



Warszawa, 15.03 2019 r

Prof. dr hab. Aleksandra Misicka-Kęsik
Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego
ul. Pasteura 1, 02-093 Warszawa
mail: misicka@chem.uw.edu.pl

Opinia o osiągnięciu naukowym zatytułowanym:

„Peptydowe inhibitory proteaz – projektowanie, chemiczna synteza, ocena aktywności oraz ich wykorzystanie do badania mechanizmu proteolizy”

oraz istotnej aktywności naukowej i całokształcie dorobku naukowego

dr. Dawida Dębowskiego w związku z toczącym się postępowaniem habilitacyjnym

1. Informacje podstawowe

Dr Dawid Dębowski uzyskał stopień doktora nauk chemicznych na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego w 2010 r. na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „*Peptomeryczne ligandy: ocena specyficzności w układzie inhibitor – enzym oraz antygen – przeciwciało*”. Promotorami rozprawy doktorskiej byli: prof. dr hab. Krzysztof Rolka (Wydział Chemii, Uniwersytet Gdański) i dr hab. Marian Kruszyński (Centocor Research&Development Inc., Radnor, USA).

Dr Dębowski jest od 2009 roku zatrudniony na Wydziale Chemii UG, początkowo na etacie asystenta, a po uzyskaniu stopnia doktora w roku 2010 na etacie adiunkta.

2. Ocena dorobku naukowego

Zainteresowania dr. Dawida Dębowskiego są związane z tematyką dotyczącą syntezy i badań peptydowych inhibitorów proteaz: inhibitora trypsyny wydzielonego z nasion słonecznika (*ang. sunflower trypsin inhibitor, SFTI-1*) oraz inhibitorów obecnych w wydzielinie skórnej żab. Tematyka ta została zainicjowana na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego przez prof. dr hab. Krzysztofa Rolkę, a dr Dębowski jest jednym z badaczy rozwijających te badania.

Dr Dawid Dębowski jest współautorem 26 publikacji (z bazy WoS), z czego 22 prace ukazały się po uzyskaniu stopnia doktora. Łączny impakt faktor (IF) prac wykonanych przez habilitanta wynosi 70,3, a impakt faktor prac wykonanych po doktoracie wynosi 45,9. Sumaryczna liczba cytowań jego prac wynosi 122 (75 z wyłączeniem autocytowań), a prace wykonane po doktoracie były cytowane 43 razy (z wyłączeniem autocytowań). Indeks Hirscha dr Dębowskiego wynosi 6.

Wszystkie prace zostały opublikowane w anglojęzycznych międzynarodowych specjalistycznych czasopismach naukowych. Wśród czasopism znalazły się: *Bioorg Med Chem, Mol Divers, J Pept Sci, Protein Pept Lett, Anal Biochem, Bioconjug Chem, Peptides, Curr Pharm Des, FEBS J, PLoS ONE, Anal Calorim, Biopolymers, ChemBioChem, Proteins i Future Med Chem* (zakres IF tych czasopism wynosi 4,5-1,9).

Dr Dębowski jest ponadto współautorem 33 posterów konferencyjnych i 3 wystąpień ustnych, a wyniki jego badań były prezentowane na wielu krajowych i zagranicznych konferencjach naukowych (European Peptide Symposia, Polish Peptide Symposia, Congress of the Polish Biochemical Society).

Dr Dębowski jest również współtwórcą patentu polskiego (tytuł: *Nowy związek, sposób jego otrzymywania, roztwór farmaceutyczny zawierający nowy związek, sposób określania obecności choroby nowotworowej, zestaw do wykrywania nowotworów oraz zastosowanie hydrolizy nowego związku do wykrywania nowotworów*).

Aktywność naukowa dr. Dębowskiego została zauważona przez redaktorów czasopism naukowych, którzy prosili go o recenzje otrzymanych artykułów, m. in. z: *Peptides*, *PLoS ONE*, *Curr Top Med Chem*, *ChemMedChem*, *ChemBioChe*, *J Enzyme Inhib Med Chem*, *Process Biochemistry*, *Eur J Med Chem*, *Biotechnology Journal* i *J Med Chem*.

Dr Dębowski za swoje badania był nagradzany przez Rektora UG (2011, 2014), otrzymał również Nagrodę im. Prof. Gotfryda Kupryszewskiego przyznawaną za wybitne osiągnięcia naukowe młodych pracowników Wydziału Chemii UG.

Początkowo dr Dębowski był wykonawcą grantu swojego promotora (prof. Krzysztof Rolka), potem uzyskiwał finansowanie własnych projektów z macierzystego uniwersytetu (UG), a w latach 2011-15 kierował grantem Sonata otrzymanym z NCN pt. *Poszukiwanie nowych inhibitorów i substratów fluorogenicznych ludzkiego proteasomu*.

Niestety brakuje w karierze naukowej dr Dębowskiego odbycia stażu naukowego po uzyskaniu stopnia doktora, ale niewątpliwie trzymiesięczny staż odbyty jeszcze w trakcie studiów doktoranckich (w 2008 r.) w firmie biotechnologicznej Centocor Research and Development, Inc. (Radnor, PA, USA), należącej do koncernu Johnson&Johnson, w ramach Association for International Practical Training (AIP) program, poszerzył jego zainteresowania badawcze o aspekty aplikacyjne.

Z powyższego zestawienia widać wyraźnie, że aktywność naukowa dr. Dawida Dębowskiego jest znacząca. Zarówno ilość publikacji i impakt faktory czasopism, w których dr Dębowski publikuje, udział w grantach (początkowo jako wykonawca, później jako kierownik) świadczą, że dr Dębowski jest badaczem aktywnym na polu badań syntezy i badań peptydowych inhibitorów proteaz.

