



WYDZIAŁ BIOTECHNOLOGII

ZAKŁAD INŻYNIERII BIAŁKA

ul. Joliot-Curie 14a
50-383 Wrocław | Poland

tel. +48 71 375 28 89

www.biotech.uni.wroc.pl

Prof. dr hab. Jacek Otlewski

Wrocław, 23 marca 2021 r.

**Recenzja osiągnięcia naukowego, pozostałego dorobku naukowego
oraz dorobku dydaktycznego i organizacyjnego dr. Łukasza Skalniaka
w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego
w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki chemiczne**

Sylwetka habilitanta

Dr Łukasz Skalniak uzyskał stopień doktora nauk biologicznych w zakresie biochemii na Wydziale Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w 2013 roku. Po doktoracie pracował na Wydziale Chemii UJ na stanowiskach: samodzielnego biologa, asystenta, a od października 2017 roku adiunkta. Nie odbył podoktorskiego stażu zagranicznego, jednak w roku 2007 przebywał przez około pół roku na Wydziale Chemii Technicznego Uniwersytetu w Monachium.

Habilitant zajmuje się terapią celowaną nowotworów, wykorzystując metody chemii medycznej, w tym optymalizację struktur związków drobnocząsteczkowych, a także metody biologiczne do testowania aktywności tych struktur. Rozwój naukowy habilitanta jest zasadniczo związany z pracą w Zespole Biologii Chemicznej i Projektowania Leków kierowanym przez prof. Tadeusza Holaka, który tematykę będącą przedmiotem habilitacji uprawia przynajmniej od 2000 r. (kiedy to pracował w Instytucie Maxa Plancka w Martinsried pod Monachium), a więc 17 lat wcześniej niż dr Skalniak dołączył do jego grupy.

Dr Skalniak jest współautorem 26 publikacji, cytowanych 554 razy przy indeksie H=11 (dane podaję za wykazem sporządzonym przez habilitanta we wniosku).

Ocena osiągnięcia naukowego

Podstawą przedstawionego osiągnięcia naukowego „Chemia medyczna związków o potencjale przeciwnowotworowym, celujących w system ubikwitynacji i immunologiczne punkty kontrolne” jest cykl ośmiu publikacji oryginalnych i dwóch przeglądowych pochodzących z lat 2017-2019. W czterech publikacjach habilitant jest pierwszym autorem. Prace przedstawione przez dr. Skalniaka jako wchodzące w skład osiągnięcia naukowego są wieloautorskie, o liczbie autorów od 3 do 15. Omawiane dziesięć publikacji było jak dotąd cytowanych 219 razy, co, biorąc pod uwagę czas od ich ukazania, jest wynikiem bardzo dobrym. Chciałbym zauważyć, że wszystkie publikacje ukazały się w wartościowych czasopismach, w tym w *Angewandte Chem. Intl. Ed.*, *Cancers* czy *J. Med. Chem.* Tematyka przedstawiona w ramach osiągnięcia naukowego dotyczy trzech obszarów współczesnej terapii przeciwnowotworowej: poszukiwania antagonistów oddziaływania białek p53-Mdm2, zaburzenie oddziaływania białek USP2- cyklina D1 oraz blokowanie oddziaływania PD-1 – PD-L1 poprzez poszukiwanie odpowiednich antagonistów.

Habilitant poszukiwał antagonistów oddziaływania p53-MDM2, syntetyzując związki z grupy imidazoli oraz α -aminoacyloamidów metodą reakcji wieloskładnikowych, w ramach współpracy prof. Holaka z grupą prof. Dömlinga w Groningen. Stosując syntezę organiczną, testy biologiczne oraz metody biologii strukturalnej uzyskano pochodne imidazoli o obiecujących właściwościach przeciwnowotworowych. Podobnie obiecujące związki otrzymano optymalizując związek YH odkryty wcześniej przez prof. Dömlinga. Tak jak w przypadku pochodnych imidazoli, otrzymano związki o obiecujących właściwościach przeciwnowotworowych. Z kolei badając znaną wcześniej idasanutlinę habilitant wyjaśnił mechanizm lekooporności komórek nowotworowych traktowanych tym związkiem.

