

25-406 Kielce, ul. Uniwersytecka 7
tel. (041) 349 63 08, 349 63 07

Kielce, dn. 9 lutego 2024 r.

Recenzja wniosku w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego

dr n. med. inż. Paweł Kwiatkowski

Informacje o Kandydacie

Dr Paweł Kwiatkowski ukończył w 2014 roku Zachodniopomorski Uniwersytet Technologiczny w Szczecinie., uzyskując tytuł magistra inż. biotechnologii.

Na Uniwersytecie Medycznym w Szczecinie (PUM), w roku 2019 uzyskał tytuł doktora w dyscyplinie nauk medycznych, na podstawie rozprawy: „*Charakterystyka fenotypowa i genotypowa szczepów Staphylococcus aureus w populacji studentów kierunków medycznych.*”

Promotorem jego pracy doktorskiej była Pani profesor Stefania Giedrys-Kalemba.

Od 2020 jest asystentem w Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej Szpitala Klinicznego PUM.

Od 2023 roku dr Kwiatkowski jest też zatrudniony na stanowisku adiunkta w Zakładzie Diagnostyki Immunologicznej, na Wydziale Medycyny i Stomatologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie.

Ocena osiągnięcia naukowego stanowiącego podstawę ubiegania się o stopień doktora habilitowanego

Podstawą wniosku jest osiągnięcie naukowe dr Pawła Kwiatkowskiego: “*Ocena pośredniego wpływu trans-anetolu na wybrane mechanizmy immunologiczne na przykładzie modelu Staphylococcus aureus*” . Osiągnięcie jest reprezentowane przez cykl pięciu publikacji prac doświadczalnych, w współczynnikach bibliometrycznych: sumaryczny IF: 24,1 (punkty MEiN – 630). Kandydat jest pierwszym autorem i autorem korespondencyjnym.

25-406 Kielce, ul. Uniwersytecka 7
tel. (041) 349 63 08, 349 63 07

Pięć wieloautorskich prac opublikowano w latach 2020 – 2023, ze wsparciem finansowym z projektów Kandydata. Deklarowany udział dr Pawła Kwiatkowskiego w pracach stanowiących dzieło jest określony następująco, cytując pozycja „H2” (*Biomedicine & Pharmacotherapy* 2023, 158: 114153. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2023, 158: 114153.):

“Mój wkład w powstanie tej pracy obejmował: sformułowanie problemu badawczego i stworzenie koncepcji badań (wyłączny udział), zarządzanie projektem (wyłączny udział), przegląd aktualnego piśmiennictwa (wyłączny udział), zaplanowanie eksperymentu (wyłączny udział), opracowanie metodyki badań i zebranie danych (wiodący udział), przeprowadzenie badań (częściowy udział), przeprowadzenie analiz statystycznych danych (wyłączny udział), opracowanie i interpretację wyników (wiodący udział), wizualizację (częściowy udział), napisanie manuskryptu (wiodący udział), edycję manuskryptu, pozyskanie funduszy na badania (wyłączny udział), ustosunkowanie się do recenzji (wyłączny udział) oraz korektę drukarską (wyłączny udział).”

Oświadczenie jednego ze współautorów:

Imię i nazwisko: Wojciech Płaziński

Afiliacja: Jerzy Haber Institute of Catalysis and Surface Chemistry, Polish Academy of Sciences, Krakow, Poland; Department of Biopharmacy, Medical University of Lublin, Poland.

Oświadczam, że w w/w pracy mój udział polegał na częściowym opracowaniu metodologii, częściowym wykonaniu analiz, częściowej wizualizacji wyników i edycji manuskryptu.

Oświadczenia Pawła Kwiatkowskiego (PK) i Wojciecha Płazińskiego są niezgodne w punktach: - *przeprowadzenie analiz statystycznych danych (wyłączny udział) PK; częściowym wykonaniu analiz WP;*

Kolejna Autorka manuskryptu :

25-406 Kielce, ul. Uniwersytecka 7
tel. (041) 349 63 08, 349 63 07

Imię i nazwisko: Monika Sienkiewicz

Afiliacja: Department of Pharmaceutical Microbiology and Microbiological Diagnostic,
Medical University of Lodz, Poland.

Oświadczam, że w w/w pracy mój udział polegał na recenzji i edycji manuskryptu.

