEL + IL-12 i peptyd CAMEL + oligonukleotydy z niemetylowanymi sekwencjami CpG nie tylko hamują wzrost czerniaka, ale również skutecznie zapobiegają wznowie guzów nowotworowych.

Omawiając całościowo dorobek naukowy Kandydata należy jeszcze podkreślić, że jest on współautorem 7 prac poglądowych oraz rozdziałów w sześciu monografiach naukowych.

Ocena osiągnięcia habilitacyjnego

Na osiągnięcie naukowe dr Ryszarda Smolarczyka, będące podstawą do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego, składa się 5 prac oryginalnych i dwie prace poglądowe z zakresu onkologii doświadczalnej, objętych wspólnym tytułem „Mikrośrodowisko nowotworowe jako cel terapii przeciwnowotworowej”. Trzy prace oryginalne ukazały się w czasopismach o wysokich współczynnikach wpływu, takich jak *Scientific Reports* (IF > 4,0) oraz *Cancers* (IF > 6,0), kolejne dwie we wrocławskim czasopiśmie *Arch. Immunol. Ther. Exp.* wydawanym przez IITD PAN. Jeżeli chodzi o prace oryginalne, to Kandydat w czterech z nich był autorem korespondencyjnym, przy czym w trzech również autorem pierwszym, a tylko w jednej występuje jako autor drugi. Jeżeli chodzi o prace poglądowe, opublikowane w czasopismach *European Journal of Pharmacology* i *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, to w obu jest zarówno autorem pierwszym jak i korespondencyjnym. Powyższe fakty dowodzą, że dr Smolarczyk odgrywał kluczową i wiodącą rolę w badaniach, których wyniki są podstawą recenzowanego osiągnięcia naukowego.

Najwcześniejsze prace włączone do osiągnięcia naukowego zostały opublikowane w *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, W pierwszej z nich, pt. „*The role of glycyrrhizin, an inhibitor of HMGB1 protein, in anticancer therapy*” (*Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 2012, 60, 3910) próbowano zwiększyć efektywność terapii przeciwnowotworowej opartej na wykorzystaniu specyficznego peptydu o nazwie CAMEL do niszczenia komórek nowotworowych poprzez zahamowanie aktywności białka HMGB1. Białko to, uwalniane z komórek ulegających nekrozie w wyniku działania peptydu CAMEL, zmniejsza efektywność terapii poprzez aktywację procesów sprzyjających odrostowi guzów nowotworowych, które dotyczą zarówno samych komórek nowotworowych jak i komórek tworzących mikrośrodowisko guza, takich jak zwiększona proliferacja i migracja, aktywacja angiogenezy i indukcja odczynu zapalnego. Wykorzystując swoisty inhibitor białka HMGB1 o nazwie glicyryzyna, autorzy pracy skutecznie zahamowali ponowny wzrost guzów mysiego czerniaka B16-F10, w niektórych przypadkach uzyskując nawet całkowite wyleczenie. Podobne podejście, mające na celu zwiększenie skuteczności terapii przeciwnowotworowej z wykorzystaniem syntetycznych peptydów, zastosowano również w drugiej z prac tego cyklu pt. „*D-K₆L₉ peptide combination with IL-12 inhibits the recurrence of tumors in mice*” (*Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 2014, 62, 341). Wymieniony w tytule pracy peptyd efektywnie hamował wzrost guzów poprzez eliminację komórek nowotworowych na drodze nekrozy, ale hamowanie wzrostu guza obserwowano tylko tak długo, jak podawany był lek, przy czym skuteczność terapii nie zwiększała się, kiedy obok peptydu, myszom obarczonym czerniakiem B16-F10 podawano doguzowo również glicyryzynę lub antyangiogeny peptyd BP1. W związku z tym, aby zwiększyć skuteczność takiej terapii, zaproponowano bardzo ciekawe rozwiązanie polegające na podawaniu doguzowo obok peptydu, także IL-12, mającej

