



Gdańsk, 2021-03-15

Recenzja dorobku naukowego
w sprawie nadania lub odmowy nadania
stopnia doktora habilitowanego Panu dr. n. farm. Michałowi Romańskiemu

Postępowanie w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dyscyplinie nauk farmaceutycznych prowadzi Kolegium Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu według posiadanych uprawnień i wymaganych procedur.

Pan dr n. farm. Michał Romański urodził się w 1984 r. W 2009 r. uzyskał tytuł magistra farmacji po ukończeniu studiów na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Pracę naukową rozpoczął w 2009 r. jako asystent pod kierunkiem Pana prof. dr. hab. Franciszka Głównki w Katedrze i Zakładzie Farmacji Fizycznej i Farmakokinetyki Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Stopień doktora nauk farmaceutycznych (promotor: Pan prof. dr hab. Franciszek Głównka) uzyskał w 2013 r. na podstawie pracy doktorskiej pt.: *„Ocena parametrów kinetycznych i farmakokinetycznych treosulfanu i jego biologicznie aktywnych epoksy pochodnych w przewidywaniu zmian ich poziomów u chorych poddanych kondycjonowaniu przed przeszczepem komórek hematopoetycznych”*. Od 2014 r. jest zatrudniony jako adiunkt w Katedrze i Zakładzie Farmacji Fizycznej i Farmakokinetyki Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (Kierownik Katedry: Pan prof. dr hab. Franciszek Głównka).

Osiągnięcia naukowo-badawcze

Kandydat do stopnia doktora habilitowanego wykazuje współpracę naukową z licznymi badaczami z krajowych i zagranicznych ośrodków naukowych. Doświadczenie zawodowe po uzyskaniu stopnia doktora wynikające z bezpośredniej współpracy z innymi naukowcami, i potwierdzone dorobkiem naukowym w postaci publikacji o zasięgu międzynarodowym, zasługuje na pozytywną uwagę.

Zainteresowania badawcze Pana dr. n. farm. Michała Romańskiego od początku pracy naukowej, podjętej w 2009 r., koncentrują się w obszarze badawczym dotyczącym kinetyki przemian treosulfanu i jego biologicznie aktywnych epoksytransformerów oraz ich farmakokinetyki z wykorzystaniem

modeli zwierzęcych oraz zaangażowaniu analityki chemicznej opartej o techniki chromatograficzne. Posiada On doświadczenie zawodowe w zakresie analityki farmaceutycznej i biomedycznej, analizy farmakokinetycznej oraz opracowania zaawansowanych modeli kinetycznych. Prowadzone, zasadniczo głównie we współpracy z polskimi ośrodkami naukowymi, badania mają charakter poznawczy, wpisując się w próbę wyjaśniania zjawisk biologiczno-chemicznych z wykorzystywaniem specjalistycznej metodologii analitycznej, z równoczesną interpretacją o potencjale bezpośrednio praktycznym.

Przeważającą część dorobku publikacyjnego wydanego w czasopismach posiadających *Impact factor* Pan dr n. farm. Michał Romański zgromadził po obronie swojej pracy doktorskiej (nie mniej na pozytywną uwagę zasługuje także dorobek zgromadzony przed uzyskaniem stopnia doktora). Obejmuje on w tej chwili 24 prace pełnotekstowe (o sumarycznym IF = 73,175 i sumie punktów ministerialnych = 1060, przy tym przed doktoratem: 5 publikacji o łącznym IF = 12,807 i sumie punktów ministerialnych = 125). W całym dorobku publikacyjnych Pan dr n. farm. Michał Romański jest aż 17 razy pierwszym współautorem publikacji naukowych w czasopismach znajdujących się w bazie *Journal Citation Reports*. Habilitant jest 5-krotnie drugim współautorem w przypadku rozpatrywanego zestawu publikacji; w pozostałych, zaledwie dwóch pracach, jest dalej pozycjonowanym współautorem. W czasopismach bez *Impact factor*, Habilitant nie jest współautorem żadnej z publikacji, przy czym jest współautorem siedmiu pozycji (rozdziałów lub podrozdziałów) w kategorii monografii naukowych (pięciokrotnie jako pierwszy autor). Deklarowany przez Habilitanta wkład pracy do poszczególnych publikacji nie budzi formalnych zastrzeżeń. Według bazy *Web of Science* prace Pana dr. n. farm. Michała Romańskiego posiadają 186 niezależnych cytowań (72 bez autocytowań), a indeks Hirscha wynosi 9 (stan na 2.10.2020 według przedłożonej dokumentacji). Standardowe parametry bibliometryczne można uznać za w pełni zadowalające w przypadku kandydata do habilitacji w zakresie dziedziny nauk medycznych i nauk o zdrowiu; wykazanie potencjału w zakresie samodzielnego prowadzenia działalności naukowo-badawczej oraz uwiarygodnienie bezpośredniej, wiodącej inicjatywy twórczej podczas realizację zadań badawczych nie budzi w opinii recenzenta żadnych wątpliwości.

