



**ZAKŁAD BIOCHEMII I BIOLOGII MOLEKULARNEJ
KATEDRA NAUK PODSTAWOWYCH
UNIwersytet MEDYCZNY W LUBLINIE**

20-093 Lublin, ul. dr W. Chodźki 1

tel. fax 48 814486350

Lublin, 24.04.2024

Recenzja

Dotycząca postępowania habilitacyjnego dr n. med. Karola Jelonek w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne na podstawie osiągnięcia naukowego pt. „**Wpływ radioterapii na zmiany profilu metabolitów we krwi chorych na raka głowy i szyi**”

Informacje o Habilitancie

Dr n. med. Karol Jelonek jest absolwentem kierunku technologii i inżynierii chemicznej (2007), który ukończył na Politechnice Śląskiej w Gliwicach. W następnym roku (2008) uzyskał tytuł magistra radiobiologii w University College London. Tytuł dr nauk medycznych w dyscyplinie biologia medyczna został mu nadany w roku 2011 uchwałą Rady Naukowej Centrum Onkologii - Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie.

Habilitant od 2008 roku zatrudniony był na stanowisku biologa-stażysty, a w latach 2009-2010 na stanowisku biologa w Zakładzie Radiobiologii Doświadczalnej i Klinicznej Centrum Onkologii w Gliwicach. Od 2010 do 2011 pracował na stanowisku asystenta w Centrum Badań Translacyjnych i Biologii Molekularnej Nowotworów w wymienionym powyżej Instytucie. Po 2-letniej przerwie na pracę w Polsko-Japońskiej Wyższej Szkole Technik Komputerowych, Habilitant powrócił do pracy w poprzedniej Instytucji, obejmując kolejno stanowiska chemika, specjalisty, asystenta, a od 2018 adiunkta.

Dr n. med. Karol Jelonek odbył krótkoterminowy, 3-miesięczny staż w Biomedical Research Centre w Sheffield Hallam University (2012) o tematyce ściśle powiązanej z dominującymi w jego karierze zagadnieniami naukowymi.

Działalność dydaktyczna i organizacyjna

W przedstawionych do oceny dokumentach nie znalazłem istotnych informacji o działalności dydaktycznej dr Karola Jelonka poza rolą opiekuna – nie promotora jednej pracy magisterskiej.

Habilitant był recenzentem manuskryptu lub manuskryptów? (brak podanej liczby recenzowanych artykułów) w czasopiśmie Analytical Chemistry (ACS Publications) oraz redaktorem gościnnym zeszytu specjalnego czasopisma Metabolites (wydawnictwo MDPI).

Dr n. med. Karol Jelonek jest członkiem Polskiego Towarzystwa Badań Radiacyjnych, Polskiego Towarzystwa Metabolomicznego, Polskiego Towarzystwa Proteomicznego oraz międzynarodowego towarzystwa Metabolomic Society.

Ocena dorobku naukowego

Z analizy dorobku naukowego dr Karola Jelonka wynika, że jest on autorem lub współautorem 24 publikacji oryginalnych pełnotekstowych z IF i 2 publikacji poglądowych wydanych w czasopiśmie z IF, oraz licznych streszczeń zjazdowych, będących efektem zarówno doniesień ustnych, jak i plakatowych. Oprócz cyklu habilitacyjnego, gdzie we wszystkich publikacjach dr Jelonek jest pierwszym autorem, w pozostałych pracach oryginalnych poza cyklem pierwszym autorem jest w 2 publikacjach, drugim autorem – w sześciu. Habilitant nie określił swojej roli i udziału w poszczególnych publikacjach, stąd ich ocena jest utrudniona.

Łączny Impact Factor wszystkich publikacji wynosi blisko **88**. Łączna punktacja MNiSW wynosi ponad 1500. Liczba cytowań według bazy Web of Science wynosi **595** (w tym **15%** to autocytowania), indeks Hirscha **13**, co świadczy, że jest rozpoznawalny w międzynarodowym środowisku naukowym.

