

Załącznik nr 1  
do Uchwały Komisji Habilitacyjnej  
z dnia 21 lutego 2024 r.

### Uzasadnienie Uchwały

w sprawie nadania dr n. med. Rafałowi Krętowskiemu stopnia doktora habilitowanego  
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne

Komisja Habilitacyjna w składzie:

- Przewodnicząca Komisji: prof. dr hab. Elżbieta Wiesława Mikiciuk-Olasik
- Recenzenci:
  - dr hab. Marta Barbara Kepinska
  - dr hab. Iwona Elżbieta Głowacka
  - dr hab. Monika Dąbrowska
  - prof. dr hab. Marek Mirowski
- Członek Komisji: dr hab. Justyna Hermanowicz
- Sekretarz Komisji: dr hab. Arkadiusz Surazyński

zapoznała się z dokumentacją Wniosku **dr n. med. Rafała Krętowskiego** o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne, nadesłanymi recenzjami oceniającymi dorobek naukowy, w tym osiągnięcie naukowe zatytułowane: „Efekty działania nanocząstek krzemionki i zredukowanego tlenu grafenu na wybrane komórki nowotworowe w warunkach *in vitro*” oraz działalność dydaktyczną, organizacyjną i popularyzatorską.

Oceny wszystkich Recenzentów wskazują na dużą wartość przedstawionego dorobku naukowego oraz potwierdzają umiejętność Kandydata do samodzielnego planowania i prowadzenia badań naukowych. Wszyscy członkowie Komisji stwierdzają, że aktywność naukowa oraz osiągnięcie naukowe stanowią istotny wkład w rozwój dyscypliny nauki farmaceutyczne i pozytywnie opiniują kandydaturę dr n. med. Rafała Krętowskiego do nadania stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

Komisja po analizie przedstawionej dokumentacji ustaliła, co następuje:

**Dane biograficzne i przebieg pracy zawodowej Habilitanta:**

Dr n. med. Rafał Krętowski jest absolwentem kierunku Analityka Medyczna Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Dyplom magistra analityki medycznej uzyskał w 2008r. Następnie rozpoczął pracę naukową, czego efektem było uzyskanie w 2014r. stopnia naukowego doktora nauk medycznych w dyscyplinie biologia medyczna, nadanego uchwałą Rady Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, na podstawie rozprawy doktorskiej zatytułowanej „Regulacyjna rola białka opiekuńczego ORP150 w metabolizmie kolagenu w komórkach raka sutka linii MCF-7”, przygotowanej pod kierunkiem prof. dr hab. Marzanny Cechowskiej-Pasko. Stosowny dokument w postaci kopii dyplomu doktorskiego, potwierdzający powyższe informacje, a zarazem spełnienie pierwszej przesłanki, wynikającej z art. 219, ust. 1 pkt. 1 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, został załączony do Wniosku Kandydata.

Bezpośrednio po ukończeniu studiów, dr n. med. Rafał Krętowski został zatrudniony w Zakładzie Biochemii Farmaceutycznej Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, w grupie pracowników naukowo-dydaktycznych, początkowo na etacie asystenta (w latach 2008-2016), a następnie adiunkta (od 2016r.), na którym pracuje do chwili obecnej.

Habilitant odbył dwa krótkoterminowe staże naukowe w krajowych ośrodkach badawczych; 12-dniowy w Centrum Innowacji Badań i Nauki w Lublinie (18-29.07.2022r.), w ramach którego brał udział w realizacji projektów prowadzonych w Ogrodzie Roślin i Surowców Kosmetycznych CIBiN, dotyczących poszukiwania roślinnych substancji o potencjalnym działaniu przeciwnowotworowym oraz substancji i surowców zapachowych dla przemysłu farmaceutycznego i kosmetycznego, oraz 5-cio dniowy staż badawczo-naukowy w Katedrze i Zakładzie Chemii i Analizy Leków Wydziału Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach (24-28.04.2023r.), gdzie doskonalił umiejętności praktyczne związane z prowadzeniem hodowli komórkowych, zapoznawał się z metodami spektrofotometrycznymi wykorzystywanymi w analizie homeostazy komórkowej oraz metodami bioobrazowania molekularnego komórek nowotworowych przy użyciu technik mikroskopii konfokalnej. Recenzenci zauważyli, iż brak w karierze naukowej Habilitanta staży zagranicznych, a odbyte to staże krótkoterminowe (poniżej 3 miesięcy). Jednakże podkreślili zarazem duże zaangażowanie Kandydata w samokształcenie oraz doskonalenie i zdobywanie nowych kompetencji, rozwój warsztatu badawczego, poprzez udział w licznych szkoleniach, zdobywanie umiejętności praktycznych z zakresu hodowli komórek, wykorzystania cytometrii przepływowowej w badaniach komórkowych, doskonalenie technik mikroskopowych i mikrofotografii w mikroskopach świetlnych, mikroskopii fluorescencyjnej i hybrydyzacji *in situ*, skaningowego mikroskopu elektronowego, Western Blott, techniki Real-Time PCR w oznaczeniach





