

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

**Ocena dorobku naukowego, osiągnięć dydaktycznych i organizacyjnych
dr n. med. Radosława Charkiewicza w związku z postępowaniem o
nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego.**

Dane osobowe:

Dr n. med. Radosław Charkiewicz ukończył studia na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku w 2008 r. uzyskując tytuł magistra analityki medycznej na podstawie pracy magisterskiej pt. "Aktywność fosfatazy alkalicznej w neutrofilach u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową". Praca magisterska została wyróżniona w Ogólnopolskim Konkursie Prac Dyplomowych KLM 2008-2009 na IX Zjeździe Kolegium Medycyny Laboratoryjnej w Gdańsku.

W 2012 r. dr n. med. Radosław Charkiewicz uzyskał stopień naukowy doktora nauk medycznych w zakresie biologii medycznej na podstawie rozprawy doktorskiej pt. "Ocena ekspresji czynników limfangiogenicznych w guzach pierwotnych u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca". Promotorem w przewodzie doktorskim był prof. dr hab. Lech Chyczewski.

Dr n. med. Radosław Charkiewicz od początku swojej działalności naukowej związany jest z Zakładem Klinicznej Biologii Molekularnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku kierowanym przez prof. dr hab. Jacka Niklińskiego. W latach 2012-2015 był pracownikiem naukowo-technicznym na stanowisku starszego technika. W 2015 r. awansował na specjalistę, a od 2017 r. jest pracownikiem naukowo-technicznym na stanowisku starszego specjalisty.

Ocena osiągnięcia naukowego pt. „Analiza czynników molekularnych jako potencjalnych biomarkerów diagnostycznych, prognostycznych i predykcyjnych w rakach płuca i jajnika”.

Rozprawę habilitacyjną stanowią 4 oryginalne prace twórcze o łącznej punktacji IF 12,566 i punktacji MNiSW 95. Badania nad rakiem płuca pozostają w kręgu zainteresowań naukowych dr n. med. Radosława Charkiewicza od początku Jego działalności naukowej. Tego tematu dotyczyła praca habilitanta.

Badania epidemiologiczne pokazują, że rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. Prowadzone na całym świecie intensywne badania zaowocowały olbrzymim postępem w diagnostyce i terapii tego nowotworu, ale mimo niewątpliwych osiągnięć rak płuca pozostaje najbardziej letalnym nowotworem. W diagnostyce histopatologicznej i praktyce klinicznej powszechnie przyjmuje się podział raków oskrzela na dwa główne typy: raki drobnokomórkowe i raki niedrobnokomórkowe. Olbrzymia większość raków płuca (wg statystyk ponad 80%) to raki niedrobnokomórkowe, wśród których wyróżnia się raki gruczołowe i płaskonabłonkowe. Jeszcze do niedawna ten bardzo prosty podział wystarczał aby po rozpoznaniu histopatologicznym można było zastosować odpowiednie leczenie.

Badania naukowe ostatnich lat wykazały, że w leczeniu raków płuca można zastosować nowe, bardziej skuteczne metody leczenia takie jak terapia ukierunkowana molekularnie oraz immunoterapia. Do zastosowania tego rodzaju leczenia nie wystarcza już dotychczasowa diagnostyka histopatologiczna, wymaga ona uzupełnienia o nowe metody diagnostyczne w szczególności oparte na metodach molekularnych.

Wychodząc naprzeciw wyżej wymienianym problemom diagnostycznym i terapeutycznym niedrobnokomórkowego raka oskrzela dr n. med. Radosław Charkiewicz postanowił dokonać analizy czynników genomicznych, transkryptycznych oraz miRnomowych niedrobnokomórkowego raka oskrzela i raka jajnika. Zaplanowane przez habilitanta badania skupiły się na praktycznym dopracowaniu wykorzystania w diagnostyce klinicznej używanych już markerów molekularnych stosowanych w diagnostyce badanych guzów nowotworowych jak również wyborze nowych niestosowanych jeszcze markerów molekularnych. Praktycznym celem zaplanowanych badań naukowych była próba opracowania zestawu metod diagnostycznych istotnie wspomagających i uzupełniających obecnie stosowane metody diagnostyczno-terapeutyczne w celu poprawy wyników leczenia.

