

# Recenzja osiągnięcia naukowego oraz aktywności naukowej i dydaktycznej

dr n. med. Tomasz Kloskowski  
w związku z postępowaniem o  
nadanie stopnia doktora  
habilitowanego w dziedzinie nauki  
medyczne, w dyscyplinie medycyna

Katedra Urologii i Andrologii

Zakład Medycyny Regeneracyjnej,

Wytwórnia ATMP Collegium Medicum im.

Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

## 1. Przebieg pracy zawodowej

W latach 2013 - 2015, **technik** w Zakładzie Inżynierii Tkankowej, Wydział Lekarski, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu. Od roku 2015 **asystent** w Zakładzie Inżynierii Tkankowej, Wydział Lekarski, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu.

Następnie do nadal, **adiunkt** w Zakładzie Medycyny Regeneracyjnej, Katedrze Urologii i Andrologii, Wydział Lekarski, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Od roku 2022 - nadal, **Specjalista ds. Kontroli Jakości** w Wytwórni ATMP, w Katedrze Urologii i Andrologii, Wydział Lekarski, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Dr dr n. med. Tomasz Kloskowski w lipcu 2007 r. ukończył studia licencjackie na kierunku biotechnologia, Wydział Lekarski, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu uzyskując **tytuł licencjata**.

Pracę licencjacką pt.: „Mikrobiologiczna produkcja aminokwasów” wykonał pod kierunkiem dr. hab. Marka Wójcika prof. UTP. W roku 2009 ukończył studia magisterskie na kierunku biotechnologia, Wydział Lekarski, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu uzyskując **tytuł magistra**. Pracę pt.: „Wpływ ciprofloksacyny na przeżywalność komórek niedrobnokomórkowego raka płuca linii A549” wykonał pod kierunkiem prof. dr hab. Tomasza Drewy.

W czerwcu 2014 r. uzyskał **stopień naukowy doktora** nauk medycznych

w zakresie biologii medycznej, Wydział Lekarski, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu. Rozprawę doktorską pt.: „Próba regeneracji moczowodów z wykorzystaniem technik inżynierii tkankowej”, wykonał pod kierunkiem prof. dr. hab. Tomasza Drewy.

W 2017 r. ukończył studia podyplomowe w zakresie Analityki Medycznej, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, W tym samym roku otrzymał Prawo Wykonywania Zawodu Diagnosty Laboratoryjnego.

W roku 2022 r. ukończył studia podyplomowe w dla Osoby Wykwalifikowanej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi.

## **2. Charakterystyka dorobku naukowego**

Przed uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych dr. n med. T. Kloskowski jest współautorem 24 publikacji naukowych o łącznej wartości 33.128 IF i 412.000 pkt. wg KBN/MEiN i 48 doniesień zjazdowych.

Pracę naukową rozpoczął w roku 2007 jako praktykant w Zakładzie Inżynierii Tkankowej pod kierunkiem dr Tomasza Drewy. Pierwsze badania dotyczyły wpływu ciprofloksacyny na wzrost komórek raka pęcherza moczowego linii A549. Zagadnienie to było również przedmiotem pracy magisterskiej Kandydata, a ich efektem były dwie publikacje naukowe, w których przedstawiono potencjał ciprofloksacyny w leczeniu nowotworów .

Kolejnym etapem pracy Kandydata było rozpoczęcie badań nad zastosowaniem technik inżynierii tkankowej w urologii. Prace te obejmowały zagadnienia związane z doбором optymalnego typu komórek i rodzaju biomateriału indukujących regenerację tkanek układu moczowego. Badania nad próbą rekonstrukcji moczowodów z wykorzystaniem technik inżynierii tkankowej stały się przedmiotem rozprawy doktorskiej Kandydata.

Pracę doktorską pt.: „Próba regeneracji moczowodów z wykorzystaniem technik inżynierii tkankowej”, wykonaną pod kierunkiem prof. Tomasza Drewy Kandydat obronił w 2014 r. Wyniki pracy doktorskiej zostały wygłoszone na 3



kongresach naukowych Europejskiego Towarzystwa Urologicznego oraz dwóch kongresach z zakresu medycyny regeneracyjnej (World Conference on Regenerative Medicine).

W trakcie studiów doktoranckich Kandydat był zatrudniony na stanowisku technika w Zakładzie Inżynierii Tkankowej, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. W okresie tym prowadził również badania nad analizą innych niż ciprofloksacyna związków, które mogłyby być potencjalnie wykorzystane w terapiach przeciwnowotworowych.