działanie zarówno antyangiogenne jak i immunostymulujące, ale w postaci plazmidowego DNA. Taka niestandardowa terapia skojarzona okazała się być bardzo skuteczna, bowiem myszy obciążone czerniakiem B16-F10 lub rakiem okrężnicy C26 żyły znacznie dłużej po zaprzestaniu podawania peptydu D-K₆L₉ w porównaniu z grupą kontrolną leczoną samym peptydem. Zwiększone działanie terapeutyczne związane było z aktywacją komórek układu odpornościowego, głównie komórek NK i cytotoksycznych limfocytów CD8⁺ przez produkowaną *in situ* IL-12. Przeciwnowotworowe działanie IL-12 zostało również wykorzystane w kolejnej publikacji pt. „*Mesenchymal stromal cells as carriers of IL-12 reduce primary and metastatic tumors of murine melanoma*” (*Sci. Rep.*, 2021, 11, 18355), która chyba najlepiej odpowiada tytułowi osiągnięcia naukowego, do czego jeszcze wrócę poniżej. W pracy tej Habilitant wykorzystał jako źródło tej cytokiny zmodyfikowane genetycznie mezenchymalne komórki zrębu transdukowane wektorem adenowirusowym. Przeszczepienie takich komórek myszom obciążonych czerniakiem B16-F10 efektywnie hamowało wzrost guz i zmniejszało liczbę przerzutów do płuc poprzez zahamowanie angiogenezy i stymulację odpowiedzi immunologicznej, co wyrażało się wzrostem liczby makrofagów M1 i limfocytów CD8⁺ w tkance nowotworowej.

Innym przykładem kombinacyjnego podejścia do terapii przeciwnowotworowej jest praca pt. „*Combination of anti-vascular agent – DMXAA and HIF-1 α inhibitor – digoxin inhibits the growth of melanoma tumors*” (*Scient. Rep.*, 2018, 8, 7355), w której do zahamowania wzrostu guzów użyto równocześnie związku DMXAA niszczącym naczynia krwionośne w guzie oraz digoksyny, będącej lekiem hamującym ekspresję białek HIF-1 α i HIF-2 α . Zgodnie z zamysłem autorów publikacji digoksyna miała przerwać błędne koło towarzyszące stosowaniu samego DMXAA, ze względu na fakt, że niszczenie naczyń krwionośnych w obrębie guza prowadzi do hipoksji, co prowadzi do ekspresji i aktywacji białka HIF-1 α , które z kolei aktywuje proces angiogenezy, zwiększa inwazyjność i proliferację komórek nowotworowych oraz powoduje immunosupresję. W rezultacie, przy stosowaniu samego DMXAA, po początkowym zahamowaniu wzrostu guza, dochodzi do ponownego jego rozrostu. Wykorzystując ten sam, co poprzednio model mysiego czerniaka B16-F10 wykazano, że kombinacja DMXAA z digoksyną zmniejszała liczbę naczyń krwionośnych w guzie, co efektywnie hamowało ponowny wzrost guzów. Stosowaniu obu leków towarzyszył wzrost liczby cytotoksycznych makrofagów M1, cytotoksycznych limfocytów CD8⁺ oraz komórek NK. Wreszcie, w kolejnej pracy pt. „*The proper administration sequence of radiotherapy and anti-vascular agent – DMXAA is essential to inhibit the growth of melanoma tumors*” (*Cancers*, 2021, 13, 3924) związek DMXAA został wykorzystany tym razem w terapii skojarzonej wspólnie z radioterapią z powodów, które wyjaśniono powyżej. Wykorzystując ten sam model mysiego czerniaka B16-F10 wykazano, że efektywne zahamowanie wzrostu guzów uzyskuje się tylko wtedy, kiedy myszy obciążone nowotworem poddawane są najpierw radioterapii, a następnie leczone DMXAA, a więc o skuteczności terapii decyduje właściwa kolejność stosowanych metod leczenia. W ten sposób

bowiem, obserwowany efekt przeciwnowotworowy spowodowany jest, obok bezpośredniego niszczenia naczyń krwionośnych, również stymulacją układu odpornościowego wyrażającą się zwiększoną infiltracją tkanki guza przez cytotoksyczne komórki CD8⁺ i komórki NK oraz tworzeniem makrofagów M1.