Publikacja 1 osiągnięcia naukowego pt. „Validation for histology-driven diagnosis in non-small lung cancer using hsa-miR-205 and hsa-miR-21 expression by two different normalization strategies” dotyczy analizy wybranych czynników molekularnych na poziomie miRNA w guzach pierwotnych płuca pod kątem identyfikacji nowych biomarkerów przydatnych w rozpoznawaniu podtypów niedrobnokomórkowego raka płuca. Habilitant w swoich badaniach zastosował niewykorzystywane dotychczas procedury analityczne warunkujące przeprowadzenie precyzyjnych i wiarygodnych pomiarów ekspresji wytypowanych miRNA. Brak ogólnie przyjętych standardów ilościowego oznaczania ekspresji miRNA w materiale tkankowym skłoniło autora do zastosowania dwóch strategii normalizacji wyników uzyskanych za pomocą techniki ilościowego PCR w czasie rzeczywistym. W tym celu habilitant zastosował kontrole referencyjne/odniesienia. Wyniki badań własnych pozwoliły dr Radosławowi Charkiewiczowi na wyciągnięcie wniosku, że analiza poziomów ekspresji hsa-miR205 i hsa-miR21 może mieć praktyczne zastosowanie jako uzupełnienie diagnostyki histopatologicznej w rozpoznawaniu podtypów niedrobnokomórkowego raka płuca. Wyniki badań habilitanta mogą znaleźć zastosowanie w wyborze leczenia raka oskrzela szczególnie w terapii spersonalizowanej. Warto w tym miejscu zauważyć, że powyższe wyniki badań zostały przez dr Radosława Charkiewicza przedstawione na IX Konferencji Polskiej Grupy Raka Płuca w Warszawie w 2015 r. a autor został wyróżniony przez Komitet Naukowy Konferencji.

Publikacja Nr 2 osiągnięcia naukowego pt. „Gene Expression Signature Differentiates Histology But Not Progression Status of Early-Stage NSCLC” dotyczy podobnie jak publikacja Nr 1 poszukiwania biomarkerów mogących znaleźć zastosowanie w różnicowaniu niedrobnokomórkowych raków płuca. Badania podjęte w publikacji Nr 2 miały na celu uzyskanie odpowiedzi na pytanie czy profile ekspresji genów na poziomie mRNA zawierały informację genetyczną o pochodzeniu i podtypie niedrobnokomórkowego raka płuca. W przeprowadzonych przez dr n. med. Radosława Charkiewicza badaniach zastosowano najnowocześniejszą aparaturę badawczą z wykorzystaniem wysokowydajnych metod badawczych stosując technologię mikromacierzy ekspresyjnych. Zastosowano układ eksperymentalny dwukolorowy, referencyjny wspólny. Analizy mikromacierzowe w omawianych badaniach zostały wykorzystane do profilowania ekspresji genów w celu klasyfikacji podtypów niedrobnokomórkowego raka płuca we wczesnych stadiach zaawansowania guza nowotworowego. Ponadto oceniono czynniki prognostyczne skuteczności leczenia operacyjnego tych nowotworów. Badania przeprowadzono na obszernym,