Badania nad poszukiwaniem antagonistów oddziaływania USP2-cyklina D1 opisane są w publikacji w *Cell Chemistry and Biology*, gdzie autor badał hydroksylamid kwasu litocholowego, stwierdzając, że nie jest on selektywny wobec USP2, lecz oddziałuje także z innymi białkami rodziny USP.

System kontroli immunologicznej PD-1 – PD-L1 opisany był w serii trzech publikacji. Autor badał związki bifenylowe opracowane w firmie Bristol-Myers-Squibb, a będące pierwszymi związkami

drobnocząsteczkowymi zdolnymi do rozdysocjowania tego oddziaływania. Związki te zdolne były do dimeryzacji białka PD-L1. Z kolei badania peptydowego inhibitora omawianego oddziaływania pokazały, że nie oddziałuje on z PD-1 i PD-L1 a mechanizm jego działania terapeutycznego musi być inny niż poprzez dysocjację kompleksu tych białek. W innej linii badań habilitant zajmował się peptydami makrocyklicznymi (współpraca z prof. Berlickim z Politechniki Wrocławskiej).

Omówione wyniki badań dotyczą bardzo ciekawej, aktualnej i różnorodnej tematyki, dostarczając nowych informacji o możliwościach terapii przeciwnowotworowej. Publikacje ukazały się w bardzo dobrych czasopismach i są zwykle wynikiem badań kilku współpracujących laboratoriów.

Niestety, po zapoznaniu się z Autoreferatem habilitanta nie mogę poprzeć wniosku habilitacyjnego z następujących przyczyn. (1) W tekście Autoreferatu nie pada nazwisko prof. Holaka, który jest kierownikiem Zespołu Biologii Chemicznej i Projektowania Leków i pomysłodawcą znacznej części opisanych przez habilitanta badań, a prowadzonych przez niego od ponad 20 lat. Zamiast tego jest stwierdzenie o koordynowaniu i nadzorowaniu przez habilitanta badań (str. 2). Profesor Holak jest też organizatorem wielu współprac krajowych i międzynarodowych wymienionych w Autoreferacie. Byłem obecny przy nawiązywaniu współpracy prof. Holaka z prof. Berlickim z Politechniki Wrocławskiej. Pierwsze publikacje prof. Holaka i prof. Dömlinga pochodzą z 2009 r. Z kolei dr Popowicz był stażystą podoktorskim w grupie prof. Holaka w latach 2006-2008. Habilitant używa w Autoreferacie pierwszej osoby liczby pojedynczej lub mnogiej, co wzbudza moje oczywiste zastrzeżenia odnośnie pomysłodawcy i koordynatora opisanych badań. (2) W przedstawionej dokumentacji brak jest oświadczenia prof. Holaka o udziale w opisanych badaniach, współpracach międzynarodowych i krajowych, itp. (3) Byłem recenzentem szeregu rozpraw doktorskich (doktoraty: K. Kubicy, K. Magiery, K.M. Żaka, A. Twardej-Cłapa, K. Guzik, M. Tomali, S. Krzanik), których promotorem był prof. Holak, a których wyniki zostały wykorzystane w Autoreferacie. Dr Skalniak nie pełnił w nich roli promotora pomocniczego. Dlaczego habilitant wykorzystując materiały z tych doktoratów, w żaden sposób nie odniósł się do roli promotora w przeprowadzonych badaniach? Jestem w stanie zrozumieć występowanie konfliktów osobowych

między badaczami, ale nie może to rzutować na przekazanie stanu faktycznego osiągnięć habilitanta.

