

Prof. med. dr hab. Krzysztof Szyfter

Ocena osiągnięcia, dorobku naukowego oraz pozostałej działalności  
dr Jakuba Godlewskiego ubiegającego się o stopień doktora habilitowanego  
w dziedzinie nauki medycznej i nauki o zdrowiu.

#### Preliminaria

W wyniku powołania przez Radę Doskonałości Naukowej na recenzenta postępowania habilitacyjnego dr Godlewskiego otrzymałem komplet materiałów pozwalających w pełni na ocenę wszystkich elementów składowych w procedurze habilitacyjnej.

Z Kandydatem nigdy osobiście się zetknąłem, co sprawia, że jestem całkowicie wolny od wszelkich sympatii i antypatii, które mogłyby wpłynąć na formułowanie opinii.

#### Etapy rozwoju naukowego

Początki drogi naukowej dr Godlewskiego chyba giną w pomroce dziejów, bo nie zostały w dokumentacji jasno przedstawione. Można jedynie dowiedzieć się o ukończeniu studiów biologicznych (biochemicznych ?) w roku 1996. Pierwsze trzy publikacje wskazują na zatrudnienie po studiach na Wydziale Biologii UW.

W roku 2002 Kandydat obronił pracę doktorską przygotowaną pod opieką prof. B. Cymborowskiego. W dokumentacji zastosowano termin „doktor filozofii”, co jest pewnie wynikiem niewolniczego tłumaczenia wstecznego z języka angielskiego. Po doktoracie nastąpił długi (8 lat) wyjazd do USA opisany jako trening podoktorski w Temple, Ohio i Columbus, Texas. Kolejne 10 lat (2010-2020) przyniosło zatrudnienie w takich placówkach badawczych jak Uniwersytet Stanowy Ohio i Harvard Medical School w Bostonie. Doczytałem się, że w wymienionych placówkach Kandydat kierował zespołami badawczymi. Od roku 2020 po powrocie do kraju dr Godlewski został zatrudniony w Instytucie Medycyny Klinicznej i Doświadczalnej im. Mirosława Mossakowskiego PAN w Warszawie, gdzie jest kierownikiem pracowni.

Odpowiedź na postulat mobilności i zdobywania doświadczenia badawczego w różnych placówkach została więc ze sporym naddatkiem osiągnięta.

#### Ocena osiągnięcia naukowego

Jako osiągnięcie naukowe w postępowaniu habilitacyjnym dr Jakub Godlewski przedstawił cykl siedmiu publikacji oryginalnych, nadając im zbiorczy tytuł „Rozprawa o utraconym i przywróconym niekodującym RNA w ludzkich komórkach nowotworowych”. Wszystkie

publikacje są anglojęzyczne i wieloautorskie. Znaczący udział dra Godlewskiego w powstaniu prac można odczytać poprzez dwukrotną pozycję pierwszego autora i pięciokrotne występowanie w roli autora korespondencyjnego. Publikacje zostały zamieszczone w liczących się czasopismach, na co wskazuje współczynnik oddziaływania (Impact Factor) w zakresie 5,286 – 14,194 (łącznie 63,567; punktacja ministerialna 429). Choć prace publikowano w dosyć rozległym czasokresie (2008 - 2020), to sprawiają wrażenie zamierzonego cyklu badawczego. Dwa terminy pojawiają się permanentnie w tytułach publikacji a mianowicie: microRNA i glioma (glejaki). Sądzę, że na tej bazie można było zaproponować inny tytuł osiągnięcia bardziej zbliżony do faktycznego zamierzenia badawczego a nie uciekającego w stronę mniej jasnej generalizacji. Do zagadnienia stylu powrócę jeszcze w sekcji „Dalsze uwagi”.