W latach 2011-2013 brał udział w realizacji projektu naukowego prof. Artura Terzyka pt. „Nowe nośniki leków w celowanej terapii przeciwnowotworowej” finansowanego z Narodowego Centrum Nauki. Badania te miały na celu ocenę dwóch różnych metod przygotowania systemów cisplatyny z nanorurkami węglowymi. W okresie tym był również kierownikiem dwóch grantów Wydziału Lekarskiego CM UMK służących rozwojowi młodych naukowców pt. „Próba regeneracji układu moczowego z zastosowaniem biodegradowalnej matrycy na bazie polikaprolaktonu” oraz „Konstrukcja sztucznej wstawki do odprowadzenia moczu na modelu szczurzym”.

Po nadaniu stopnia naukowego doktora nauk medycznych poza publikacjami stanowiącymi podstawę osiągnięcia habilitacyjnego Kandydat był współautorem 39 publikacji naukowych o łącznej wartości 108.495 IF i 1979.000 pkt. wg KBN/MEiN i 53 doniesień zjazdowych.

W styczniu 2015 roku został zatrudniony na stanowisku asystenta w Zakładzie Inżynierii Tkankowej, a od października 2015 roku na stanowisku adiunkta w Zakładzie Medycyny Regeneracyjnej, CM UMK w Bydgoszczy. W 2016 roku odbył staże w Center for Translational Bone, Joint and Soft Tissue Research i Center for Regenerative Therapies (Uniwersytet Techniczny w Dreźnie, Niemcy) oraz w Pracowni Biologii Molekularnej Błony Komórkowej, Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego Państwowej Akademii Nauk (Warszawa, Polska).

Po otrzymaniu stopnia doktora nauk medycznych główne zainteresowania i tematyka badawcza Kandydata skupiły się na trzech głównych obszarach badawczych:

Ocena cytotoksycznego wpływu leków oraz nowych związków chemicznych na proliferację, cykl komórkowy oraz apoptozę komórek prawidłowych i nowotworowych (I), zastosowanie technik inżynierii tkankowej w urologii (II) oraz zastosowanie technik inżynierii tkankowej w regeneracji narządów i tkanek (III). Efektem tych prac jest stanowiący podstawę osiągnięcia habilitacyjnego cykl prac oraz wyniki opisanych poniżej projektów badawczych. Za osiągnięcia w pracy naukowej został Kandydat laureatem X edycji Stypendium dla Wybitnych Młodych Naukowców realizowanych przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego .

### **Obszary badań i zainteresowań Kandydata**

Pierwszy kierunek badań dotyczy analizy cytotoksyczności leków, substancji naturalnych oraz nowych związków chemicznych. Prowadzone analizy mają na celu określenie, czy badane związki posiadają potencjał do wykorzystania w terapiach przeciwnowotworowych. Brał również udział w badaniach, które miały na celu opracowanie nowych opcji terapeutycznych w leczeniu nowotworów: ocena nano-nośników jako nowa strategia w chemioterapii dootrzewnowej w hipertermii . Badania te były prowadzone we współpracy z Wydziałem Chemii UMK w Toruniu.

Drugim kierunkiem prowadzonych badań były zagadnienia związane z regeneracją elementów układu moczowego z wykorzystaniem technik inżynierii tkankowej. Przeprowadzone do tej pory badania dotyczyły próby regeneracji moczowodów, konstrukcji sztucznej wstawki do odprowadzenia moczu po cystektomii radykalnej oraz regeneracji ściany pęcherza moczowego. Prowadził również badania mające na celu poszukiwanie odpowiedniego biomateriału oraz komórek do regeneracji elementów układu moczowego. Efektem tych prac są liczne publikacje naukowe. Wyniki pracy dotyczącej wrażliwości komórek urotelialnych, komórek mięśni gładkich i mezenchymalnych komórek zrębowych na mocz zostały nagrodzone na konferencji Europejskiego Towarzystwa Urologicznego w Wilnie.

W latach 2014-2020 Uczestniczył w projekcie badawczym, pn.



"Nowoczesne protezy odprowadzające mocz dla pacjentów z rakiem pęcherza moczowego poddanych bezkontaktowym minimalnie inwazyjnym operacjom onkologicznym wycięcia pęcherza moczowego" finansowanym ze środków Narodowego Centrum Badań i Rozwoju w ramach konkursu STRATEGMED I. W projekcie tym odpowiadał za hodowlę mezenchymalnych komórek zrębowych tkanki tłuszczowej (ang. Adipose-derived Mesenchymal Stromal Cells – ADMSCs) na wytworzonej sztucznej wstawce do odprowadzenia moczu. Wykonano analizę żywotności komórek na wstawce, oraz analizy za pomocą mikroskopii fluorescencyjnej, skaningowej mikroskopii konfokalnej oraz cytometrii przepływowej. Wyniki tej części badania przedstawiono na międzynarodowej konferencji dotyczącej inżynierii tkankowej i medycyny regeneracyjnej. Brał również udział w hodowli komórek ADMSCs w pomieszczeniach clean-room izolowanych z tkanki tłuszczowej pobranej od pacjentów onkologicznych.