Ocena pozostałego dorobku naukowym

Habilitant jest współautorem siedmiu wieloautorskich publikacji w okresie przed doktoratem. W sześciu z nich współautorem jest prof. Jura, która była promotorem jego przewodu doktorskiego. Publikacje te ukazały się w dobrych i bardzo dobrych czasopismach (np. *BBA*, *Biol. Chem.*, *Biochem. J.*) i dotyczą stosunkowo różnorodnej tematyki, w tym procesów zapalnych, interleukin, ale także wpływu nanocząstek na wybrane komórki. Co ważne, prace te są zwykle cytowane w granicach kilkunastu do kilkudziesięciu razy. Istotna jest też publikacja w *JBC* (bez udziału prof. Jury) o zmianach konformacyjnych w białku Hsp90, a cytowana niemal 100 razy.

W okresie po doktoracie ukazało się dziewięć publikacji (poza pracami wchodzącymi w skład osiągnięcia habilitacyjnego), w tym trzy, których współautorem jest prof. Jura, jedna o aptamerach DNA skierowanych wobec białka CD44, a pozostałe dotyczą tematyki podobnej do opisanej w Autoreferacie. Publikacje po doktoracie ukazały się także w dobrych i bardzo dobrych czasopismach, jak *Oncotarget*, *Angewandte Chem. Intl. Ed. czy J. Med. Chem.*

Opinia o dorobku dydaktycznym i organizacyjnym

Dorobek dydaktyczny i organizacyjny habilitanta jest bardzo bogaty, dlatego też opiszę tylko jego najistotniejsze aspekty. Omawiając działalność dydaktyczną habilitanta, należy zauważyć, że dr Skalniak pełnił lub pełni opiekę nad 11 licencjuszami, trzema magistrantami oraz trzema doktorantami. Dr Skalniak wprowadził trzy nowe zajęcia dydaktyczne na Wydziale Chemii UJ (jedne z nich w języku angielskim). Prowadził też pięć zajęć na tymże wydziale oraz pięć zajęć laboratoryjnych na Wydziale Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii UJ. W latach 2009-2018 habilitant wygłosił trzy wykłady: dwa na konferencjach krajowych i jeden na konferencji międzynarodowej.

Był też współautorem 11 plakatów na konferencjach krajowych i międzynarodowych. Habilitant jest współautorem dwóch zgłoszeń patentowych. Był też uczestnikiem pięciu szkoleń organizowanych poza Polską (dwa w EMBL) oraz brał udział w trzech warsztatach naukowych.

Przechodząc do omówienia działalności organizacyjnej, należy zauważyć, że habilitant był kierownikiem dwóch grantów NCN, wykonawcą w ośmiu grantach (dwa z nich to granty unijne). Dobrze świadczy to o zaangażowaniu habilitanta w pozyskiwanie funduszy na badania. Habilitant recenzował 13 manuskryptów w czasopismach międzynarodowych., Jest też *członkiem American Association of Cancer Research i European Association of Cancer Research*, a także Polskiego Towarzystwa Biochemicznego. Za swoje osiągnięcia badawcze habilitant został nagrodzony licznymi nagrodami, w tym był laureatem programu Start FNP, oraz nagród rektora UJ.

Podsumowując, habilitant jest bardzo aktywny, jeżeli chodzi o zaangażowanie w proces dydaktyczny, aplikowanie o środki finansowe na badania, udział w szkoleniach, konferencjach czy ich organizację.

Wniosek końcowy

Oceniam pozytywnie zarówno osiągnięcie naukowe, będące przedmiotem habilitacji dr. Skalniaka, jak i jego pozostały dorobek naukowy. Także osiągnięcia organizacyjne i dydaktyczne nie budzą moich zastrzeżeń. Nie mogę jednak poprzeć wniosku o nadanie dr. Łukaszowi Skalniakowi stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki chemiczne, gdyż mam poważne zastrzeżenia odnośnie stanu faktycznego opisanych badań, które przedstawiłem w mojej recenzji.



Prof. zw. dr hab. Jacek Otlewski