Pan dr n. farm. Michał Romański wykazuje także aktywność sympozjalną: jest współautorem 23 doniesień konferencyjnych (w tym 20 prezentacji posterowych, 12 z nich przed uzyskaniem stopnia doktora). Wygłosił 3 komunikaty ustne, w tym 2 na konferencjach międzynarodowych (w Mediolanie i Madrycie). Pierwszym autorem komunikatu konferencyjnego Habilitant jest w przypadku 6 doniesień.

Pozycja naukowa Habilitanta jako osoby kreującej oraz opiniotwórczej w zakresie prowadzenia i rozwijania nowych trendów badawczych jest również zauważalna w środowisku specjalistycznym.

Potwierdzeniem tego jest recenzowanie manuskryptów prac nadsyłanych do publikacji do czasopism rangi międzynarodowej (wymieniono osiem tytułów czasopism z manuskryptami z lat 2014-2020) oraz jednego projektu złożonego do NCN w 2013 r., pełnienie roli członka jury podczas konferencji dla młodych naukowców w Poznaniu w 2015 r. i pełnienie członka międzynarodowego towarzystwa *Marie Curie Alumni Association* od 2020 r.

Habilitant odbył dwa krótkoterminowe staże w ośrodkach naukowych za granicą. Staż naukowy 7-tygodniowy miał miejsce w Instytucie Farmaceutycznym Uniwersytetu Christiana Albrechta w Kilonii (Niemcy), której efektem jest jedna z publikacji w cyklu habilitacyjnym. Drugi staż naukowy odbył Pan dr n. farm. Michał Romański w firmie badawczo-rozwojowej *Physiolution GmbH* w Greifswaldzie (Niemcy) i trwał 4 miesiące.

W życiorysie naukowym Kandydata do stopnia doktora habilitowanego można znaleźć także informację o kierowaniu projektami badawczymi (jako główny badacz, kierownik) w ramach projektów finansowanych ze źródeł zewnętrznych. Habilitant wskazuje na projekt finansowany poprzez program Sonata NCN w latach 2015-2018. Wyniki uzyskane w trakcie realizacji tego grantu posłużyły do opublikowania 5 publikacji w czasopismach z bazy *Journal Citation Reports*. Publikacje wpisują się w zaprezentowany cykl habilitacyjny i dowodzą sprawności badawczej Habilitanta. Cennym uzupełnieniem aktywności projektowej Pana dr. n. farm. Michała Romańskiego jest Jego aktualne zaangażowanie w projekcie zaplanowanym na lata 2018-2022 w ramach programu Horizon 2020 oraz wcześniejsze współuczestniczenie w projekcie finansowanym przez miasto Poznań w 2010.

Kandydat do stopnia doktora habilitowanego współpracował również z podmiotami zewnętrznymi (firmą *medac GmbH* oraz *Physiolution GmbH*) w zakresie badań dedykowanych analizom treosulfanu oraz modelowaniu farmakokinetycznemu.

Osiągnięcia habilitacyjne

Cykl publikacji Pana dr. n. farm. Michała Romańskiego, składający się na naukowe osiągnięcie habilitacyjne, posiada tytuł: „*Dyspozycja narządowa aktywnego monoepoksydu treosulfanu i jego rola w mechanizmie alkilacji DNA – badania kinetyczne i farmakokinetyczne*”. Cykl obejmuje łącznie 5 publikacji, wypracowanych przez zespoły 3-6 współautorów w czasopismach rangi międzynarodowej i sumarycznym IF = 19,154. W przypadku wszystkich pięciu publikacji w cyklu prac Habilitant jest pierwszym autorem. Ponadto, jest On również we wszystkich pięciu publikacjach autorem korespondującym. Spójny charakter osiągnięcia habilitacyjnego, a także opisany w dokumentacji udział współautorów wraz z podpisanymi oświadczeniami, potwierdzają wiodącą rolę Pana dr. n. farm. Michała Romańskiego w zakresie formułowania koncepcji badawczej, wykonywania badań eksperymentalnych i opracowania wyników oraz podczas konstrukcji publikacji.