jakościowych i ilościowych oraz narzędzi analizy biostatystycznej. Pan Profesor Marek Mirowski stwierdził, iż mimo braku stażu w ośrodku zagranicznym „Jego dorobek naukowy jest rozpoznawalny w gremiach międzynarodowych o czym mogą świadczyć zaproszenia do recenzowania publikacji w takich czasopismach jak: Antioxidans, Biomolecules, Cancer, Cells, International Journal of Nanomedicine Nanomaterials, Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej, Veterinari Science”.

**Ocena osiągnięcia naukowego stanowiącego w rozumieniu art. 219, ust. 1 pkt. 2 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce podstawę do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego.**

Głównym osiągnięciem naukowym Habilitanta, stanowiącym podstawę do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego jest monotematyczny cykl 4 oryginalnych artykułów pod wspólnym tytułem „Efekty działania nanocząstek krzemionki i zredukowanego tlenu grafenu na wybrane komórki nowotworowe w warunkach *in vitro*”. Przedłożone opracowanie stanowi spójną całość i jest konsekwencją dotychczasowego kierunku badań Habilitanta. Prace zostały opublikowane w czasopismach o zasięgu międzynarodowym (Nanomaterials (H-1) oraz w International Journal of Molecular Sciences (H-2, H-3, H-4) w latach 2017-2023, co wskazuje na aktualność zaprezentowanych wyników. Sumaryczny współczynnik oddziaływania IF prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego wynosi 22,128, co odpowiada 455 pkt. MEiN. Wszystkie prezentowane prace charakteryzują się wysokim współczynnikiem oddziaływania IF od 3,504 do 6,208.

Recenzenci podkreślają, iż prace wchodzące w skład cyklu są wieloautorskie, jednak we wszystkich Habilitant jest zarówno pierwszym, jak i korespondencyjnym autorem, co świadczy o jego wiodącej roli w powstaniu publikacji, polegające na opracowaniu hipotezy i koncepcji badawczej, przeprowadzeniu analiz eksperymentalnych, interpretacji uzyskanych wyników oraz redagowaniu publikacji. Pani Profesor Iwona Głowacka zaznaczyła, iż „Pewien niedosyt budzi liczba prac zgłoszonych jako osiągnięcie, tylko 4 publikacje (co na niektórych Wydziałach Farmaceutycznych 3 publikacje stanowi minimalne kryterium dopuszczanych do obrony dla prac doktorskich). Biorąc jednak pod uwagę, że we wszystkich pracach dr Krętowski pełni rolę pierwszego i korespondencyjnego Autora jak również istotny współczynnik oddziaływania każdej z nich a także liczbę cytowań, w mojej ocenie cykl habilitacyjny spełnia wymagania stawiane w postępowaniu awansowym o stopień doktora habilitowanego”.

Tematyka przedstawionego cyklu publikacji skoncentrowana jest wokół kwestii wypracowania komplementarnego podejścia do nanoterapii, która otwiera nowe możliwości terapeutyczne w walce z nowotworami wykazującymi oporność na standardowy schemat leczenia, w tym z glejakiem wielopostaciowym mózgu oraz rakiem sutka. Habilitant postawił sobie do zrealizowania dwa główne cele badawcze: zbadanie profilu nanotoksykologicznego rGO i SiNPs na wybranych liniach komórek nowotworowych w porównaniu do prawidłowej linii fibroblastów oraz efektów biologicznego działania wybranych nanomateriałów w analizowanych liniach komórkowych, determinujących obserwowany efekt