Habilitant był też kierownikiem projektu Miniatura 5, dotyczącym aktywacji szlaku NFkB podczas napromieniowania komórek nowotworowych. Obecnie pełni funkcję kierownika międzynarodowego projektu SEMPRA w ramach programu GRIEG (NCN/Fundacja Badań Naukowych Norwegii). Oprócz tego był wykonawcą 10 projektów finansowanych przez NCN i NCBiR oraz dwóch finansowanych przez Komisję Europejską. Potrafi więc zdobywać fundusze zewnętrzne na prowadzone badania, w tym ze źródeł międzynarodowych, co należy podkreślić.

Główne zainteresowania badawcze Habilitanta dotyczą zmiany składu białek i metabolitów pod wpływem promieniowania jonizującego (radioterapii) u pacjentów z różnymi rodzajami nowotworów. Celem prowadzonych przez niego badań było znalezienie molekularnej „sygnatury” poszczególnych typów nowotworów w odpowiedzi na radioterapię.

Badania przeprowadzone na poziomie *in vitro* w linii komórkowej raka płaskonabłonkowego dotyczące zmian białek egzozomów odzwierciedlały wg Habilitanta zmiany w komórkach

nowotworowych związane z aktywnością szlaków sygnałowych i metabolicznych oraz procesami komórkowymi typu hamowania transkrypcji i translacji.

Znacząca część publikacji dotyczy poszukiwania markerów nowotworowych w płynach ustrojowych pacjentów chorych na raka płuc i raka piersi, ukierunkowane na zmiany w zawartości i rodzaju fosfolipidów za pomocą technik spektrometrii mas. Habilitant nie wykrył nowych markerów nowotworowych, zwraca jednak uwagę na różnice w stężeniu niektórych związków, np. lizofosfatydylocholin, co jak spekuluje, może być spowodowane zwiększonym ich zapotrzebowaniem przez komórki nowotworowe. Badania te sugerowały również wpływ czynników zewnętrznych takich jak dieta czy styl życia na zmiany metaboliczne obserwowane u pacjentów onkologicznych. Prace o podobnym charakterze dotyczyły również zmian metabolomicznych i proteomicznych po radioterapii u pacjentów z nowotworami regionu głowy i szyi. Habilitant zaobserwował w tym wypadku zwiększoną toksyczność popromienną tego typu leczenia w stosunku do innych lokalizacji i rodzajów nowotworów, wyrażoną poprzez bardziej intensywne i nasilone zmiany metabolomu. W przypadku badań proteomicznych Habilitant dokonał podobnych obserwacji na poziomie białek, związanych z toksycznością radioterapii, zmiany w profilu białek były dodatkowo przesunięte w czasie o 1-2 m-ce w odniesieniu do danych metabolomicznych. Są to interesujące obserwacje, które mogą mieć w przyszłości wpływ na postępowanie po zakończeniu leczenia. Znaczenie i omówienie tego typu badań znalazło się też w kilku pracach poglądowych dr Karola Jelonka.

Ocena osiągnięcia naukowego

Prezentowany cykl 5 prac o łącznym IF równym **17,897** będący osiągnięciem naukowym, w skład którego wchodzi 3 prace oryginalne analizujące dane pacjentów, jedna bioinformatyczna bazująca na danych ogólnie dostępnych i jedna typowa publikacja poglądowa. Cykl jest spójny tematycznie, koncentruje się wokół oceny wykładników metabolomicznych i proteomicznych jako dodatkowych markerów związanych z obecnością nowotworów i toksycznością radioterapii.

W przedstawionych w osiągnięciu pracach oryginalnych Autor ograniczył się głównie do analizy lipidomu surowicy pacjentów z nowotworami regionu głowy i szyi (HNC) pod wpływem radioterapii (pierwsza i czwarta publikacja cyklu), jak również chemo-radioterapii oraz chemoterapii (trzecia praca cyklu), używając do tego dwóch zbliżonych technik badawczych – MALDI-ToF (pierwsza publikacja cyklu) oraz LC-MS (pozostałe prace oryginalne cyklu).