Podsumowując, w osiągnięciu naukowym dr Smolarczyk pozostał wierny swojemu głównemu nurtowi badań polegających na eksplorowaniu nowych możliwości w zakresie eksperymentalnych terapii przeciwnowotworowych. W wybranych przez siebie pracach, wykorzystując jako model mysiego czerniaka B16-F10, Habilitant przedstawił kombinacyjne lub skojarzone podejście do terapii nowotworów, w którym jednym z lub jedynym celem terapeutycznym było mikrośrodowisko guza, głównie w postaci naczyń krwionośnych. Prace te dowodzą, że dr Smolarczyk jest w pełni ukształtowanym pracownikiem naukowym, który nie tylko jest świetnie przygotowany do samodzielnego prowadzenia badań, ale posiada znaczącą wiedzę w obszarze prowadzonej przez siebie działalności naukowej, popartą umiejętnościami krytycznego i syntetycznego spojrzenia na wyniki badań własnych jak i innych autorów. Tym niemniej, w swojej recenzji nie mogę pominąć następujących słów krytycznych, które nasunęły mi się podczas czytania materiałów przygotowanych przez Habilitanta. W swoim autoreferacie pisze on: „Zaprezentowany cykl prac doświadczalnych stanowi podsumowanie wyników badań prowadzonych w ramach czterech projektów badawczych, których celem było zbadanie znaczenia mikrośrodowiska nowotworowego w terapii nowotworów. Prace włączone do cyklu wykazują również, że terapia ukierunkowana na nowotworowe naczynia krwionośne skojarzone z immunostymulacją jest skutecznym rozwiązaniem terapeutycznym w terapii przeciwnowotworowej.” O ile w pełni zgadzam się, co do treści zdania drugiego, to w mojej opinii, w żadnej z omówionych powyżej prac nie sposób doszukać się badań, które potwierdzałyby tezę, że ich głównym „celem było zbadanie znaczenia mikrośrodowiska nowotworowego w terapii nowotworów.” Stąd też uważam, że sam tytuł osiągnięcia „Mikrośrodowisko nowotworowe jako cel terapii przeciwnowotworowej” nie jest najszcześliwszy, jako, że w dwóch pierwszych pracach zgłoszonego cyklu mikrośrodowisko, jako cel terapeutyczny pojawia się jako element dodatkowy terapii ukierunkowanej na niszczenie komórek nowotworowych. Chciałbym również zaznaczyć, że w mojej recenzji pominąłem prace przeglądowe, bowiem uważam, że zgłaszanie tego typu publikacji jako elementów osiągnięcia naukowego jest pewnym nieporozumieniem i nie powinny być one brane pod uwagę przy jego ocenie. Doceniając rolę i znaczenie prac poglądowych, o czym w wielu przypadkach świadczą liczby ich cytowań i wyświetleń, należy podkreślić, że są one jednak tylko kompilacją już zastanej wiedzy i nie wnoszą prawdziwie nowych informacji i wiadomości służących rozwojowi danej dziedziny wiedzy. Wreszcie z przykrością muszę stwierdzić, że autoreferat został przygotowany przez Habilitanta w sposób niedbały i zawarte w nim informacje dotyczące dorobku naukowego, łącznie z osiągnięciem naukowym, są często niedokładne lub wręcz mylące i recenzentowi zabrała sporo czasu ich weryfikacja poprzez przeczytanie prac nie

wchodzących w skład osiągnięcia naukowego, których kopie nie zostały włączone do przesłanych materiałów.