Dr Kwiatkowski : *edycję manuskryptu, pozyskanie funduszy na badania (wylączny udział), ustosunkowanie się do recenzji (wylączny udział).*

Te dwa przykłady wskazują na nierzetelność dr Pawła Kwiatkowskiego w prezentowaniu swojego udziału w powstaniu 5 prac stanowiących dzieło. Recenzent nie kwestionuje znaczącego udziału dr Kwiatkowskiego w prezentowanych manuskryptach. Jednak, od osoby która w przyszłości będzie odpowiadała za rozwój naukowy innych osób, należy oczekiwać rzetelności i precyzji w ocenie własnych osiągnięć i innych współpracowników.

Celem prezentowanego osiągnięcia naukowego ocena pośredniego wpływu *trans*-anetolu na wybrane mechanizmy immunologiczne na modelu *S. aureus*. Cele szczegółowe dzieła do stopnia doktora habilitowanego to głównie ocena oddziaływania *trans*-anetolu na biochemię komórek gronkowca. Jedynie 4 z 3 głównych celów projektu dotyczył reakcji komórek układu immunologicznego na komórek *S. aureus* traktowane ocena pośredniego wpływu *trans*-anetolu na wybrane mechanizmy immunologiczne na modelu *S. aureus*. Tytuł osiągnięcia nie jest kompatybilny z celami i w wyniki 5 publikacji odpowiadają tytułowi projektu ale nie celom.

Dr Kwiatkowski za główny cel dzieła na stopień doktora habilitowanego uznał: „ocenę pośredniego wpływu *trans*-anetolu na wybrane mechanizmy immunologiczne na modelu *S. aureus*.” W liście celów szczegółowych dominują badania wpływu *trans*-anetolu (*trans*-1-metoksy-4-(1-propenylo)benzen) na komórki *S. aureus* . Tylko cele szczegółowe oceny fagocytozy, ekspresji receptorów PRR i ilości cytokin odpowiadają sformułowaniu tytułu i celów dzieła. Badania w 5 opublikowanych pracach prowadzono w oparciu o jeden schemat przedstawiony na rycinie 2 autoreferatu.

Istotnym ograniczeniem prezentowanego dzieła jest fakt, że w 4 publikacjach badano jedynie jeden szczep wzorcowy : *S.aureus* ATCC 25904. Rodzi to pytanie na ile obserwowane efekty *trans*-1-metoksy-4-(1-propenylo)benzenu na komórki gronkowca są szczepowo-swoiste i

25-406 Kielce, ul. Uniwersytecka 7
tel. (041) 349 63 08, 349 63 07

mogą być ekstrapolowane na inne szczepy. Brak potwierdzenia obserwowanych efektów biologicznych *trans*-anetolu na szczepach klinicznych ogranicza znaczenie praktyczne prezentowanych osiągnięć. Jedynie w pracy Kwiatkowski P, Tabiś A, Sobolewski P, Płaziński W, Pruss A, Sienkiewicz M, Dołęgowska B, Wojciechowska-Koszko I.

Enhancement of neutrophil chemotaxis by *trans*-anethole-treated *Staphylococcus aureus* strains. *PLoS One* 2023, 18(4): e0284042. wykorzystano 20 szczepów klinicznych.

W opisie osiągnięcia jest informacja, że 10 % ilość *trans*-1-metoksy-4-(1-propenylo)benzenu jest uznawana za bezpieczną w produktach do użytku domowego. Tym nie mniej określenie toksyczności *trans*-anetolu dla komórek i linii wykorzystywanych w eksperymentach uważam za istotne niedociągnięcie.

Bardzo pozytywnym aspektem dzieła jest fakt, iż prezentowane w 5 pracach wyniki uzyskano dzięki zastosowaniu kilkunastu metod mikrobiologicznych, biologii molekularnej, fizykochemicznych i immunologicznych. Świadczą one o bogatym warsztacie naukowym dr Pawła Kwiatkowskiego.

W pierwszej prezentowanej pracy dzieła H1 (Kwiatkowski P, Wojciuk B, Wojciechowska-Koszko I, Łopusiewicz Ł, Grygorcewicz B, Pruss A, Sienkiewicz M, Fijałkowski K, Kowalczyk E, Dołęgowska B. Innate immune response against *Staphylococcus aureus* preincubated with subinhibitory concentration of *trans*-anethole. *International Journal of Molecular Sciences* 2020, 21 (11): 4178.) celem było : ” była ocena wpływu subinhibicyjnego stężenia *trans*-anetolu na produkcję stafyloksantyny, a także aktywność przeciwtleniającą, wielkość i skład komórek bakteryjnych *S. aureus*”. Pierwszy Autor pracy wykazał, że szczep *S. aureus* ATCC 25904 (Newman) MIC₅₀ wynosił 5 %. Jest to niejednoznaczne określenie 5% czego? W pracy H1 MIC₅₀ *trans*-anetolu określono na 49,4 mg/mL . Jest to olbrzymia ilość, wielokrotnie przekraczająca ilości stosowanych antybiotyków.