W publikacji nr 1 ("Radiation-Induced Changes in Serum Lipidome of Head and Neck Cancer Patients"), opublikowanej w *Int. J. Mol. Sci.* **2014**, *15*, 6609-6624; Habilitant nakreślił cel badawczy dotyczący określenia zmian lipidomicznych w surowicy podczas leczenia

radioterapią (RT) i znalezienia ewentualnych zależności lipidomu z dawką napromieniowania oraz wielkością (objętością) napromieniowanych tkanek. Największe zmiany zaobserwował w przypadku porównania surowic pacjentów przed i w trakcie radioterapii, tzw. konformalnej RT o niskim i średnim nasileniu. W szczególności dotyczyło to fosfolipidów zawierających w swoim składzie cholinę, których zawartość zmieniała się zależnie od dawki promieniowania przyjętej przez pacjenta. Dodatkowo, Habilitant wykazał zmiany w niektórych frakcjach lipidomu, co było wg niego związane z toksycznością radioterapii, w tym w stosunku do tkanek prawidłowych. Znaczenie tych wyników Autor porównuje z analizami proteomicznymi podobnych przypadków, wykazując, że zmiany lipidomu wyprzedzają w czasie zmiany obserwowane w badaniach proteomicznych, co w przyszłości może pozwolić na szybszą ocenę stanu pacjenta podczas radioterapii, szczególnie podczas stosowania niskich lub średnich dawek RT.

Bardzo zbliżone zagadnienia podejmuje czwarta praca cyklu („Dose-dependence of radiotherapy-induced changes in serum levels of choline-containing phospholipids; the importance of lower doses delivered to large volumes of normal tissues”), opublikowana w ***Strahlenther Onkol* (2021)** 197:926–934. W pracy tej Autor zastosował metodę badawczą (LC-MS) w podobnym celu jak w pracy nr 1 cyklu – oceny niskich dawek promieniowania (terapii o modulowanej intensywności – IMRT) na zawartość fosfolipidów zawierających cholinę w surowicy chorych z HNC. Wnioski są też podobne do pracy nr 1 cyklu – zawartość poszczególnych lipidów zależy od maksymalnej dawki promieniowania – zaobserwowano wzrost poziomu sfingomielin i spadek fosfatydylocholin, przy czym Habilitant nie znalazł korelacji z pierwotną lokalizacją guza (gardło vs krtań), czy też klinicznym zaawansowaniem nowotworu. Sugeruje też, że zawartość fosfolipidów koreluje z objętością napromieniowanych tkanek prawidłowych, zgodnie z teorią nadwrażliwości komórek na promieniowanie niskich dawek, które mają być bardziej skuteczne niż dawki wysokie.

W następnej pracy oryginalnej (trzecia praca cyklu – „Systemic Effects of Radiotherapy and Concurrent Chemo-Radiotherapy in Head and Neck Cancer Patients—Comparison of Serum Metabolome Profiles”), opublikowanej w ***Metabolites* 2020**, 10, 60; Autor używając identycznej metody badawczej (LC-MS) starał się porównać profil metaboliczny pacjentów z HNC w zależności od zastosowanego leczenia: radioterapii (RT), chemo-radioterapii (CCRT) oraz indukcyjnej chemioterapii (ICT). Podobnie jak w poprzednich pracach wykazał, że RT powoduje zmiany w badanych metabolitach (głównie fosfolipidach) w stosunku do ich poziomu przed podjęciem leczenia, przy czym CCRT powoduje znacznie szybsze i bardziej nasilone zmiany, których dość zaskakująco nie zaobserwował w przypadku stosowania jedynie ICT. Habilitant tłumaczy to potencjalną synergia obu rodzajów terapii (CCRT), ze względu na prawdopodobny efekt zwiększania

wrażliwości na cisplatynę przez zastosowanie radioterapii. Jest to na pewno interesujące zagadnienie, choć wymaga dalszych badań.