W każdym razie znaczną część Autoreferatu stanowi przedstawienie miejsca microRNA w rozwoju glejaków reprezentujących nowotwory mózgu. Autor tłumaczy podjęcie badań w tym zakresie przede wszystkim potrzebami klinicznymi. Nowotwory mózgu grożą krótkim okresem przeżycia pacjentów, bowiem efektywność terapii jest niska *per se* a jednocześnie terapia glejaków obarczona wysokim ryzykiem i na etapie diagnostyki (inwazyjność biopsji) i każdej techniki terapeutycznej. Uszkodzenia struktury i funkcji mózgu mogą wystąpić w przypadku zastosowania tak chirurgii jak i radio- czychemioterapii. Zatem okres przeżycia jest krótki. Terapia celowana, w której pokłada się nadzieję jest ciągle na etapie badań. :Odniesienie do przeżywalności nakazuje więc intensyfikację badań w zakresie biologii glejaków. Z szerokiego możliwego pola studiów zainteresowania dr Godlewskiego i zespołu nakierowały się na cząsteczki RNA niekodujące białka. Wybór celu badań został przekonywująco przedstawiony w Autoreferacie. Natomiast skupienie przed laty uwagi na RNA kodujących białka a reprezentujących niewielki segment genomowego DNA i pozostawienie odłogiem niekodujących RNA dzisiaj może tylko zastanawiać. Z jeszcze większym zdziwieniem odbiera się ówczesny termin junk DNA o wyraźnie deprecjonującym charakterze. Zrozumienie istoty RNA niekodujących białek stało się jednym z centralnych zagadnień biologii molekularnej i dr Godlewski czynnie włączył się w ten kierunek badań. Pewnym dowodem zmiany optyki było założenie w roku 2015 przez redakcję MDPI (Bazylea) czasopisma *Non-coding RNA*, którego impact factor przekroczył wartość 4,7. Dr Godlewski zamieszczał niektóre swoje prace w tym czasopiśmie. W każdym razie opracowanie literaturowe zamieszczone w Autoreferacie znakomicie uzupełnia cykl publikacji oryginalnych. Najstarsza publikacja (*Cancer Res.* 2008) współtworząca *Osiągnięcie* skupiła się na roli microRNA-128. Naówczas nie było pełnej jasności odnośnie występowania micro RNA w roli onkogenu czy też pełnienia, funkcji supresorowej. Określenie ekspresji miR-128 na różnych etapach rozwoju nowotworu mózgu łącznie z pełnym wyciszeniem wskazało na aktywność supresyjną, co pozwoliło na sformułowanie postulatu o potencjale terapeutycznym tkwiącym

w przewróceniu funkcji miR-128. Badania prowadzono zarówno na materiale ludzkim jak i modelowym mysim. Dalej zidentyfikowano białkowy cel interakcji miR-białko, a mianowicie Bmi-1. Dowiedziono także interakcję z mRNA Suz2, co wskazało na konkretny szlak metaboliczny regulowany przez miR-128 (*Neurol Oncol* 2013). Wydaje się, że badania nad interakcją z określonymi białkami i innymi RNA, w tym też kolistym RNA wskazały dalszy kierunek badań. Jednak głównym wnioskiem z przeprowadzonych badań było wykazanie, że zahamowanie ekspresji miR-128 jest wczesnym symptomem wchodzenia komórek glejowych na ścieżkę nowotworową.

Kolejnym obiektem badań stał się miR-451 (*Molec Cell* 2010, *Cell Rep* 2015). Transkrypcja tego miR pozostaje w ścisłej zależności od dostępności tlenu i glukozy niezbędnych do progresywnego wzrostu komórek nowotworowych przy udziale czynnika transkrypcyjnego OCT1. Zależność tę odniesiono do szlaku metabolicznego LLB1/ AMPK. Z wyników omawianych prac wyczytać można, że do oceny funkcji microRNA w neurobiologii konieczne jest szersze spojrzenie obejmujące mikrośrodowisko glejaka.

Badania nad mikrośrodowiskiem glejaka prowadzono mając na uwadze heterogenność glejaków odzwierciedlającą różne drogi przechodzenia od komórek macierzystych do dojrzałych komórek nowotworowych. Stwierdzono, że wewnątrzkomórkowa wymiana puli microRNA decyduje o heterogenności komórek i powstaniu subpopulacji glejaków.

Heterogenność dotyczy zarówno zróżnicowania międzyosobniczego jak i obecności subpopulacji w obrębie pojedynczego glejaka (*Stem Cell Rep* 2017). Wielkoskalowe profilowanie transkryptomyczne pozwoliło wejrzeć w patofizjologię i heterogenność glejaków. Wykorzystano ocenę ekspresji subpopulacji wzbogaconych w uprzednio badany miR-128. Wyniki sugerują, że ponieważ microRNA posiadają zdolność określania mikrośrodowiska guza to dwukierunkowy przepływ cząsteczek działa na rzecz wykształcenia się subpopulacji glejaka (*Cell Reports* 2017). Ostatnia publikacja zawiera ciekawe graficzne opracowanie zaproponowanego modelu przejścia subpopulacji w zależności od poziomu miR-128.