reprezentatywnym materiale liczącym 108 mrożonych próbek raka niedrobnokomórkowego. Na podstawie przeprowadzonych badań habilitant wykazał istnienie specyficznych wzorów ekspresyjnych, różnych w rakach gruczołowych i płaskonabłonkowych. Pozwoliło to na przedstawienie i walidację 53-genowej sygnatury stratyfikującej raki gruczołowe i płaskonabłonkowe z dokładnością do 93%. Sygnatura genowa pozwala na bezbłędne rozpoznanie wszystkich raków gruczołowych płuca, co ma duże znaczenie kliniczne ponieważ terapia celowana jest efektywna tylko w rakach gruczołowych. W opinii dr Radosława Charkiewicza najważniejszym odkryciem przeprowadzonych badań jest obecność w sygnaturze genowej genu MIR205HG kodującego informację o budowie cząsteczki hsa-miR-205. Powyższy gen ma największe znaczenie w różnicowaniu raków gruczołowych i płaskonabłonkowych. Fakt ten potwierdza wyniki badań uzyskanych w pracy nr 1 osiągnięcia naukowego. Uzyskane przez habilitanta wyniki mogą mieć bardzo istotne znaczenie w klinice w kwalifikacji chorych do terapii ukierunkowanych molekularnie. Uzyskane wyniki badań dr n. med. Radosław Charkiewicz prezentował na XI Konferencji Polskiej Grupy Raka Płuca w 2017 r. w Warszawie zdobywając I nagrodę. W pracy Nr 2 osiągnięcia naukowego dr n. med. Radosław Charkiewicz podjął próbę ustalenia czynników rokowniczych w rakach płuca. Ma to bardzo ważne znaczenie u chorych leczonych operacyjnie jak również w stosowaniu leczenia pooperacyjnego. Badania oparto na analizie zróżnicowanej ekspresji genów u chorych z trzyletnim okresem pooperacyjnym bez wznowy choroby nowotworowej i u chorych z nawrotem nowotworu w tym okresie. Badania zostały uzupełnione oceną tzw. parametrów patomorfologiczno-klinicznych (wiek, podtyp histologiczny guza, stadium zaawansowania klinicznego). Jak stwierdził habilitant nie udało się ustalić statystycznie istotnych profili ekspresyjnych różnicujących chorych o różnym stanie progresji nowotworu, co autor wiąże z wieloma ograniczeniami badawczymi.

Tematem badań naukowych prezentowanych w publikacji Nr 3 osiągnięcia naukowego pt. „New monoallelic combination of KRAS gene mutation in codons 12 and 13 in the lung adenocarcinoma” była retrospektywna analiza częstości występowania mutacji w genie KRAS w tkance nowotworowej u chorych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca. W badaniach oceniano nie badaną wcześniej monoalleliczną kombinację 2 mutacji w kodonie 12 i 13 genu KRAS znaną w raku gruczołowym płuca oraz przeprowadzono analizy molekularne oceniające status mutacyjny genu KRAS w przerzucie do mózgu. Przeprowadzone badania wykazały, że komórki raka przerzutowego nie posiadały unikatowej kombinacji mutacyjnej stwierdzanej w ognisku pierwotnym. Nie stwierdzono również żadnych zmian

genetycznych w obszarze materiału genetycznego. Wyniki przeprowadzonych badań potwierdzają fakt heterogenności molekularnej między ogniskiem pierwotnym i przerzutowym w raku płuca.

Praca Nr 4 osiągnięcia naukowego pt. „Profiling of selected angiogenesis-related genes in serous ovarian cancer patients” dotyczy ekspresji genów kodujących czynniki związane z procesem angiogenezy i ich znaczenia w patomechanizmie raka jajnika. W badaniach oceniono 84 geny związane z angiogenezą, które podzielono na 5 grup. Uzyskane wyniki pokazały statystycznie istotny wyższy poziom ekspresji 46 genów w raku jajnika w porównaniu z grupą kontrolną. Najważniejszymi genami ulegającymi nadekspresji w raku jajnika jest układ angiopoetyn, szczególnie angiopoetyna 2, która może być markerem przeżycia wolnego od progresji choroby u pacjentów z rakiem jajnika.

Podsumowując cykl 4 prac naukowych stanowiących osiągnięcie naukowe w postępowaniu habilitacyjnym stwierdzam, że są to dobrze zaplanowane badania, wykonane nowoczesnymi metodami badawczymi w oparciu o najnowszą literaturę. Badania mają nowatorski charakter, bowiem habilitant wykazał, że analiza czynników molekularnych może mieć istotne znaczenie diagnostyczne, prognostyczne i predykcyjne w niedrobnokomórkowych rakach płuca i rakach jajnika.