Dotychczasowe publikacje, będące efektem pracy w projekcie dotyczą optymalizacji hodowli

komórek urotelialnych świni, porównania kosztów cystektomii radykalnej wykonywanej metodą laparoskopową do metody Policy, molekularnych aspektów starzenia się komórek ADMSCs w hodowli *in vitro*, oraz wszczepienia bezkomórkowej sztucznej wstawki do odprowadzenia moczu z wykorzystaniem dużego modelu zwierzęcego.

Kolejnym projektem w którym Kandydat uczestniczył był UROGRAFT-biokonfigurowalny kompozytowy wszczep indukujący regenerację ściany pęcherza moczowego. Celem projektu było wytworzenie, ocena właściwości i walidacja produkcji wszczepu UROGRAFT do regeneracji pęcherza moczowego. Dotychczasowe wyniki zostały zaprezentowane na międzynarodowych konferencjach dotyczących inżynierii tkankowej i medycyny regeneracyjnej (TERMIS). Wynalazek został zgłoszony w polskim oraz europejskim urzędzie patentowym i otrzymał nagrody: złota nagroda na międzynarodowych targach E-NNOVATE 2023, platynowa nagroda na międzynarodowych targach INTARG 2023.

Od 2020 roku Kandydat należy do Uniwersyteckiego Centrum Doskonałości „W kierunku medycyny spersonalizowanej”, utworzonego w

ramach programu Uczelnia Badawcza – Inicjatywa Doskonałości .

Kolejnym kierunkiem badań Kandydata są prace dotyczące wykorzystania technik inżynierii tkankowej w innych dziedzinach medycyny. Brał udział w badaniach dotyczących zastosowania produktów inżynierii tkankowej w dermatologii estetycznej i chirurgii plastycznej. W dziedzinie ortopedii prowadził badania dotyczące analizy stopów tytanowych pokrytych nano-srebrem, które mogłyby być wykorzystane jako implanty kości.

Kolejnym obszarem badawczym zespołu Regenerative Medicine Team (REGEN) Uniwersyteckiego Centrum Doskonałości „W kierunku medycyny spersonalizowanej” jest program transplantacji wysp trzustkowych, którego celem jest uruchomienie procedur przeszczepiania wysp trzustkowych w celu leczenia cukrzycy typu I. W ramach tego obszaru zostało podpisane porozumienie o współpracy z Diabetes Research Institute and Cell Transplant Program, Uniwersytetu Miami, USA. Od 2016 Zakład Medycyny Regeneracyjnej CM UMK jest Członkiem międzynarodowej Federacji Instytutu Badań nad Cukrzycą Szkoły Medycyny im. Leonarda M. Millera Uniwersytetu Miami (Diabetes Research Institute Federation- DRI Miami). Federacja DRI skupia aktualnie 12 ośrodków z całego świata, w tym Zakład Medycyny Regeneracyjnej (DRI POLAND).

**Po zapoznaniu się z dorobkiem dr n med. T. Kloskowskiego obejmującym tak opublikowane prace, jak i wystąpienia konferencyjne, oraz liczne nagrody i wyróżnienia , stwierdzam że wnoszą one istotny wkład w rozwój Urologii Polskiej i są wystarczające do promowania wniosku o przyznanie stopnia doktora habilitowanego**

**3 .WSKAZANIE OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO WYNIKAJĄCEGO Z ART. 16 UST.**

**2 USTAWY Z DNIA 14 MARCA 2003 R. O STOPNIACH NAUKOWYCH I TYTULE W ZAKRESIE SZTUKI (DZ.U. NR 65, POZ.595 ZE ZM.)**

**TYTUŁ OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO**

**„Eksperymentalne badania mające na celu wspomaganie leczenia nowotworów układu moczowego i płciowego”** na podstawie cyklu 4 wybranych publikacji

#### **Wykaz publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego**

Osiągnięcie zostało udokumentowane cyklem 4 przedstawionych poniżej prac opublikowanych w recenzowanych czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JCR) o sumarycznym współczynniku oddziaływania (IF) równym 20.60 i sumarycznej liczbie punktów wg KBN/MEiN równej 480.000. Publikacje uszeregowano tematycznie.