Profilowanie microRNA pozwoliło na stwierdzenie obniżenia poziomu tych RNA w komórkach nowotworowych w porównaniu z komórkami prawidłowymi. Obserwacja ta dotyczy również glejaków. Wskazuje się na potranslacyjne upośledzenie dojrzewania puli RNA w komórkach nowotworowych. Upośledzenie tego procesu autorzy publikacji (*Science Adv.* 2020)

wchodzącej w skład *Osiągnięcia* powiązali niewłaściwą lokalizacją białka DICER współtworzącego główny enzymatyczny kompleks odpowiedzialny za dojrzewanie mikroRNA. Analiza interaktomu DICER wykazała obecność białka RBM3 wiążącego RNA i kołowego RNA (cirs2082). Zablokowanie tej cząsteczki pozwala na odzyskanie właściwej lokalizacji poprzez DICER dzięki czemu tumorogenność glejaków ulega obniżeniu. Potencjalnie obserwacja to pozwala na pracę nad nową strategią terapii nowotworów mózgu i zagadnienie to przewija się przez większość prac stanowiących *Osiągnięcie*.

Badania przedstawione w osiągnięciu a omówione powyżej są dobrze powiązane. Stwierdzam bez wątpliwości, że prowadzono je w ważnym i dobrze rokującym nurcie poznawczym. Wyniki uzyskane przez dra Godlewskiego i współpracowników były dostrzegane w świecie nauki czego dowodzi wysoki poziom cytowania publikacji przekraczający krotność 4200) i zdecydowanie przyczyniły się do uzyskania postępu w swojej dyscyplinie nauki.

#### Ocena publikacyjnego dorobku naukowego

Dokumentacja wykazuje opublikowanie 41 prac, z czego 3 powstały przed uzyskaniem stopnia doktora nauk. Współczynniki naukometryczne przedstawiają następujące wartości: IF = 320,303, liczba cytowani 4262, indeks Hirscha 30. Są to wysokie osiągnięcia.

Zauważyłem że zdecydowana większość publikacji porusza się w obrębie tematyki wchodzącej do *Osiągnięcia* naukowego. Poza tym zasięgiem znajdując 3 wczesne publikacje oraz nie więcej niż 6 pozycji, również głównie z wcześniejszego etapu badań. Znaczy to, że Autor trafił na „temat życia” i konsekwentnie go realizuje.

Przyjrzenie się publikacjom z listy dorobku naukowego pokazuje, że można tutaj znaleźć rzeczowe pogłębienie tytułowej tematyki. W głównym nurcie wzmiankowano tylko wpływ utleniania mikrośrodowiska glejaka na jego rozwój. Natomiast pozycje [2] (*Antioxidants*, 2020) i [4] (*Cancers*, 2020) skupiają się właśnie na wpływie warunków powodujących hipoksję i jej roli modulacyjnej na przebiegu onkogenezy. Inne opublikowane prace w coraz większym stopniu nakierowane są na terapeutyczne wykorzystanie uzyskanych wyników laboratoryjnych [1] (*Cancers*, 2021), [4] (*Non-coding RNA*, 2019), [7 8] (*Nature Commun*, 2019), [8], (*Cancer Res*, 2018). Znając już doświadczenie dr Godlewskiego w przedmiotowej sprawie z zainteresowaniem spojrziałem na publikację przeglądową [6], (*Nature Commun*, 2019). Z drugiej strony nieco mnie zdegustowało łatwe sięganie po publikowanie w czasopiśmie wydawnictwa MDPI, Basel, które co prawda punkty przynoszą niezłe, ale reputację mają raczej szeptaną.

Lista publikacji dr Godlewskiego poza włączonymi do *Osiągnięcia naukowego* licząca 41 pozycji jest długa i równomiernie rozłożona. Trzy publikacje są wynikiem badań w trakcie realizacji rozprawy doktorskiej. Jedną z nich wydrukowano w *Acta Biochmica Polonica* (1996). Wszystkie pozostałe opublikowano w czasopiśmie zagranicznych. Część z nich to znaczące pozycje obejmujące m.in. *Cancer Research* (kilkukrotnie), czasopisma z grupy wydawniczej *Nature*, oraz czasopisma neurologiczne i onkologiczne.