Również podobnie jak w poprzedniej pracy (nr 4) Habilitant próbował znaleźć korelacje między obserwowanymi zmianami lipidomu a lokalizacją guza. Wydaje się jednak, że było to niezbyt fortunne zamierzenie ze względu na bardzo ograniczoną liczbę pacjentów w poszczególnych grupach badawczych, i w związku z tym drastycznie ograniczoną możliwość wnioskowania statystycznego – wystarczy powiedzieć, że większość badanych grup pacjentów leczonych RT, CCRT oraz ICT z nowotworami w różnych lokalizacjach – w 8 na 12 grup – nie przekraczała 3 pacjentów (sic!), a w dwóch grupach tych pacjentów nie było w ogóle (CCRT – jama ustna oraz ICT – krtań) – tabela nr 3 w publikacji. Być może analizy te byłyby bardziej miarodajne, gdyby zostały przeprowadzone na zdecydowanie bardziej licznych grupach pacjentów.

Pozostałe dwie prace cyklu – to prace nie mające charakteru prac doświadczalnych - poglądowa – nr 2 („Systemic effects of ionizing radiation at the proteome and metabolome levels in the blood of cancer patients treated with radiotherapy: the influence of inflammation and radiation toxicity”) i poglądowa z analizą bioinformatyczną nr 5 (“The Metabolic Footprint of Systemic Effects in the Blood Caused by Radiotherapy and Inflammatory Conditions: A Systematic Review”) opublikowane odpowiednio w: *Int J Radiat Biol.* 2017 Jul;93(7):683-696. oraz w *Metabolites* 2023, 13, 1000.

Pierwsza z nich jest pracą typowo poglądową - dobrze wprowadza w istotę omawianych w pracach oryginalnych zagadnień – omawia toksyczność radioterapii w stosunku do prawidłowych tkanek, wpływ tego typu leczenia na odpowiedź immunologiczną organizmu poprzez mobilizację cytokin prozapalnych, koncentrując się w części zasadniczej publikacji na biomarkerach krwi w monitorowaniu odpowiedzi na RT, głównie analizując skład proteomu i metabolomu podczas tego typu leczenia. Dyskutuje też na temat możliwości predykcyjnych oznaczania tego typu markerów w prognozowaniu przebiegu i skuteczności RT oraz jej toksyczności.

Druga z prac jest pewnego rodzaju aktualizacją i uzupełnieniem poprzedniej pracy poglądowej. Autor zastosował tu dodatkowo elementy analizy bioinformatycznej danych z szeregu ogólnie dostępnych baz w celu połączenia opisywanych metabolitów ze szlakami przemian metabolicznych, w których biorą one udział. Na tej podstawie dokonał też analizy potencjalnych, systemowych efektów radioterapii oraz niektórych chorób o podłożu zapalnym. Najbardziej zaznaczone zmiany metabolitów, zarówno RT, jak i chorób zapalnych, dotyczyły cyklu mocznikowego, szlaków przemian niektórych aminokwasów – argininy, proliny, glicyny, czy kwasu glutaminowego, metabolizmu związków ketonowych i cyklu Krebsa. W konkluzji Autor zaznacza potrzebę dalszych badań w tym kierunku, w celu

wykrycia mechanizmów odpowiedzialnych za obserwowane efekty RT na poziomie proteomu i metabolomu.

Wnioski końcowe

Podsumowując, pragnę podkreślić, że dorobek naukowy i osiągnięcie naukowe dr Karola Jelonka charakteryzują się znaczącym poziomem naukowym. We wszystkich publikacjach wchodzących w skład osiągnięcia Habilitant jest pierwszym autorem. Oryginalność i jakość naukowa omawianych publikacji jest zadowalająca, w każdej z nich dr Karol Jelonek był współtwórcą koncepcji i analizy wyników realizowanych badań, których dużą część wykonał samodzielnie, co potwierdza jego kluczowy udział w powstaniu i publikacji tych prac. Dlatego uważam, że dr Karol Jelonek spełnia kryteria i wymogi stawiane przed osobą ubiegającą się o tytuł doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne, określone Ustawą o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki w aktualnie obowiązującym brzmieniu (*art. 219 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. poz. 1668, z późn. zm.)*).

Wnoszę zatem do Wysokiej **Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie** wniosek o dopuszczenie dr Karola Jelonka do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Stepulak