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. **IF= 4.700; MNiSW= 100.000**

*Wkład w powstanie tej publikacji polegał na opracowaniu koncepcji pracy, zebraniu i analizie danych, przygotowaniu manuskryptu, tabel oraz rycin, korekcie ostatecznej wersji tekstu, prowadzeniu korespondencji z edytorem i odpowiedzi na recenzje.*

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. **IF=6.208; MNiSW=140.000**

*Wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, analizie piśmiennictwa, napisaniu manuskryptu i przygotowaniu rycin i tabel, korekcie ostatecznej wersji tekstu, prowadzeniu korespondencji z edytorem i odpowiedzi na recenzje.*

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. **IF=4.700; MNiSW=100.000**

*Wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, analizie piśmiennictwa, wykonaniu badań w hodowli 3D, napisaniu manuskryptu i przygotowaniu tabel, korekcie ostatecznej wersji tekstu, prowadzeniu korespondencji z edytorem i odpowiedzi na recenzje.*

4. **Kłoskowski 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. **IF=4.997; MNiSW=140.000**

*Wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, nadzorze merytorycznym, merytorycznej i statystycznej analizie danych, napisaniu manuskryptu i korekcie ostatecznej wersji tekstu.*

Celami przedstawionego do oceny osiągnięcia naukowego opartego na cyklu prac były:

- 1) analiza potencjału chinolonów w terapii raka pęcherza moczowego i raka prostaty (praca 1),
- 2) ocena wspomagających właściwości ciprofloksacyny i lewofloksacyny w leczeniu raka pęcherza moczowego i raka prostaty (praca 2),
- 3) ocena wspomagających właściwości norfloksacyny, ofloksacyny, moksifloksacyny i enrofloksacyny w leczeniu raka pęcherza moczowego (praca 3),
- 4) ocena właściwości Mumio jako potencjalnej substancji wspomagającej leczenie raka pęcherza moczowego (praca 4).

#### **Praca nr 1**

Wstęp do cyklu prac oparto na artykule poglądowym. Przenalizowano stężenia, jakie są w stanie osiągnąć chinolony w moczu oraz gruczole krokowym. Wykonano również analizę porównawczą, której poddano chinolony wykorzystywane w badaniach eksperymentalnych prowadzonych na liniach nowotworowych. Szczególną uwagę zwrócono na prace, w których

wykorzystano komórki nowotworowe raka pęcherza moczowego i raka prostaty. Analizę oparto na pracach opublikowanych do lipca 2021 roku. Spośród 17 analizowanych chinolonów aktywność przeciwnowotworową oceniono dla 15 z nich, nie znaleziono danych dla grepafloksacyny i finafloksacyny. Dla pozostałych 15 chinolonów, w celu analizy właściwości przeciwnowotworowych, znaleziono 54 artykuły pełnotekstowe. Uzyskane wyniki wskazują na ograniczone wykorzystanie tej grupy leków w terapii raka prostaty. Tylko 5 chinolonów (ciprofloksacyna, lewofloksacyna, enoksacyna, norfloksacyna i gatifloksacyna) analizowano do tej pory na komórkach nowotworowych prostaty *in vitro*. Podobnie jak w przypadku komórek raka pęcherza moczowego, również ciprofloksacyna była najskuteczniejsza wobec komórek raka prostaty. Jednakże obliczone stężenia powodujące obniżenie żywotności komórek o 50% były dużo wyższe od stężeń, które są osiągalne w tkance prostaty. Przeprowadzone badania wskazują, że połączone działanie chinolonów ze standardowymi chemioterapeutykami, lub wykorzystanie zmodyfikowanych chinolonów (kompleksy z metalami) pozwala na uzyskanie lepszych właściwości cytotoksycznych.

Podsumowując, chinolony posiadają obiecujące właściwości do wykorzystania w terapii wspomagającej leczenie raka pęcherza moczowego, głównie ze względu na ich skuteczność wobec komórek tego nowotworu oraz wysokie stężenia jakie osiągają w moczu. Leki te mogłyby zostać podane bezpośrednio po zabiegu przezcewkowej resekcji guza pęcherza moczowego, który charakteryzuje się dużym odsetkiem nawrotów. Niewielka liczba komórek, które pozostały w pęcherzu moczowym po zabiegu, odpowiadają prawdopodobnie za wznowy. Wykorzystanie chinolonów jako terapii dopęcherzowej bezpośrednio po zabiegu TURBT oraz dożylnie/doustnie przez kilka tygodni po zabiegu pozwoliło by na uśmiercenie komórek nowotworowych, których nie udało się usunąć podczas zabiegu TURBT, redukując tym samym ryzyko wznowy nowotworu. W przypadku raka prostaty wykorzystanie chinolonów jest ograniczone ze względu na niewystarczające stężenia tych leków osiągalne w tkance prostaty. Coraz więcej danych wskazuje, że infekcje bakteryjne mogą przyczynić się do rozwoju przewlekłego stanu zapalnego prostaty, a to z kolei w przyszłości może doprowadzić do rozwoju raka. Wykorzystanie chinolonów w profilaktyce przeciwbakteryjnej spowoduje



hamowanie procesu zapalnego, jednocześnie ze względu na właściwości przeciwnowotworowe może indukować ich śmierć na wczesnym etapie nowotworzenia (tak zwana hipoteza „dwóch uderzeń”).