Cykl publikacji habilitacyjnych zawiera dobrze sformułowane oraz konsekwentnie realizowane zadania badawcze. Badania posiadają wymagany aspekt nowości naukowej oraz wnoszą zauważalny wkład w dziedzinie współczesnych nauk chemicznych i farmaceutycznych, opierając się przy tym na nowoczesnej metodologii obliczeniowej, ze szczególną koncentracją w obszarze farmakokinetyki i analizy biomedycznej. Habilitant skoncentrował się na próbie określenia roli i znaczenia monoepoksydu treosulfanu (EBDM) w działaniu farmakologicznym treosulfanu poprzez zbadanie farmakokinetyki treosulfanu (proleku) i EBDM oraz określenia roli EBDM w mechanizmie alkilacji guaniny DNA przez treosulfan. Przedmiotem zainteresowań było w szczególności opracowanie odpowiednio selektywnych i czułych metod LC-MS/MS przeznaczonych do oznaczania treosulfanu (proleku) i EBDM w osoczu i sześciu innych tkankach szczurów oraz oznaczania trzech adduktów EBDM alkilujących DNA; przebadanie dyspozycji treosulfanu i EBDM w szpiku kostnym, wątrobie, płucach, mózgu, nerkach i mięśniach dorosłych szczurów; syntezy, analizy strukturalnej i badań trwałości adduktu HMSBG oraz szczegółowe przebadanie kinetyki alkilacji DNA w pozycji N-7 guaniny pod wpływem epoksydów treosulfanu – EBDM i DEB, stanowiąc nowatorską i udaną próbę włączenia się Habilitanta w obieg wymiany myśli naukowej w obszarze farmakokinetyki i farmakologii molekularnej treosulfanu.

W pierwszym etapie badań, do analizy ilościowej treosulfanu i EBDM w tkankach dorosłych szczurów: osoczu, wątrobie, płucach, mózgu, nerkach, mięśniu udowym i szpiku kostnym Habilitant przedstawił opracowanie nowej metody LC-MS/MS (publikacja H1). Ponadto, uzupełniająco, do oznaczania trzech adduktów EBDM alkilujących DNA także przedstawiono opracowanie nowej metody LC-MS/MS (publikacja H4). Nowa metoda oznaczeń treosulfanu i EBDM (publikacja H1) została oparta na metodologii wykorzystywanej już wcześniej do oznaczania obu związków w osoczu, mózgu i płynie mózgowo-rdzeniowym młodych szczurów i opublikowanej w 2016 r. w czasopiśmie *Talanta*. Szczególny element nowości według mnie dotyczył zmiany wzorca wewnętrznego oraz modyfikacji przejścia masowego służącego analizie ilościowej treosulfanu (z m/z 296/279 na m/z 296/183). Zgadzam się z Habilitantem, że zaproponowane rozwiązania są interesujące z analitycznego punktu widzenia stanowiąc przykład, że optymalne przejście masowe dla detekcji danego analitu w jednej matrycy biologicznej może być nieselektywne w przypadku innej matrycy, pomimo oczywistej wysokiej selektywności techniki LC-MS/MS. Bardzo cennym uzupełnieniem pierwszego etapu badań było opracowanie metody LC-MS/MS oznaczania trzech adduktów EBDM alkilujących DNA (HMSBG, bis-N7G-BD oraz THBG). Przydatność zwalidowanej metody analitycznej do badań kinetycznych potwierdzono oznaczając po raz pierwszy ilości HMSBG, THBG i bis-N7G-BD w DNA grasicy cielęcej (publikacja H4). Wypracowana możliwość przeprowadzenia jednej analizy celem oznaczenia od razu trzech ważnych interpretacyjnie analitów była wartościowa z punktu widzenia dalszych badań dotyczących kinetyki alkilacji DNA przez EBDM i DEB w pozycji N-7 guaniny.