Autorzy pracy wykazali, że *trans*-anetol zmniejsza ilości żółtego, karotenowego barwnika - stafyloksantyny. Prowadzi to w efekcie do bardziej efektywnego zabijania i eliminacji komórek *S. aureus* traktowanych *trans*-anetolem. Zaobserwowano też zmianę morfologii komórek, zwiększeni ilości peptydoglikanu i fosfolipidów. Mechanizm tych zmian nie jest znany.

25-406 Kielce, ul. Uniwersytecka 7
tel. (041) 349 63 08, 349 63 07

Pracy oznaczonej jako H2 (Kwiatkowski P, Kurzawski M, Kukuła-Koch W, Pruss A, Sienkiewicz M, Płaziński W, Dołęgowska B, Wojciechowska-Koszko I. Staphyloxanthin inhibitory potential of *trans*-anethole: A preliminary study. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2023, 158: 114153) podjęto udaną próbę wyjaśnienia molekularnych mechanizmów inhibicji stafyloksantyny przez *trans*-anetol. Autorzy pracy wykazali, że zakłóca biosyntezę poprzez interakcje m.in. z białkami CrtM i CrtN. Bardzo ciekawa praca z dziedziny biologii molekularnej i fizyko-chemii białek.

Celem kolejnej pracy (H3) – opublikowanej w *Letters in Applied Microbiology* 2022, 74(4): 513-518 było wskazanie jak na izolowane limfocyty z krwi wpływają komórki *S. aureus* ATCC 25904 (Newman) hodowane z *trans*-anetolem. Autorzy pracy wykazali, metoda RT-PCR) zwiększona ekspresję receptora TLR2, co z kolei skutkowało zwiększona ekspresje genów cytokin *IL1B*, *IL6*, *IL10*, *TNF* i *TLR2*. W pracy brak kontroli oddziaływania na ekspresję genów *trans*-anetolu. Badania wykonano na niewielkiej grupie – 11 osób zdrowych.

W pracy : Kwiatkowski P, Tabiś A, Sobolewski P, Płaziński W, Pruss A, Sienkiewicz M, Dołęgowska B, Wojciechowska-Koszko I. Enhancement of neutrophil chemotaxis by *trans*-anethole-treated *Staphylococcus aureus* strains. *PLoS One* 2023, 18(4): e0284042 (H4), dr Kwiatkowski i współautorzy wykorzystali linie komórek neutrofilopodobnych HL-60 (dHL-60) do śledzenia chemotaksji komórek 22 szczepów *S. aureus* traktowanych *trans*-1-metoksy-4-(1-propenylo)benzenem. Za najistotniejsze osiągnięcie tej pracy uważam wykazanie, że wiążąc się z białkiem CHIPS, zaburza procesy chemotaksji. W badaniach wykorzystano szczepy izolowanych od zdrowych ochotników.

W publikacji “Immunomodulatory effects of *trans*-anethole-treated *Staphylococcus aureus* Newman strains” (H5, *Scientific Reports* | (2023) 13:6881) dr Kwiatkowski ze współpracownikami wykazał, że odpowiedź wrodzona i humoralna w surowicach 20 zdrowych osób, oceniane poprzez poziom cytokin, chemokin i enzymów jest skorelowana z obecnością *trans*-anetolem w hodowli *S. aureus* .

Zaprezentowane przez dr Pawła Kwiatkowskiego osiągnięcie naukowe wnosi nowe dane działania *trans*-anetolu na komórki Gronkowca złocistego – wg Autora” zmniejszona pigmentacja, zmiany w ścianie i błonie komórkowej, zmniejszona lub zahamowana ekspresja genu *chp*, kodującego białko hamujące chemotaksję” . Zmiany te prowadziły do zwiększenia

25-406 Kielce, ul. Uniwersytecka 7
tel. (041) 349 63 08, 349 63 07

odpowiedzi wrodzonej i humoralnej, co prowadziło do skutecznej eliminacji zakażenia. Ograniczeniem prezentowanych badań jest fakt, że w 4 z 5 prac jako model użyto jednego szczepu wzorcowego – *S.aureus* ATCC 25904. Nie pozwala to na wnioskowanie czy obserwowane zjawiska mają znaczenie dla szeptów klinicznych. Powstanie 5 prac , stanowiących osiągnięcie naukowe , było możliwe dzięki współpracy z zespołami naukowymi w Szczecinie, Łodzi, Lublinie, Wrocławiu i Krakowie. Dokumentuje to potencjał naukowy i organizacyjny dr Kwiatkowskiego do budowy interdyscyplinarnych grup do rozwiązywania złożonych problemów badawczych w farmakoterapii.