## **Praca nr 2**

Celem pracy nr 2 była ocena skuteczności ciprofloksacyny i lewofloksacyny wobec komórek raka pęcherza moczowego i raka prostaty. Analizę przeprowadzono na 4 liniach komórkowych, dwóch nowotworowych: rak pęcherza moczowego (T24), rak prostaty (DU-145) oraz dwóch prawidłowych: nabłonek urotelialny (SV-HUC-1) oraz nabłonek prostaty (RWPE-1). Leki badano w zakresie stężeń 25 – 800 µg/ml, komórki inkubowano z fluorochinolonami przez 24 i 48 godzin. Ciprofloksacyna i lewofloksacyna obniżały żywotność badanych komórek w sposób zależny od dawki leku oraz czasu inkubacji. lewofloksacyna mogłyby być stosowane w terapii wspomagającej leczenie raka pęcherza moczowego. Za hipotezą tą przemawiają takie właściwości jak wysokie stężenia leków możliwe do osiągnięcia w moczu po podaniu dożylnym lub doustnym, oraz mniejsza cytotoksyczność wobec komórek prawidłowych nabłonka urotelialnego. Porównując bezpośrednio oba badane leki, ciprofloksacyna charakteryzowała się lepszą skutecznością od lewofloksacyny. W przypadku raka prostaty wykazano mniejszy potencjał obu fluorochinolonów w leczeniu tego nowotworu, ze względu na: brak różnic w skuteczności badanych leków pomiędzy komórkami prawidłowymi i nowotworowymi; obliczone wartości LC przekraczają stężenia tych leków możliwe do osiągnięcia w tkance prostaty.

## **Praca nr 3**

W pracy 3, oceniono skuteczność 4 fluorochinolonów: norfloksacyny, ofloksacyny, moksifloksacyny oraz enrofloksacyny, wobec komórek raka pęcherza moczowego (T24) oraz prawidłowego nabłonka urotelialnego. Norfloksacyna i enrofloksacyna wykazywały największą skuteczność wobec komórek nowotworowych z jednocześnie mniejszym efektem cytotoksycznym wobec komórek prawidłowych. oraz w przypadku norfloksacyny, również w prawidłowych. Analiza molekularna wykazała hamowanie ekspresji genów topiomerazy II (*TOP2A* i *TOP2B*) za wyjątkiem ofloksacyny. W przypadku genu *CDKN1*, kodującego białko p21, w niższych stężeniach (LC50)



obserwowano wzrost ekspresji, co może sugerować o aktywacji szlaków kierujących komórki na drogę przeżycia, natomiast w wyższych (LC90) obniżenie ekspresji, co może świadczyć o kierowaniu komórek na drogę apoptozy.

Podsumowując, wszystkie 4 fluorochinolony obniżały żywotność badanych komórek. Biorąc pod uwagę bezpośrednią skuteczność, najbardziej obiecujące właściwości posiadają norfloksacyna oraz enrofloksacyna. Te dwa fluorochinolony wykazywały najsilniejszy efekt cytotoksyczny wobec obu badanych linii komórkowych. W przypadku norfloksacyny prawie wszystkie obliczone wartości LC są osiągalne w moczu. Zastosowanie wyższych stężeń leku, lub wydłużone jego działanie może przyczynić się do otrzymania efektywnych, wobec komórek nowotworowych, stężeń w moczu. Analizując cytotoksyczny wpływ norfloksacyny obserwowano, podobnie jak w przypadku ciprofloksacyny, tworzenie się kryształów w pożywce hodowlanej. Tworzące się kryształy mogą powodować zmiany w nerkach, takie jak śródmiąższowe zapalenie nerek, jednakże w przypadku norfloksacyny do uszkodzenia nerek dochodzi bardzo rzadko. Enrofloksacyna posiada również obiecujące właściwości cytotoksyczne, dodatkowo lek ten jest metabolizowany do ciprofloksacyny, która wykazała silne działanie cytotoksyczne wobec komórek raka pęcherza moczowego. Jednakże ze względu na to, iż jest to lek weterynaryjny konieczne jest przeprowadzenie badań klinicznych w celu oceny farmakokinetycznej oraz stopnia konwersji do ciprofloksacyny, co pozwoli na ocenę jego potencjału do zastosowania w leczeniu raka pęcherza moczowego. Wykorzystanie ofloksacyny oraz moksifloksacyny jest ograniczone ze względu na niskie stężenia jakie te leki są w stanie osiągnąć w moczu oraz ze względu na efekt cytotoksyczny względem komórek prawidłowych, który wykazano w badaniu z wykorzystaniem hodowli 3D, a co nie było widoczne w przypadku norfloksacyny i enrofloksacyny. Zaletą ofloksacyny i moksifloksacyny jest brak tworzenia kryształów w pożywce hodowlanej.