Stwierdzam, że cykl 4 publikacji naukowych w postępowaniu habilitacyjnym spełnia wszystkie kryteria stawiane w przewodzie habilitacyjnym i jest osobistym osiągnięciem naukowym dr n med. Radosława Charkiewicza.

Ocena dorobku naukowego:

Dr n. med. Radosław Charkiewicz jest autorem i współautorem 23 oryginalnych prac naukowych opublikowanych w prestiżowych czasopismach naukowych, jest również autorem i współautorem 20 doniesień naukowych na krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych. Łączny IF dorobku naukowego habilitanta wynosi 53,467, a łączna punktacja MNiSW 493 punkty. Liczba cytowań publikacji wg bazy Web of Science (WoS): Core Collection – 150, All data bases – 162. Index Hirscha wg bazy Web of Science wynosi 8.

Najważniejszym tematem badawczym dr n. med. Radosława Charkiewicza są zagadnienia związane z badaniami molekularnymi w rakach płuc i jajnika. Poza tematem wiodącym habilitant uczestniczy w badaniach naukowych, które podzielił na dwie grupy:

mechanizmy karcinogenezy w rakach płuca i jelita grubego oraz zagadnienia naukowe dotyczące patologii ginekologicznej. W obu grupach tematów naukowych habilitant jest autorem i współautorem prac naukowych opublikowanych w prestiżowych czasopismach naukowych. Efektem tych badań jest udział w opracowaniu patentu: „Biosensor do oznaczania podpolaniny”. Na wyróżnienie zasługują badania molekularne w endometriozie.

Dr n. med. Radosław Charkiewicz jest bardzo aktywnym naukowcem. Był kierownikiem lub współwykonawcą 21 naukowych projektów badawczych. Za osiągnięcia naukowe habilitant był wielokrotnie nagradzany wyróżnieniami naukowymi, dyplomami i nagrodami naukowymi. Dr n. med. Radosław Charkiewicz był również stypendystą naukowym w ramach projektu traktującym o stworzeniu referencyjnego modelu Diagnostyki Personalizowanej Guzów Nowotworowych.

Osiągnięcia organizacyjne i dydaktyczne:

Dr n. med. Radosław Charkiewicz jest członkiem polskich i międzynarodowych towarzystw naukowych. Recenzował publikacje w czasopismach naukowych. Był członkiem komitetów organizacyjnych konferencji naukowych. Odbył liczne staże w ośrodkach naukowych. Jest członkiem redakcji czasopisma naukowego *Folia Histochemica et Cytobiologica*.

Dr n. med. Radosław Charkiewicz bierze aktywny udział w działalności dydaktycznej. Prowadzi seminaria i ćwiczenia oraz zajęcia fakultatywne z zakresu biologii molekularnej dla studentów Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku oraz słuchaczy studium doktoranckiego i kursach specjalizacyjnych dla lekarzy. Habilitant jest promotorem prac magisterskich i promotorem pomocniczym w przewodach doktorskich.

Podsumowując ocenę osiągnięcia naukowego, dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego stwierdzam, że dr n. med. Radosław Charkiewicz jest bardzo dobrym naukowcem o wartościowym, oryginalnym i nowatorskim dorobku naukowym, jest również doświadczonym dydaktykiem.

Habilitant spełnia wszystkie wymagania ustawowe stawiane kandydatom do uzyskania stopnia naukowego doktora habilitowanego, dlatego też zwracam się do Pani Dziekan i Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania

w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z wnioskiem o wszczęcie kolejnego etapu postępowania w sprawie nadania dr n. med. Radosławowi Charkiewiczowi stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych w dyscyplinie biologia medyczna.



Prof. dr hab. n med. Andrzej Kemon