Informacje przedstawione powyżej pozwalają na **jednoznaczną konkluzję, dr Paweł Kwiatkowski przyczynił się do oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, wnosząc znaczny wkład w rozwój dyscypliny nauk farmaceutycznych, w dziedzinie nauk medycznych.**

Działalność naukowa, inna niż osiągnięcia naukowego stanowiącego podstawę ubiegania się o stopień doktora habilitowanego

Dr Paweł Kwiatkowski w 2019 r pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Stefanii Giedrys-Kalemby obronił pracę doktorską pt. „*Charakterystyka fenotypowa i genotypowa szczepów Staphylococcus aureus w populacji studentów kierunków medycznych*” w PUM W Szczecinie. Intrygujące są plany, cytując: „Wyniki uzyskane z powyższego badania są na etapie przygotowania publikacji naukowej „ Czy wyniki doktoratu z 2019 są nadal aktualne? .

Dr Kwiatkowski w trakcie realizacji pracy doktorskiej uczestniczył w licznych projektach badawczych, zapraszany do współpracy. Jednym z widzących tematów jego aktywności były badania oddziaływań związków pochodzenia roślinnego na bakteria, realizowane z ośrodkami w Szczecinie i w Polsce.

Osiągnięcia naukowe po uzyskaniu stopnia doktora

Dr Paweł Kwiatkowski po uzyskaniu stopnia doktora w 2019 roku kontynuuje współpracę z kilkunastoma ośrodkami naukowymi w Polsce, Niemczech i Mongolii. Motywem

25-406 Kielce, ul. Uniwersytecka 7
tel. (041) 349 63 08, 349 63 07

przewodnim jego aktywności są badania anty-bakteryjne roślinnych olejków eterycznych. Projekty naukowe realizowane są w oparciu o własne jak i zapraszających do współpracy kierowników jednostek badawczych m.in : Katedra Mikrobiologii, Immunologii i Medycyny Laboratoryjnej PUM w Szczecinie, CBIMO ZUT w Szczecinie, Instytutu Surowców Naturalnych i Kosmetyków, Politechniki Łódzkiej, Zakładu Toksykologii UMED w Łodzi, Instytutu Nauk Biologicznych, Uniwersytetu Przyrodniczo-Humanistycznego w Siedlcach, Zakładu Farmakologii i Toksykologii UMED w Łodzi, redakcja czasopisma Kosmetyki i Detergenty, Zakładu Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej PUM w Szczecinie, Zakładu Farmakognozji z Ogrodem Roślin Leczniczych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie (UMLublinie), Zakładu Biofarmacji UM Lublin, Instytutu Katalizy i Fizykochemii Powierzchni im. Jerzego Habera Polskiej Akademii Nauk w Krakowie, Zakładu Materiałów Funkcjonalnych i Biomateriałów ZUT w Szczecinie, Katedry Higieny Żywności i Ochrony Zdrowia Konsumenta, Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu (UPWr), Instytutu Farmacji, Uniwersytetu w Greifswaldzie (Niemcy), Kliniki Kardiochirurgii SPSK2 PUM w Szczecinie; Kliniki Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych SPSK2 PUM w Szczecinie; Kliniki Chorób Zakaźnych, Hepatologii i Transplantacji Wątroby SPSK2 PUM w Szczecinie; Zakładu Biochemii i Chemii Medycznej PUM w Szczecinie oraz Kliniki Położnictwa i Ginekologii SPSK2 PUM w Szczecinie , Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, School of Pharmacy, Mongolian National University of Medical Sciences, Ulaanbataar, Mongolia. Powyższa, imponująca lista jednostek naukowych i innych z którymi współpracuje dr Kwiatkowski świadczy i jego rozpoznawalności naukowej, zdolnościach organizacyjnych i interdyscyplinarności. Efektem tych aktywności są publikacje i doniesienia na zjazdach i konferencjach.

Dane bibliometryczne osiągnięć naukowych dr Pawła Kwiatkowskiego.

Kandydat przed doktoratem był współautorem 17 publikacji (3 z listy JCR) , 28 doniesień konferencyjnych. Lista publikacji po doktoracie to 51 publikacji (43 z listy JCR) i 12 doniesień na konferencjach. Sumaryczny Indeks Oddziaływania (IF) publikacji po doktoracie wynosi 165, 4 (4490 punktów MEiN). Liczba cytowań 108 publikacji wg. Web of Sciences

25-406 Kielce, ul. Uniwersytecka 7
tel. (041) 349 63 08, 349 63 07

to 250 (Index Hirsha 11). W autoreferacie nie wykazano ile razy były cytowane 5 prac stanowiących osiągnięci naukowe. Pragnę podkreślać imponującą liczbę publikacji Kandydata po doktoracie – 51; w 21 z nich dr Kwiatkowski był pierwszym autorem.

