Prof. dr hab. Marek Rusin
Centrum Badań Translacyjnych i
Biologii Molekularnej Nowotworów
Narodowy Instytut Onkologii
im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Gliwice, 22.03.2021

Ocena
dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego
oraz osiągnięcia naukowego p.t. "Chemia medyczna związków o potencjalne przeciwnowotworowym celujących w system ubikwitynacji i immunologiczne punkty kontrolne", dr n. biologicznych Łukasza Skalniaka zatrudnionego na stanowisku adiunkta w Zakładzie Chemii Organicznej, Wydziału Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego.

Dane biograficzne

Doktor Łukasz Skalniak jest absolwentem Wydziału Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego, na którym w czerwcu 2008 roku uzyskał tytuł zawodowy magistra biotechnologii w zakresie biochemii. Jeszcze przed ukończeniem studiów pracował przez 6 miesięcy jako asystent naukowy na Katedrze Biotechnologii, Wydziału Chemii, Technicznego Uniwersytetu w Monachium (udział w programie Socrates/Erasmus). Od lutego 2008 roku, a więc również przed uzyskaniem tytułu magistra, do września 2009 roku był zatrudniony jako samodzielny biolog w Zakładzie Biochemii Komórki na Wydziale Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii (WBBiB), Uniwersytetu Jagiellońskiego (UJ). Zgodnie z załączonym autoreferatem, pomiędzy wrześniem 2009 roku a marcem 2012, a więc przez dwa i pół roku, nie był nigdzie zatrudniony. Od marca 2012 do września 2013 pracował jako asystent w Zakładzie Biochemii Ogólnej WBBiB UJ. Od sierpnia 2013 roku do chwili obecnej zatrudniony w Zakładzie Chemii Organicznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego początkowo jako samodzielny chemik, następnie asystent, a od października 2017 roku jako adiunkt. Dwudziestego szóstego czerwca 2013 roku, a więc pięć lat od uzyskania tytułu magistra habilitant uzyskał stopień naukowy doktora nauk biologicznych w zakresie biochemii, na Wydziale Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego. Tytuł rozprawy brzmiał: "MCPIP1 contributes to MG-132 toxicity by the inhibition of constitutive NF-κB". Tak więc po kilku latach zatrudnienia w różnych jednostkach naukowych UJ, od sierpnia 2013 roku, a więc od ponad siedmiu lat, habilitant

którym kierował habilitant należał do programu PRELUDIUM 3, był realizowany w latach 2012-2014 i nosił tytuł: "The role of proteolytic cleavage in molecular functions fulfilled by MCPIP". Ten grant był związany tematycznie z pracą doktorską habilitanta.

Doktor Skalniak uczestniczył w kilkudniowych szkoleniach naukowych w zagranicznych ośrodkach badawczych. Szkolenia dotyczyły cytometrii przepływowej, analizy niekodujących cząsteczek RNA, atopowego zapalenia skóry, hodowli ludzkich keratynocytów. Habilitant jest też współautorem dwóch zgłoszeń patentowych.

W swojej pracy badawczej dr Skalniak współpracował zarówno z krajowymi jak i zagranicznymi ośrodkami naukowymi. Współpraca udokumentowana jest w publikacjach H2, H5, H6, H7, H8, H9 będących przedmiotem osiągnięcia naukowego. Współpraca międzynarodowa dotyczy przede wszystkich dwóch ośrodków - Uniwersytetu w Groningen w Holandii oraz Centrum im. Helmholza w Monachium w Republice Federalnej Niemiec. Współpraca z pierwszym z ośrodków polega na regularnej, wspólnej optymalizacji struktur związków drobnocząsteczkowych o potencjalnym zastosowaniu w terapii przeciwnowotworowej (inhibitory oddziaływania PD-1/PD-L1 i antagoniści MDM2). Współpraca z drugą jednostką polegała na regularnym testowaniu przez habilitanta aktywności syntezowanych u partnera związków chemicznych o potencjalnym zastosowaniu w terapii przeciwnowotworowej (antagoniści MDM2). Partner przeprowadził także badanie przesiewowe STD NMR, którego efektem było odnalezienie potencjalnych inhibitorów białka USP2.

Zwracam uwagę, że w dokumentacji dostarczonej przez habilitanta brak informacji o odbytym długoterminowym stażu naukowym w zagranicznej jednostce badawczej. Taki staż jest bardzo ważnym elementem w rozwoju naukowym młodego badacza, pozwala bowiem na zdobycie dodatkowego doświadczenia badawczego i obserwacji organizacji życia naukowego innych ośrodków. Mimo tego braku, dr Skalniak owocnie współpracuje z innymi ośrodkami naukowymi w Polsce i zagranicą.