#### **Praca nr 4**

W pracy 4, oceniono skuteczność Mumio wobec dwóch linii komórkowych raka pęcherza moczowego (T24 i 5637) oraz linii

prawidłowego nabłonka urotelialnego (SV-HUC-1). Mumio badano w zakresie stężeń 200 – 1000 µg/ml, komórki inkubowano przez 24, 48 i 72 godziny. Mumio obniżało żywotność komórek w sposób zależny od dawki leku oraz czasu inkubacji. Najbardziej skuteczny efekt obserwowano wobec komórek linii T24, w przypadku pozostałych dwóch linii komórkowych efekt był porównywalny.

Podsumowując, Mumio wykazało silniejszy efekt cytotoksyczny względem komórek raka pęcherza moczowego linii T24. Obliczony wskaźnik SI wskazał na selektywne działania Mumio wobec tej linii komórkowej. W przypadku linii 5637 wskaźnik SI wyniósł poniżej 2, co świadczy o ogólnej toksyczności wobec tych komórek, jednakże wraz ze wzrostem czasu inkubacji z Mumio obserwowano wzrost wskaźnika SI oraz większą skuteczność wobec komórek nowotworowych (niższe wartości LC w porównaniu do komórek prawidłowych). Uzyskano obiecujące wyniki, które tworzą podstawę do dalszego badania Mumio jako potencjalnej substancji w leczeniu raka pęcherza moczowego.

## **Podsumowanie**

Przedstawione osiągnięcie naukowe dotyczy eksperymentalnych badań wspomagających leczenie nowotworów układu moczowo-płciowego i składa się z 4 wybranych publikacji naukowych o łącznym współczynniku oddziaływania  $IF = 20.605$  i 480.000 pkt. wg KBN/MEiN. Na tle aktualnego stanu wiedzy podjęte przez Autora badania są innowacyjne, oryginalne i ważne dla opracowania nowych metod leczenia nowotworów układu moczowo-płciowego.

Za elementy nowości naukowej i najważniejsze osiągnięcia o charakterze praktycznym zawarte w monotematycznym cyklu prac pt. **„Eksperymentalne badania mające na celu wspomaganie leczenia nowotworów układu moczowego i płciowego”** należy uznać:

1. Ocenę aktywności lewofloksacyny wobec komórek raka prostaty, jednocześnie porównano bezpośrednio wpływ ciprofloksacyny oraz lewofloksacyny na komórki raka pęcherza moczowego i raka prostaty *in vitro* (praca 2).

2. Po raz pierwszy dokonano oceny aktywności enrofloksacyny oraz moksifloksacyny wobec komórek raka pęcherza moczowego, jednocześnie porównano bezpośrednio wpływ norfloksacyny, ofloksacy, moksifloksacyny oraz enrofloksacyny na komórki prawidłowe oraz nowotworowe nabłonka urotelialnego *in vitro* (praca 3).

3. Pierwszy raz analizowano wpływu cirprofloksacyny, lewofloksacyny, norfloksacyny, ofloksacyny, moksifloksacyny oraz enrofloksacyny na komórki raka pęcherza moczowego w hodowli 3D (praca 2 i 3).

4. Po raz pierwszy przeanalizowano właściwości Mumio na komórkach raka pęcherza moczowego (praca 4).

Poza omówionym powyżej cyklem 4 publikacji wybranych jako podstawa do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego w skład dotychczasowego dorobku naukowego wchodzi 64 innych publikacji naukowych w tym 42 prac oryginalnych, 18 prac poglądowych, 3 rozdziały w podręcznikach oraz jeden komentarz o łącznej wartości 141.623 IF oraz 2 391.000 pkt. wg KBN/MEiN, w tym 12 publikacji o łącznej wartości 20.981 IF i 319.000 pkt. wg KBN/MEiN jako pierwszy autor.

#### **4 Ocena działalności dydaktycznej, organizacyjnej ,popularyzującej naukę**

Promotor 16 prac dyplomowych oraz promotor pomocniczy 1 pracy doktorskiej.

Recenzent 17 prac dyplomowych (8 licencjackich oraz 9 magisterskich).

Prowadzenie zajęć dydaktycznych

Od 2009 roku prowadzenie zajęć z zakresu biologii medycznej, genetyki, inżynierii tkankowej i medycyny regeneracyjnej w Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika:

Wykłady:

- Kierunek kosmetologia: Biologia i genetyka; Biologia skóry, inżynieria tkankowa
- Kierunek ratownictwo medyczne: Biologia medyczna
- Kierunek fizjoterapia: Biologia medyczna
- Kierunek dietetyka: Biologia z genetyką; Biologia
- Kierunek biotechnologia: Medycyna regeneracyjna w praktyce klinicznej



- Kierunek fizjoterapia: Biologia medyczna

#### Ćwiczenia:

- Kierunek biotechnologia: Kultury komórkowe i tkankowe zwierząt
- Kierunek kosmetologia: Biologia i genetyka; Biologia skóry, inżynieria tkankowa
- Kierunek ratownictwo medyczne: Biologia medyczna
- Kierunek fizjoterapia: Biologia medyczna
- Kierunek dietetyka: Biologia z genetyką: Biologia
- Kierunek lekarski: Medycyna Regeneracyjna

2021 – 2023 – prowadzenie zajęć z zakresu inżynierii tkankowej i medycyny regeneracyjnej dla kierunku inżynierii biomedycznej w Politechnice Bydgoskiej im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich.