Inne osiągnięcia dotyczące aktywności naukowej

O wartości dorobku naukowego Habilitanta świadczy fakt, że badania z jego udziałem realizowane były w większości w ramach projektów finansowanych przez takie instytucje jak Komitet Badań Naukowych, Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego, Narodowe Centrum Nauki, lub też fundusze na ich realizację pochodziły z programów europejskich. Tu należy szczególnie podkreślić, że w trzech z takich projektów dr Smolarczyk pełnił lub obecnie pełni rolę kierownika. Omawiając aktywność naukową Habilitanta należy również zwrócić uwagę na jego umiejętności w nawiązywaniu współpracy z innymi ośrodkami naukowymi, zarówno krajowymi jak i zagranicznymi, do których należą Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu (którego był pracownikiem w latach 2015 – 2017), Gdański Uniwersytet Medyczny, Wydział Chemiczny Uniwersytetu Opolskiego, Uniwersytet Jagielloński, Centrum Materiałów Polimerowych i Węglowych PAN oraz, co ważne, Szpital Uniwersytecki w Ostrawie (Czechy). Tym samym spełnia on w wystarczającym stopniu jeden z podstawowych wymogów stawianych Kandydatom na stopień dr hab. dotyczących ich „istotnej aktywności naukowej realizowanej w więcej niż jednej instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej.” W tym miejscu, należy jedynie wyrazić, żal, że w jego życiorysie naukowym brakuje długoterminowych staży, zwłaszcza zagranicznych (poza kilku miesięcznym pobytem w okresie studiów w Szpitalu Uniwersyteckim w Aarhus), co z pewnością za owocowałoby jeszcze bogatszym dorobkiem naukowym. O pozycji naukowej dr Smolarczyka świadczy również jego wybór jako recenzenta prac naukowych dla takich czasopism jak *Cancers*, *Pathobiology*, *Pharmaceuticals*, *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, a także eksperta oceniającego projekty naukowe dla NCN w ramach 37 edycji konkursów PRELUDIUM w panelu NZ5.

Ocena działalności dydaktycznej i organizacyjnej

Dr Ryszard Smolarczyk, pomimo zatrudnienia w jednostce badawczej nie prowadzącej typowej działalności dydaktycznej, może poszczycić się cennym dorobkiem w tym zakresie. Kandydat był bowiem opiekunem wielu studentów odbywających praktyki i staże, a także realizujących prace magisterskie w Instytucie Onkologii w Gliwicach, był również promotorem pracy licencjackiej wykonywanej na Politechnice Krakowskiej oraz pracy magisterskiej na Uniwersytecie Śląskim. Aktualnie Jest opiekunem doktoranta i równocześnie opiekunem projektu badawczego „PRELUDIUM” oraz promotorem pomocniczym w jednym otwartym przewodzie doktorskim. Do tego należy dodać prowadzenie wykładów w ramach kursu hodowli komórkowych dla studentów Wydziału Biotechnologii Politechniki

Śląskiej oraz aktualnie wykładów dla studentów Wspólnej Szkoły Doktorskiej Politechniki Śląskiej i Narodowego Instytutu Onkologii.

Wniosek końcowy

Reasumując, należy stwierdzić, że przedstawione mi do recenzji osiągnięcie naukowe, jak i dotychczasowy dorobek dr Ryszarda Smolarczyka spełniają kryteria zawarte w art. 219 ust.1 pkt. 2 lit. b Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tekst jednolity. Dz. U. z 2022 roku, poz. 574, ze zm.). Poprzez swoją działalność naukową i dydaktyczną Habilitant dowiódł, że jest dojrzałym pracownikiem naukowym, zdolnym do prowadzenia samodzielnych badań naukowych. Tak więc, pozytywnie oceniając walory naukowe osiągnięcia naukowego, jak i całokształt dorobku naukowego uważam, że stanowią one podstawę do nadania dr Ryszardowi Smolarczykowi stopnia doktora habilitowanego.

Wrocław, dnia 18 maja 2022 roku


Prof. dr hab. Maciej Ugorński