Reasumując, dorobek naukowy doktora Skalniaka pozwala sądzić, że osiągnął już etap samodzielności badawczej, która jest wymagana od naukowca ze stopniem doktora habilitowanego.

Ocena osiągnięcia naukowego

Dr n. biol. Łukasz Skalniak jako osiągnięcie naukowe wynikające z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i

molecule inhibitors of PD-1/PD-L1 immune checkpoint alleviate the PD-L1-induced exhaustion of T-cells. Oncotarget. 2017 Aug 7;8(42):72167-72181. (IF2016 = 5,168 1, IF2019 = b.d., l. cyt. = 55)

H8. Guzik K, Zak KM, Grudnik P, Magiera K, Musielak B, Törner R, Skalniak L, Dömling A, Dubin G, Holak TA*. Small-Molecule Inhibitors of the Programmed Cell Death-1/Programmed Death-Ligand 1 (PD-1/PD-L1) Interaction via Transiently Induced Protein States and Dimerization of PD-L1. J Med Chem. 2017 Jul 13;60(13):5857-5867. (IF2017 = 6,253, IF2019 = 6,205, l. cyt. = 61)

H9. Twarda-Clapa A, Krzanik S, Kubica K, Guzik K, Labuzek B, Neochoritis CG, Khoury K, Kowalska K, Czub M, Dubin G, Dömling A, Skalniak L*, Holak TA*. 1,4,5-Trisubstituted Imidazole-Based p53-MDM2/MDMX Antagonists with Aliphatic Linkers for Conjugation with Biological Carriers. J Med Chem. 2017 May 25;60(10):4234-4244. (IF2017 = 6,253, IF2019 = 6,205, l. cyt. = 10)

H10. Magiera K, Tomala M, Kubica K, De Cesare V, Trost M, Zieba B.J, Kachamakova-Trojanowska N, Les M, Dubin G, Holak TA, Skalniak L*. Lithocholic Acid Hydroxyamide Destabilizes Cyclin D1 and Induces G0/G1 Arrest by Inhibiting Deubiquitinase USP2a. Cell Chem Biol. (dawna nazwa: Chemistry & Biology) 2017 Apr 20;24(4):458-470.e18. (IF2017 = 5,592, IF2019 = 7,739, l. cyt. = 13)

Prace wchodzące w skład powyższego cyklu dotyczą nowych związków o potencjalnym charakterze przeciwnowotworowym. Cechą wspólną wszystkich publikacji jest tematyka dotycząca syntezy oraz molekularnej i biologicznej charakterystyki związków chemicznych, które mają zdolność swoistego blokowania oddziaływanie między białkami istotnymi z punktu widzenia terapii nowotworów. Publikacje H1, H2, H3, H4, H9 dotyczą charakterystyki związków chemicznych, których celem molekularnym jest białko MDM2 będące negatywnym regulatorem białka p53 (nazwa oficjalna TP53) pełniącego biologiczną funkcję supresora rozwoju nowotworów. Blokowanie oddziaływania pomiędzy białkiem p53 i białkiem MDM2 może mieć znaczenie terapeutyczne ponieważ prowadzi ono do aktywacji p53 i następującej w jej wyniku blokady podziałów komórkowych lub indukcji apoptozy. MDM2 jest bowiem negatywnym regulatorem białka p53 i często ulega hiperaktywacji w nowotworach prowadząc do wyłączenie przeciwnowotworowej aktywności p53. Swoiste inhibitory oddziaływania p53 i MDM2 znane są od roku 2004, kiedy opublikowano działanie nutliny-3a - syntetycznego związku opracowanego przez firmę Roche. Literatura dotycząca działania antagonistów MDM2 jest bardzo obszerna i dlatego habilitant postanowił podsumować najważniejsze osiągnięcia nauki w tej dziedzinie przygotowując ze

wydajniejszego niszczenia komórek nowotworowych przez komórki efektorowe układu immunologicznego.