cytotoksyczny. W ramach podjętych działań Habilitant przeprowadził ocenę efektów komórkowych i molekularnych działania SiNPs na ludzkie komórki glejaka wielopostaciowego mózgu linii LBC i LN-18 (publikacja **H1**), ocenę wpływu przeciwnowotworowego i mechanizmu działania SiNPs, o wielkości 5–15 nm, na linie komórkowe raka sutka o różnych molekularnych podtypach, MDA-MB-231 (ER-) oraz ZR-75-1 (ER+) (publikacja **H4**), ocenę wpływu rGO, w warunkach *in vitro*, na: cytotoksyczność, zmiany morfologii, proliferację, stres oksydacyjny i apoptozę w liniach komórkowych raka sutka (publikacja **H2**) oraz poszukiwanie molekularnego punktu uchwytu rGO na komórki raka sutka linii MDA-MB-231 i ZR-75-1 (publikacja **H3**). Prezentowane w ramach cyklu publikacje obejmowały kompleksowe badania *in vitro* z wykorzystaniem linii komórek ludzkich, umożliwiające, na wczesnym etapie testów, ocenę z wykorzystaniem modelu komórkowego właściwości badanej substancji, co pozwala na eliminację badań na zwierzętach. Pani Profesor Iwona Głowacka podkreśliła, że „Zaproponowane przez Habilitanta badania są logiczną konsekwencją dotychczasowych prac i zdobytych doświadczeń w zakresie wykorzystania nanocząstek w terapii chorób nowotworowych, prowadzonych w macierzystej jednostce, które Aplikant umiejętnie wykorzystał formułując własny projekt badawczy”. Recenzenci podkreślają bardzo rzeczowy opis osiągnięcia i co ważne, logiczne powiązanie prezentowanych badań naukowych. Realizacja powyższych założeń projektu o charakterze interdyscyplinarnym możliwa była dzięki podjętej współpracy i umiejętnemu koordynowaniu prac badawczych.

Recenzenci zgodnie podkreślają dobre przygotowanie dr Krętowskiego do przyszłej działalności naukowej jako samodzielnego pracownika akademickiego. Uznali, że na jednoznacznie pozytywną ocenę zasługuje duża zgodność tematyczna całościowego dorobku naukowego Kandydata z tematyką osiągnięcia habilitacyjnego. Pani Profesor Monika Dąbrowska podkreśla: „Wyodrębniony cykl stanowią prace już opublikowane (recenzowane i zaakceptowane), a rezultaty przedstawionych badań posiadają duże znaczenie poznawcze oraz zastosowanie w praktyce klinicznej; mogą stanowić nowoczesną strategię terapeutyczną w terapii nowotworów, których leczenie ciągle stanowi wyzwanie wynikające z oporności wielolekowej lub aktywacji dróg adaptacyjnych promujących przeżycie oraz proliferację komórek”, natomiast Pani Profesor Marta Kepinska stwierdziła: „Podjęte badania świadczą o dojrzałości naukowej Habilitanta, który nakreślił możliwości praktycznego zastosowania swoich osiągnięć w terapii”. Pan Profesor Marek Mirowski wskazał, iż „Możliwość przeprowadzenia tak szerokich analiz świadczy o umiejętności dr R. Krętowskiego bycia liderem grupy, który potrafi stworzyć zespół badawczy w celu realizacji koncepcji naukowej”.

W opinii Pani Profesor Iwony Głowackiej: „Wyniki badań stanowiące rozprawę habilitacyjną są oryginalnym osiągnięciem naukowym dra Rafała Krętowskiego, wnoszącym wkład w rozwój nauk farmaceutycznych i tym samym spełniają wymagania określone w art. 219 ust. 1 pkt. ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.). Pracę habilitacyjną dra Krętowskiego uważam za wartościową, przede wszystkim ze względu na nowatorstwo większości uzyskanych wyników badań i ich potencjalną aplikacyjność”.