Popularyzacja nauki poprzez udział w festiwalach nauki oraz szkoleniach:

- Udział w Europejskiej Nocy Naukowców z pokazem „Inżynieria tkankowa w medycynie XXI wieku”, 28 wrzesień 2012r.
- Organizacja i prowadzenie warsztatów podczas Bydgoskiego Festiwalu Nauki 2015 organizowanego przez bydgoskie uczelnie wyższe pt. „Od komórki do narządu, czyli cała prawda o medycynie regeneracyjnej”, 23 maj 2015r.
- Organizacja i prowadzenie warsztatów podczas Bydgoskiego Festiwalu Nauki 2016 organizowanego przez bydgoskie uczelnie wyższe pt. „Niebezpieczna pamiątka z wakacji, czyli o pasożytach zasiedlających organizm człowieka”, 19 maj 2016r.
- Organizacja i prowadzenie warsztatów podczas Bydgoskiego Festiwalu Nauki 2017 organizowanego przez bydgoskie uczelnie wyższe pt. „Produkty inżynierii tkankowej – części zamiennie tkanek i narządów człowieka?”, 27 maj 2017r.
- Organizacja i prowadzenie warsztatów podczas Bydgoskiego Festiwalu Nauki 2018 organizowanego przez bydgoskie uczelnie wyższe pt. „Hodowla komórek i narządów w laboratorium – fikcja literacka czy nieodległa rzeczywistość?”, 26 maj 2018r.
- Organizacja Szkoły Inżynierii Tkankowej i Medycyny Regeneracyjnej w ramach Inicjatywy Doskonałości Uczelni Badawczej UMK; Bydgoszcz 15-16.09.2022. W ramach kursu prowadzenie warsztatu pt. „Sferoidy jako model hodowli komórek 3D. Hodowla dynamiczna komórek na rusztowaniach w bioreaktorze.”

#### Osiągnięcia organizacyjne:

- 2015 - Członek zespołu do opracowania regulaminu zwierzętarni Collegium Medicum UMK.
- Członek Komisji Wyborczej Uniwersytetu na kadencję 2016-2020.
- 2019 – Indywidualne wyróżnienie Rektora Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu za osiągnięcia w działalności organizacyjnej.
- 2021 - nadal - Członek zespołu doradczego ds. dobrostanu zwierząt utrzymywanych i wykorzystywanych do celów naukowych lub dydaktycznych w Collegium Medicum UMK.

**Pozostałe osiągnięcia dydaktyczne, organizacyjne oraz popularyzujące naukę**

### **lub sztukę zostały wyszczególnione w „Wykazie osiągnięć naukowych”:**

- Publikacje naukowe z listy JCR oraz monografie (66)
- Wykłady na konferencjach naukowych krajowych i zagranicznych (23)
- Członkostwo w stowarzyszeniach naukowych (2)
- Udział w finansowanych projektach naukowych (7)
- Organizacja konferencji naukowych (5)