Ze wspomnianych publikacji - H6, H7 i H8 habilitant jest najbardziej usatysfakcjonowany i nie bez przyczyny ponieważ, w przeciwieństwie do inhibitorów oddziaływania p53-MDM2, inhibitory immunologicznego punktu kontrolnego znalazły już swoje zastosowanie w klinice i odgrywają bardzo istotną rolę w leczeniu wielu form złośliwych guzów litych w tym raka płuca i raka piersi. Jednak zastosowanie kliniczne znalazły dotychczas jedynie przeciwciała monoklonalne blokujące odziaływanie PD-L1/PD-1, np. atezolizumab. Przeciwciała lub ich fragmenty są bardzo drogimi lekami co sprawia, że istnieje potrzeba opracowania chemicznych inhibitorów, które byłyby tańsze a równie skuteczne w blokowaniu wiązania wspomnianego liganda i receptora. Poszukiwanie takich inhibitorów było celem trzech publikacji będących fragmentem osiągnięcia naukowego. Istnieją dwie grupy związków chemicznych zdolnych do blokowania wiązania PD-L1/PD-1: związki o rdzeniu bifenylowym oraz peptydy makrocykliczne. Publikacja H6 dotyczy badania potencjału terapeutycznego tej drugiej grupy związków. W tej pracy habilitant jest drugim autorem a praca powstała we współpracy międzynarodowej z Uniwersytetem w Groningen w Holandii. Wyniki badań właściwości związków o rdzeniu bifenylowym opublikowano w pracach H7 (habilitant jest jednym z dwóch pierwszych autorów) oraz H8 w której habilitant nie pełni wiodącej roli. Tak więc można przypuszczać, że w rozwoju zainteresowań badawczych habilitanta badania dotyczące blokowania oddziaływania p53/MDM2 będą ustępować tematyce dotyczącej blokowania immunologicznych punktów kontrolnych. Zresztą dr Skalniak jest współautorem dwóch innych publikacji dotyczących punktu kontrolnego PD-L1/PD-1, które nie weszły do cyklu stanowiącego osiągnięcie naukowe. Kolejne publikacje dotyczące tej tematyki są w przygotowaniu. Obecnie jest to niewątpliwie bardziej interesujący obszar badawczy biorąc pod uwagę perspektywę klinicznego zastosowania uzyskanych wyników. Ta tematyka wpisuje się bardzo dobrze w dziedzinę badań, w której uwzględnia się nie tylko działanie czynników terapeutycznych na komórki nowotworowe, ale dodatkowo bierze się pod uwagę skomplikowaną sieć powiązań między komórkami nowotworowymi a ich mikrośrodowiskiem, w którym występują co najmniej dziesiątki innych typów komórek należących do układu odpornościowego, ale również takich, które tworzą sieć nowotworowych naczyń krwionośnych oraz zrąb tkanki guza, w skład której wchodzą liczne białka macierzy pozakomórkowej. Nie należy jednak zapominać, że białko p53 prawdopodobnie również pełni istotną, dopiero odkrywaną rolę w funkcjonowaniu układu odpornościowego i w relacji komórka nowotworowa - mikrośrodowisko.

przypuszczać, że po uzyskaniu stopnia naukowego doktora habilitowanego zostanie promotorem ich przewodów doktorskich. Warto zaznaczyć, że w 2015 roku dr Skalniak został laureatem programu START przyznawanego przez Fundację na rzecz Nauki Polskiej. Jest to roczne stypendium dla wybitnych młodych uczonych na początku kariery naukowej. Oprócz tego jest laureatem wielu nagród indywidualnych i zespołowych przyznawanych za osiągnięcia naukowe oraz dydaktyczne. Nagrody zostały przyznane przez uczelnie jak i przez inne jednostki.

Warto odnotować również, że dr Skalniak po uzyskaniu stopnia doktora wykonał recenzje kilkunastu manuskryptów przesłanych do redakcji czasopism naukowych o średnim i wysokim współczynniku wpływu. Habilitant przejawia dużą aktywność dydaktyczną i ta część jego osiągnięć również w pełni odpowiada warunkom stawianym naukowcom ubiegającym się o stopień naukowy doktora habilitowanego.

Wniosek końcowy

Oceniając całokształt dorobku dra Łukasza Skalniaka, interesujące i oryginalne osiągnięcie naukowe, istotny wkład w kształcenie studentów i doktorantów oraz zdolność pozyskiwania funduszów na badania, stwierdzam, że jest on dojrzałym i twórczym naukowcem. Prowadzone przez niego badania posiadają istotne walory poznawcze, a potencjalnie również aplikacyjne. Jest on badaczem dobrze przygotowanym do prowadzenia samodzielnej działalności naukowej i spełnia kryteria stawiane kandydatom na stopień doktora habilitowanego. W związku z powyższym, popieram wniosek o nadanie dr Łukaszowi Skalniakowi stopnia naukowego doktora habilitowanego.

Marek Rusin

Prof. dr hab. Marek Rusin