## **Ocena pozostałego dorobku naukowego i aktywności naukowej Habilitanta**

Wszyscy Recenzenci wysoko oceniają dorobek naukowy dr n. med. Rafała Krętowskiego, który wg analizy bibliometrycznej Biblioteki Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku na dzień 13.02.2023 r. obejmował łącznie 28 prac oryginalnych z czego 27 prac opublikowanych zostało w czasopismach z IF o sumarycznym IF= 106,963 (z czego IF=11,718 przed uzyskaniem stopnia doktora, IF=95,245 po uzyskaniu stopnia doktora) i łącznej wartości punktów ministerialnych 1796. W 12 pracach (43%) Habilitant jest pierwszym lub ostatnim autorem. Liczba cytowań wynosi 424 (380 bez autocytaowań), index Hirscha wg WoS Core Collection h-index = 13. Dr Rafał Krętowski jest współautorem 41 streszczeń konferencyjnych oraz jednego przyznanego patentu krajowego. Pani Profesor Marta Kepinska zauważyła, że „Wskazane byłoby rozwinięcie tej części działalności naukowej i prezentowanie wyników w formie krótkich wystąpień ustnych lub wykładów”. Natomiast Pani Profesor Iwona Głowacka stwierdziła, że „Na podkreślenie zasługuje znaczny przyrost dorobku naukowego po uzyskaniu stopnia doktora, nie tylko ilościowy, ale i jakościowy (średnia wartość IF), co daje bardzo optymistyczne rokowania dla dalszego rozwoju po uzyskaniu awansu naukowego”.

Dr n. med. Rafał Krętowski wykazuje umiejętność pozyskiwania funduszy, zarówno ze środków własnych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, jak również źródeł zewnętrznych na realizację swoich badań, co jest niezwykle istotne w samodzielnej działalności naukowej. Habilitant brał udział w realizacji dwóch projektów finansowanych ze środków Narodowego Centrum Nauki: w projekcie Preludium 9, jako wykonawca oraz w projekcie Miniatura 2, jako kierownik i wykonawca.

Specjalistyczna wiedza Habilitanta przełożyła się na Jego działalność ekspercką. Recenzował artykuły naukowe o zasięgu międzynarodowym, właściwych dla uprawianej przez Kandydata dziedziny, takich czasopism jak Antioxidants, Biomolecules, Cancers, Cells, International Journal of Nanomedicine, Nanomaterials czy Veterinari Science.

Prof. Mirowski wskazuje również na współpracy dr Krętowskiego z sektorem gospodarczym, gdyż był wykonawcą prac badawczo-rozwojowych, w których oceniano wpływ nanowody na wybrane parametry wzrostu komórek raka jelita grubego linii DLD-1, białaczki limfoblastycznej linii MOLT-4 oraz fibroblastów, wykonywanych na zlecenie firmy SToMADENT, Zdzisław Oszczyda z siedzibą w Bolesławcu, a także współautorstwo patentu krajowego o numerze: 232982 Sposób otrzymywania i zastosowania multifunkcjonalnego nanosystemu. Polska, Urząd Patentowy RP.

O uznaniu osiągnięć Habilitanta świadczą nagrody przyznane za działalność naukową. Habilitant został uhonorowany Zespołową Nagrodą Naukową I stopnia Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku w 2012r., Nagrodą Naukową III stopnia (2013 i 2015r.) oraz Nagrodą Naukową I stopnia Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (2014, 2017, 2018, 2019, 2021r.). Ponadto w 2019r. otrzymał

Nagrodę Naukową III stopnia przyznaną przez Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku za uzyskanie finansowania projektu pt. „Zredukowany tlenek grafenu (rGO) jako czynnik indukujący hipoksję oraz modulator apoptozy w komórkach raka sutka inkubowanych w obecności inhibitora proteasomów”.

W roku 2012 Habilitant otrzymał stypendium w ramach Europejskiego Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki „Studiuję, badam, komercjalizuję - program wsparcia doktorantów UMB”, współfinansowanego przez Unię Europejską, w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego (1.10.2012r. do 30.09.2013r.). Habilitant ciągle podnosi swoje kompetencje uczestnicząc w licznych kursach i szkoleniach naukowych tj.: szkolenie z zakresu innowacyjnych rozwiązań do hodowli komórek ssaczy szkolenie w zakresie nowoczesnych technik laboratoryjnych czy szkolenie w zakresie hodowli guzów nowotworowych – badania na modelu *in vivo*. Pani Profesor Marta Kepinska podkreśliła, że „Analiza dorobku naukowego Habilitanta wskazuje na jego stały i konsekwentny rozwój naukowy przez wzbogacanie warsztatu eksperymentalnego, nawiązywanie licznych współprac, samodzielne podejmowanie tematyki i realizacji zadań badawczych w zakresie własnych kompetencji i we współpracy z innymi grupami naukowymi. Efekty prowadzonych badań znajdują odzwierciedlenie w publikacjach w recenzowanych czasopismach z listy JCR, gdzie w wielu z nich udział Habilitanta jest wiodący w zakresie koncepcyjnym, wykonawczym i edytorskim”. Natomiast Pani Profesor Monika Dąbrowska stwierdziła, iż „Analizując ścieżkę zawodową dr Rafała Krętowskiego na podkreślenie zasługuje konsekwencja w doborze tematyki badawczej. Rezultaty jednych badań stanowią inspirację do podjęcia nowych wyzwań, natomiast umiejętność łączenia metod eksperymentalnych z teoretycznymi umożliwia Habilitantowi dokonanie adekwatnej oceny danych oraz wyciąganie odpowiednich wniosków. Potencjał publikacyjny Habilitanta wraz z uzyskanymi wynikami badań naukowych jednoznacznie potwierdzają ogromną determinację naukową, pracowitość, wysoką dojrzałość i dociekliwość badawczą, jak i umiejętność stawiania i rozwiązywania problemów natury naukowej”. Natomiast Pani Profesor Iwona Głowacka zaznacza, że „niezależnie od zgłoszonego osiągnięcia naukowego dr Krętowski legitymuje się znacznym dorobkiem naukowym, wykazał, że jest samodzielnym naukowcem, posiada wiedzę i umiejętności w zakresie biologii nowotworów. Na podkreślenie zasługuje umiejętność koordynowania badań o charakterze interdyscyplinarnym”.