Dwie publikacje cyklu osiągnięcia habilitacyjnego dotyczące tego fragmentu cyklu badawczego (H1: M. Romański, A. Kasprzyk, A. Teżyk, A. Widerowska, C. Żaba, F.K. Główka. Determination of prodrug treosulfan and its biologically active monoepoxide in rat plasma, liver, lungs, kidneys, muscle, and brain by LC-ESI-MS/MS method. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2017; 140: 122-129. IF 2,831, MNiSW 35 oraz H4: M. Romański, K. Rotecki, B. Nowicki, A. Teżyk, F.K. Główka. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for simultaneous determination of three N-7-guanine adducts of the active epoxides of prodrug treosulfan in DNA in vitro. *Talanta* 2019; 198: 464-471. IF 5,339, MNiSW 100) posiadają łącznie 8 niezależnych cytowań (na podstawie bazy Scopus na dzień 15.03.2021).

Aby mogły być przeprowadzone badania kinetyki, wymagane było zsyntezowania odpowiedniej czystości adduktów HMSBG, THBG, bis-N7G-BD (publikacje H3 i H4) oraz analogów znakowanych izotopem N-15 (publikacja H4), ze względu na niedostępność komercyjną tych analitów. W rezultacie w pierwszym rzędzie opublikowana została praca H3 prezentująca wyniki badań zrealizowane we współpracy z Dr. Ulrichem Girresem, w ramach stażu naukowego odbytego przez Habilitanta na Uniwersytecie Christiana Albrechta w Kilonii w 2016 r. Za szczególnie wartościową metodologicznie uważam próbę potwierdzenia hipotezy, że HMSBG, posiadający grupę β -hydroksymetanosulfonową, ulega w warunkach fizjologicznego pH i temperatury wewnątrzcząsteczkowej substytucji nukleofilowej (epoksydacji) do EHBG. W związku z tym wysunięto ciekawą hipotezę, że również i EBDM, poprzez tworzenie HMSBG i EHBG, powinien uczestniczyć w dwufunkcyjnej alkilacji prowadzącej do wiązań krzyżowych w DNA (bis-N7G-BD) niezależnie od przemiany do DEB. To z kolei wymagało potwierdzenia istnienia powyższego szlaku dla adduktów związanych z DNA oraz określenia jego znaczenie w sposób ilościowy. I w tym kontekście należy interpretować wyniki badań dla adduktów związanych z DNA kontynuowanych w dalszym etapie, i przedstawione w publikacji H4.

Dwie publikacje cyklu osiągnięcia habilitacyjnego dotyczące tego fragmentu cyklu badawczego (H3: M. Romański, U. Girreser, A. Teżyk, F.K. Główka. N-7-guanine adduct of the active monoepoxide of prodrug treosulfan: first synthesis, characterization, and decomposition profile under physiological conditions. *J. Pharm. Sci.* 2018; 107: 2927-2937. IF 3,197, MNiSW 35 oraz H4: M. Romański, K. Rotecki, B. Nowicki, A. Teżyk, F.K. Główka. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for simultaneous determination of three N-7-guanine adducts of the active epoxides of prodrug treosulfan in DNA in vitro. *Talanta* 2019; 198: 464-471. IF 5,339, MNiSW 100) posiadają łącznie 6 niezależnych cytowań (na podstawie bazy Scopus na dzień 15.03.2021).

Bardzo dobre kwalifikacje w obszarze chemii analitycznej oraz farmakokinetyki oraz wypracowany przez Pana dr. n. farm. Michała Romańskiego solidny warsztat w zakresie szczegółowej oceny kinetyki alkilacji DNA, znalazły potwierdzenie w ostatnim etapie badań tworzących cykl osiągnięcia

habilitacyjnego, w którym rozważane są badania kinetyki tworzenia N-7-guaninowych adduktów EBDM i DEB: HMSBG, bis-N7G-BD i THBG, w DNA grasicy cielęcej w środowisku buforu PBS o pH 7,2, temperaturze 37 stopni C i sile jonowej 0,2 mol/L (publikacja H5). Na podkreślenie zasługuje tutaj fakt, że przeprowadzone badania potwierdziły ostatecznie postawioną hipotezę, że EBDM ma zdolność tworzenia wiązań krzyżowych w DNA (bis-N7G-BD) niezależnie od DEB. Głównym przesłaniem tych badań było eksperymentalne potwierdzenie hipotezy z możliwością wykazania, że w warunkach klinicznych, po podaniu treosulfanu chorem, EBDM może odgrywać prawdopodobnie główną rolę w sieciowaniu DNA. Na uwagę zasługuje fakt próby zwrócenia uwagi na wykorzystanie opracowanej metodologii podczas oceny roli EBDM w mechanizmie cytotoksycznego działania treosulfanu, leżącego u podstaw zarówno aktywności przeciwnowotworowej, mieloablacyjnej, jak i immunosupresyjnej.