Moim zdaniem lista przedstawiona lista publikacji jest imponująca i stanowi znakomite wsparcie *Osiągnięcia*.

Listę publikacji uzupełnia pojedyncze uzyskanie praw patentowych.

#### Pozostała działalność na polu nauki

Prowadzenie poznawczych badań naukowych wymaga nieustannego wspomaganie finansowego. Dokumentacja wykazuje dwukrotne pozyskiwanie grantów na prowadzenie badań w czasie pobytu w USA i pięciokrotne po powrocie do kraju. Odnośnie badań prowadzonych w USA wyczuwam raczej niedoinformowanie. Publikacji mnóstwo a grantów ledwo co. Stosując zasadę, że wątpliwości działaj na rzecz ocenianego zakładam brak informacji, gdyż ktoś w końcu finansował przeprowadzone badania.

Bardzo dobrze przedstawia się sytuacja po powrocie do kraju rozpoczęta uzyskaniem grantu z puli Polskie Powroty 2019. Dobry start. W ślad za tym nastąpiły 3 granty NCN i grant instytutowy. Z takim startem można prowadzić badania.

Widać, że dr Godlewski cenił sobie możliwość słownej konfrontacji zamierzeń i wyników prac badawczych. Świadczy o tym długa lista wystąpień konferencyjnych czterokrotnie nagradzanych przez konferencyjne komitety naukowe. Uzupełnienie stanowią wystąpienia ustne na zaproszenie, też całkiem liczne. Przypomnę banał, że nie zaprasza się byle kogo a więc za zaproszeniami kryje się i zainteresowanie, i uznanie zapraszających. Podobnie należy podejść do pełnienia funkcji recenzenta artykułów nadsyłanych do czasopism, recenzowania prac zgłaszanych na konferencje oraz wniosków o finansowanie badań. Nie negując wartości pracy w charakterze recenzenta pracującego dla czasopism do tego ostatniego nurtu podchodzę z pełnym i wysokim uznaniem.

Praca w placówkach badawczych Polskim i USA nie pociągała za sobą zobowiązań dydaktycznych. Jednak po tej stronie można odnotować opiekę nad magistrantem i doktorantami. Wspomniane zajmowanie się „postdokami” trudno włączać do zajęć dydaktycznych.

Aktywności na polu popularyzacji nauki nie odnotowałem.

#### Dalsze uwagi

Po stronie formalnej odnotowuję pewną trudność i w zapisie, i w odczycie przedstawienia aktywności amerykańskiej i polskiej. Cokolwiek różne światy. Lista publikacji w Autoreferacie i Wykazie osiągnięć naukowych różni się o jedną pozycje (49/48).

Narracja Autoreferatu jest niejednolita. Tytuły poszczególnych sekcji posługują się językiem raczej wskazującym na popularyzację nauki, podczas gdy rozwinięcie tekstu za każdym razem stosuje twarde język nauki bez udziwień.

Dokumentacja załączona do celów proceduralnych jest bardzo mocna. Mam sporą skalę porównawczą i dostrzegam całkowite osiągnięcie wymagań. Więcej, całość sprawia wrażenie wniosku spóźnionego – osiągnięto z nadmiarem, co konieczne a wcześniej nie było woli\*, czasu\*, konieczności\* (\*\*niepotrzebne skreślić) ubiegania się o stopień doktor habilitowanego. Wyraźnie czas nadszedł.

W każdym razie praca nad oceną była przyjemnością.

Wniosek

Aktywność naukowa dr Jakuba Godlewskiego wypełnia ustawowe kryteria stawiane w procedurze starań o uzyskanie stopnia doktora habilitowanego (Prawo o szkolnictwie wyższym i Nauce, art. 219, ust. 1, pkt 2, ustawa z dnia 20 lipca 2018). *Osiągnięcie naukowe* w pełni przyczynia się do postępu biologii molekularnej, neurobiologii i onkoneurologii. Pozostała aktywność dowodzi, że Kandydat bez wątpienia zasługuje na podjęcie dalszej pracy naukowej w pozycji samodzielnego pracownika i lidera zespołów badawczych.

prof. med. dr hab. Krzysztof Szyfter

Poznań, 19.05.2023