Liczba cytowań 108 publikacji – 250 (wg Scopus 270) nie jest imponująca. Średnia cytowań dla jednej pracy to ok 2,4 . Może to wskazywać, że publikacje po doktoracie, w tym z listy JCR, nie wzbudziły szerokiego odzewu w środowisku naukowym.

Działalność organizacyjna i dydaktyczna

Jednym z istotnych aspektów działalności naukowej jest umiejętność zdobywania środków na prowadzenie badań naukowych. Dr Kwiatkowski brał udział w realizacji 9 projektów naukowych, realizowanych w latach 2018 – 2023; w trzech był kierownikiem. Kierował dwoma projektami PUM w Szczecinie, jeden NCN : MINIATURA 5: pt. „*Wpływ trans-*anetolu* na szlak biosyntezy *stafyloksantyny*” . Jako wykonawca brał udział w projektach NCBiR – INTERREG, Lider XI .*

Współpraca z przemysłem przejawiała się badaniami dla Fabryki Substancji Zapachowych „Pollena-Aroma” Sp. z o.o. w Nowym Dworze Mazowieckim. Zaowocowała ona 7 publikacjami (sumaryczny IF = 12.1). Innym rodzajem aktywności jest promocja analizatorów laboratoryjnych dla firmy PBC Pharma oraz Medipan GmbH/GA Generic Assay GmbH.

Działania dydaktyczne to typowe dla nauczycieli akademiach prowadzenie ćwiczeń i wykładów dla studentów PUM – z Mikrobiologii, Diagnostyki, Immunologii . Dr Kwiatkowski był promotorem sześciu prac magisterskich z których dwie zostały wyróżniane nagrodami towarzystw naukowych. Był współautorem rozdziału „*Immunologia rozrodu*” w podręczniku akademickim pt. „*Immunologia. Teoretyczny i praktyczny przewodnik*” (tom I, ISBN: 978-83-64906-38-1. Dr Kwiatkowski nie ma w swoim dorobku promotorstwa pomocniczego w przewodach doktorskich.

25-406 Kielce, ul. Uniwersytecka 7
tel. (041) 349 63 08, 349 63 07

Jest aktywnym członkiem towarzystw naukowych : Polskiego Towarzystwa Aromaterapeutycznego, Polskiego Towarzystwa Mikrobiologów, Towarzystwa Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej. Działalność naukowa i organizacyjna dr Kwiatkowskiego zastała dostrzeżona – otrzymał liczne nagrody PUM jak i ogólnopolskie m.in. dwukrotnie Nagrody Naukowe PTM im. Prof. Edmunda Mikulaszka.

Wniosek końcowy

Kryterium znaczącego wkładu w rozwój dziedziny - spełnione, Zaprezentowane w autoreferacie osiągnięcia z pięciu prac eksperymentalnych udowadniają znaczący wpływ na rozwój nauk medycznych w dyscyplinie nauki farmaceutyczne. Liczne recenzje artykułów, redakcje wydań specjalnych czasopism potwierdzają rozpoznawalność dr n. med. inż. Paweł Kwiatkowski w dziedzinie nauk medycznych .

Warunek aktywności naukowej więcej niż na jednej uczelni, tym aktywności międzynarodowej jest spełniony poprzez udział w kilkunastu zespołach badawczych w Polsce. Aktywność naukowa w środowisku międzynarodowym nie jest imponująca ale opisane w autoreferacie aktywności (krótkie staże zagraniczne, przygotowanie umowy międzynarodowej) pozwalają spełnienie warunku aktywności międzynarodowej.

Kryterium aktywności organizacyjnej i działalność dydaktyczna, w tym popularyzatorska – spełnione z wyróżnieniem.

Biorąc powyższe pod uwagę, zgodnie z ustawą z dnia 20 lipca 2018 r prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1668 z późn. zmianami) oraz zalecaniami Rady Doskonałości Naukowej z dnia 7maja 2021 r. **z przekonaniem popieram wniosek dr n. med. inż. Pawła Kwiatkowskiego** o nadanie Mu stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

Prof. zw. dr hab. Wiesław Kaca

25-406 Kielce, ul. Uniwersytecka 7
tel. (041) 349 63 08, 349 63 07