Publikacja cyklu osiągnięcia habilitacyjnego dotycząca tego fragmentu cyklu badawczego (H5: M. Romański, A. Pogorzelska, F.K. Główa. Kinetics of in vitro guanine-N7-alkylation in calf thymus DNA by (2S,3S)-1,2-epoxybutane-3,4-diol 4-methanesulfonate and (2S,3S)-1,2:3,4-diepoxybutane: revision of the mechanism of DNA cross-linking by the prodrug treosulfan. Mol. Pharm. 2019; 16: 2708-2718. IF 4,321, MNiSW 140) posiada póki co łącznie 1 niezależne cytowanie (na podstawie bazy Scopus na dzień 15.03.2021).

W badaniach objętych cyklem prac osiągnięcia habilitacyjnego Pan dr n. farm. Michał Romański udowodnił znakomite przygotowanie badawcze. Wykazał się umiejętnością stawiania istotnych poznawczo hipotez badawczych i zdolnością do racjonalnego, konsekwentnego planowania oraz systematycznej realizacji zaawansowanych prac doświadczalnych, jak również sprawnością w zakresie raportowania wyników badań w piśmiennictwie specjalistycznym.

Osiągnięcia dydaktyczne, organizacyjne i popularyzatorskie

Pan dr n. farm. Michał Romański posiada liczne dowody wskazujące na dostrzegalne doświadczenie dydaktyczne (skoncentrowane zarówno na działalności organizacyjnej dotyczącej sfery dydaktycznej, jak i zasadniczej aktywności dotyczącej prowadzenia zajęć dla studentów). Prowadzenie i koordynacja zajęć dla studentów dotyczy przy tym zarówno studentów polskojęzycznych, jak i anglojęzycznych. Habilitant jest promotorem pomocniczym w 2 wszczętych przewodach doktorskich (w 2016 r. i 2018 r.). Był On również kierownikiem łącznie 17 prac magisterskich. Akademię doświadczenie dydaktyczne Pana dr. n. farm. Michała Romańskiego zwińczone jest współautorstwem skryptów dla studentów polskojęzycznych i anglojęzycznych z przedmiotu chemia fizyczna wydanych w 2016 r. oraz Dydaktyczną Nagrodą Zespołową Rektora Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu przyznaną w 2017 r.


Pan dr n. farm. Michał Romański bierze udział w pracach organizacyjnych na rzecz środowiska

akademickiego wspierając przedsięwzięcia na skalę uczelnianą i pozauczelnianą. Jest ponadto popularyzatorem aktywności naukowej udzielając się także w ramach programów międzynarodowych. Stara się podtrzymywać kontakty z naukowcami z innych, krajowych ośrodków badawczych oraz w ramach współpracy międzynarodowej.

Kandydat do stopnia doktora habilitowanego był wyróżniany nagrodami Rektora Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Ministra Zdrowia i Miasta Poznania.

Podsumowanie

Podsumowując, jestem zdania, że Pan dr n. farm. Michał Romański poprzez swoją dotychczasową działalność naukową wnosi elementy nowości naukowej w obszarze analiz farmakokinetycznych, analitycznych i biomedycznych oraz farmakologicznych badań molekularnych korzystając z oryginalnie wypracowanej metodologii badawczej. Uważam, że dorobek naukowy, dydaktyczny i w zakresie organizacji pracy akademickiej i popularyzatorskiej Habilitanta spełnia oczekiwania stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego. Ostatecznie stwierdzam zatem, że kandydatura Pana dr. n. farm. Michała Romańskiego do stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauk farmaceutycznych, jest w pełni uzasadniona.


KIEROWNIK
Katedry i Zakładu
Chemii Farmaceutycznej
prof. hab. Tomasz Bączek