### **Ocena działalności dydaktycznej, organizacyjnej i popularyzatorskiej**

Dr Rafał Krętowski przygotowuje i prowadzi zajęcia dydaktyczne w ramach studiów magisterskich na kierunkach Farmacja, Analityka Medyczna, Kosmetologia oraz Dietetyka na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, a także realizuje zajęcia w Szkole Doktorskiej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Habilitant pełni rolę promotora pomocniczego w przewodzie doktorskim oraz był promotorem 5 prac magisterskich. W latach 2017 i 2018 uczestniczył w prowadzeniu warsztatów w ramach XV i XVI Podlaskiego Festiwalu Nauki i Sztuki, pt. „Metody hodowli i immunofluorescencyjnej analizy komórek



nowotworowych”. Habilitant angażował się w działalność organizacyjną Uniwersytetu, w latach 2010-2017 brał udział w pracach Wydziałowej Komisji Rekrutacyjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Uczestniczył również w organizacji pracowni Hodowli Komórkowych i Mikroskopii Fluorescencyjnej.

### **Podsumowanie**

W podsumowaniu, Pani Profesor Iwona Głowacka stwierdza, że „dr n. med. Rafał Krętowski jest dojrzałym naukowcem, zdolnym do samodzielnego formułowania i realizowania koncepcji badań koncentrujących się wokół ważnych i aktualnych problemów naukowych. Dotychczasowy dorobek publikacyjny, umiejętność współpracy z innymi naukowcami oraz przedstawione przez dra Rafała Krętowskiego osiągnięcie spełniają warunki określone w art. 219 ust.1 pkt 2 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, uprawniające do ubiegania się o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego”. Podobnie Pani Profesor Marta Kepinska jest zdania, że „całokształt działalności naukowej Habilitanta, realizowanej w więcej niż jednej instytucji naukowej, prezentującej duże zaangażowanie w proces naukowy oraz dydaktyczny spełniają wymagania według ustalonych kryteriów ustawy”. Pani Profesor Monika Dąbrowska również wysoko oceniła dorobek Kandydata: „dotychczasowa aktywność naukowa dr n. med. Rafała Krętowskiego, zwłaszcza po uzyskaniu stopnia doktora, oraz przedstawione osiągnięcie spełniają wszystkie wymogi formalne określone w Ustawie”. Pan Profesor Marek Mirowski stwierdza, że „oceniana rozprawa habilitacyjna, dorobek naukowy spełniają kryteria stawiane kandydatom ubiegającym się o stopień doktora habilitowanego W dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne

W konkluzjach wszyscy Recenzenci przychylają się do Wniosku o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne dr n. med. Rafałowi Krętowskiemu.

### **Wniosek końcowy**

Na podstawie przedstawionych opinii Recenzentów oraz autoreferatu Kandydata, Komisja Habilitacyjna podjęła Uchwałę, w której wnioskuje o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne Panu dr n. med. Rafałowi Krętowskiemu.

### **Przewodniczący Komisji Habilitacyjnej**

Prof. dr hab. Elżbieta Mikiciuk-Olasik .....

*Elżbieta Mikiciuk - Olasik*