### **Nagrody i wyróżnienia:**

- 2010-2011: Stypendium projektu „Program rozwoju Collegium Medicum UMK –doktoranckie stypendia rozwojowe EFS”.
- 2010-2013: Stypendium doktoranckie.
- 2011-2013: Stypendium dla najlepszych doktorantów i stypendium projakosciowe.
- 2013 - Zespołowa Nagroda Rektora Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu I stopnia za osiągnięcia uzyskane w dziedzinie naukowo-badawczej w 2012 roku.
- 2013 – Zespołowe Wyróżnienie Rektora Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu za osiągnięcia uzyskane w dziedzinie naukowo-badawczej w 2012 roku
- 2014 - Zespołowa Nagroda Rektora Uniwersytetu Mikołaja Kopernika I stopnia za osiągnięcia w działalności organizacyjnej: pracę w zespole prof. dr. hab. Tomasza Drewy, przy przygotowaniu projektu pn. "Nowoczesne protezy odprowadzające mocz dla pacjentów z rakiem pęcherza moczowego poddanych bezkontaktowym minimalnie inwazyjnym operacjom onkologicznym wycięcia pęcherza moczowego" (Smart AUCI), zakwalifikowanego do finansowania w I konkursie w ramach programu Narodowego Centrum Badań i Rozwoju "Profilaktyka i leczenie chorób cywilizacyjnych" STRATEGMED.
- 2014 - Wyróżnienie Rektora Uniwersytetu Mikołaja Kopernika za osiągnięcia w pracy zawodowej (znaczny dorobek naukowy) dla pracowników niebędących nauczycielami akademickimi.
- 2015 - Laureat X edycji Stypendium dla Wybitnych Młodych Naukowców realizowanych przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego. Okres finansowanie 36 miesięcy. Warszawa 2015
- 2016 - Nagroda Marszałka Województwa Kujawsko-Pomorskiego za rok 2015 w kategorii „Nauka, badania naukowe i postęp techniczny” 22.06.2016 Toruń
- 2017 - Trzecia nagroda za najlepszy plakat podczas konferencji w Wilnie: Third Berlin Chemie Award for Best Poster Presentation na 4th Baltic Meeting in conjunction with the EAU. Wilno, Litwa, 26-27 V 2017 za prezentację Effect of urine on cell line in vitro: Implication for urinary tract regeneration  
(T. Kloskowski, M. Pokrywczynska, D. Balcerczyk, M. Buhl, A. Jundzill, Nowacki M, T. Drewa).
- 2018 – nagroda Prorektora CM UMK dla najlepiej publikujących na Wydziale Lekarskim.



- 2021 – 2022 – Laureat Stypendium Prezydenta Miasta Bydgoszczy dla wybitnych młodych naukowców.

## PODSUMOWANIE DOROBKU NAUKOWEGO

Publikacje	Ilość	IF	KBN/MEiN
Publikacje przed uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych	24	33.128	412.000
Publikacje po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych	44	129.100	2459.000
<b>Łącznie</b>	<b>68</b>	<b>162.228</b>	<b>2871.000</b>
W tym publikacje pierwszego autorstwa	16	41.586	799.000

	WoS	Scopus	Google Scholar
Całkowita liczba cytowań	821	911	1185
Indeks Hirscha	16	18	21

Habilitant odbył liczne staże naukowe w ośrodkach krajowych jak i wiodących ośrodkach zagranicznych

**Na podstawie przedstawionych i przeanalizowanych materiałów, należy stwierdzić, że Pan Dr n med. Tomasz Kloskowski jest naukowcem mocno zaangażowanym w swoją pracę, w działalność dydaktyczną, organizacyjną i popularyzatorską. Kandydat jest osobą o szerokich wielokierunkowych zainteresowaniach, oraz znaczących osiągnięciach dydaktycznych i organizacyjnych, tym samym można uznać jego dorobek w tym zakresie jako wystarczający w staraniach o uzyskanie stopnia doktora habilitowanego**

### 5. Wnioski końcowe

Podsumowując niniejszą recenzję mogę stwierdzić, że zainteresowania naukowo-badawcze kandydata charakteryzuje różnorodność prowadzonych badań z



zachowanym jednak jasnym i przejrzystym celem badawczym. Analizując dokonania naukowo-badawcze Kandydata zwraca uwagę dojrzałe przygotowanie do samodzielnej pracy badawczej, z wyraźnym zaakcentowaniem działalności naukowej dydaktycznej, ukierunkowanej na praktyczne zastosowanie. Potwierdził on dużą zdolność do prowadzenia badań we współpracy z ośrodkami tak krajowymi jak i zagranicznymi. Dorobek naukowy Pana Dr T. Kloskowskiego jest znaczący, posiada cechy nowatorskie, oraz charakteryzuje się nowym spojrzeniem i praktyczną przydatnością.

Stwierdzam, że przedłożone mi do oceny osiągnięcia Kandydata, mają charakter nowatorski, wnoszą nowe spojrzenie na wykorzystanie praktyczne osiągnięć prowadzonych badań w Polsce wzbogacając w sposób autentyczny i rzeczywisty aktualną w tym zakresie.

**Stwierdzam tym samym, że przedstawione osiągnięcia Pana Dr T. Kloskowskiego spełniają wymogi WYNIKAJĄCE Z ART. 219 USTAWY Z DNIA 20 LIPCA 2018 R. PRAWO O SZKOLNICTWIE WYŻSZYM I NAUCE (DZ. U. Z 2018 R. POZ. 1668 Z PÓŹN. ZM.)**

**Niniejszym przedstawiam do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu wniosek o dopuszczenie Pana Dr n med. Tomasza Kloskowskiego do dalszych etapów w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego.**

USK NR 4 W LUBLINIE  
KLINICZNY ODDZIAŁ UROLOGII  
I ONKOLOGII UROLOGICZNEJ  
LEKARZ KIERUJĄCY ODDZIAŁEM  
Prof. dr hab. Krzysztof Bdr