3. Ocena osiągnięcia naukowego

3.1. *Ocena zgodności z wymogami formalnymi*

Jako podstawę postępowania habilitacyjnego dr Dębowski przedstawił 14 prac (12 oryginalnych i 2 prace przeglądowe), opublikowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym w latach 2012-18. Impakt faktor prac zaliczonych do cyklu habilitacyjnego wynosi około 37,7 i publikacje te były cytowane 27 razy (bez autocytowań). Są to współautorskie prace opublikowane w: *Peptides*, *Curr Pharm Des*, *FEBS J*, *PLoS ONE*, *Anal Calorim*, *Biopolymers* (5 prac), *ChemBioChem* (2), *Proteins i Future Med Chem*. W dziewięciu z tych publikacji dr Dawid Dębowski był autorem korespondującym, a jedną pracę przeglądową opublikował tylko pod swoim nazwiskiem. Oświadczenia habilitanta rzetelnie przedstawiające jego wkład w poszczególne publikacje i oświadczenia poszczególnych współautorów opisujące charakter ich udziału nie pozostawiają wątpliwości dotyczących rzeczywistego wkładu dr. Dębowskiego w oceniane publikacje. Z opisów tych wynika jednoznacznie, że dr Dębowski odgrywał dużą rolę na etapie planowania badań, jak również na etapie ich wykonywania, opracowywania wyników, pisania publikacji i większości z tych prac prowadzenia korespondencji z redaktorami czasopism.

Przedstawione prace świadczą o bardzo dobrym przygotowaniu dr. Dębowskiego do roli samodzielnego pracownika naukowego, podejmującego ważne z punktu widzenia poznawczego, jak i potencjalnych zastosowań medycznych tematy badawcze.

3.2 Zakres i wartość merytoryczna

Tematyka wszystkich publikacji dr. Dębowskiego wchodzących w cykl prac „osiągnięcia naukowego” jest związana z badaniami peptydowych inhibitorów proteaz serynowych lub treoninowych. Celem badań jest poszukiwanie aktywnych i selektywnych inhibitorów ważnych enzymów proteolitycznych.

We wszystkich pracach poza częścią typowo chemiczną (planowanie, synteza i analiza analogów inhibitorów) habilitant przeprowadzał pomiary ich aktywności inhibitorowej wobec wybranych proteinaz serynowych, a także poddawał analizie wyniki farmakologiczne *in vitro*, otrzymane we współpracy z innymi grupami badawczymi.

Otrzymane przez dr. Dębowskiego inhibitory były badane pod względem aktywności inhibitorowej wobec wielu proteaz serynowych (bydłęcej β -trypsyny i α -chymotrypsyny, ludzkiej β -trypsyny, matryptazy-1, matryptazy-2, plazminy, trombiny i elastazy leukocytarnej) oraz proteaz treoninowych (drożdżowego proteasomu 20S, ludzkiego konstytutywnego proteasomu 20S i immunoproteasomu 20S). Niektóre otrzymane związki zostały przebadane również pod kątem ich właściwości przeciwdrobnoustrojowych wobec bakterii. Natomiast wybrane analogi SFTI-1 zostały wykorzystane do poznania procesu nazwanego *splicingiem peptydowym* katalizowanym przez proteiny serynowe.

Do najważniejszych osiągnięć naukowych dr. Dębowskiego w przedstawianym osiągnięciu należy zaliczyć uzyskanie dwóch wysoce selektywnych inhibitorów matryptazy-2, hamujących ten enzym w warunkach *in vitro* 176- i 228-razy mocniej niż homologiczną matryptazę-1. Sukcesem było też uzyskanie dwóch najsilniejszych inhibitorów (nM) matryptazy-2 spośród dotychczas opisanych w literaturze.

Badania w zakresie poszukiwań niekowalencyjnych ludzkiego proteasomu 20S zaprojektowanych w oparciu o strukturę inhibitora SFTI-1 również zakończyły się powodzeniem. Badania dr. Dębowskiego potwierdziły duży potencjał SFTI-1 jako związku wyjściowego do projektowania inhibitorów dla różnych klas proteaz, nie tylko serynowych.

Niezwykle atrakcyjnym kierunkiem badań dr. Dębowskiego prowadzonych wspólnie z dr hab. Anną Łęgowską były prace nad *splicingiem peptydowym* katalizowanym przez proteiny serynowe, które wykazały, że głównym mechanizmem obserwowanego *splicingu* jest bezpośrednia transpeptydacja.

Aby omówione wyżej badania były możliwe dr. Dębowski musiał współpracować z wieloma grupami badawczymi z kraju i zagranicy, w szczególności w ramach badań toksyczności otrzymanych inhibitorów na wybrane komórki (prawidłowe i nowotworowe), wnikania inhibitorów do komórek, badań przeciwdrobnoustrojowych, badań rentgenostrukturalnych i badań wykorzystujących nowoczesne techniki spektrometrii mas do analizy produktów badanego *splicingu*, itp. Wśród współpracujących z dr Dębowskim naukowców należy wymienić: dr hab. Timo Burstera, obecnie z Uniwersytetu Nazarabajewa w Astanie, prof. Piotra Trzonkowskiego, dr hab. Mirosławę Cichorek, dr hab. Iwonę Inkielewicz-Stępnik i dr hab. med. Sławomira Wójcika z Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, dr hab. Grzegorza Dubina z Uniwersytetu Jagiellońskiego, prof. Michaela Grolla z Uniwersytetu Technicznego w Monachium, prof. Michaela Gütschowa z Uniwersytetu Fryderyka Wilhelma w Bonn, dr hab. Irenę Maliszewską z Politechniki Wrocławskiej i prof. Zbigniewa Szewczuka z Uniwersytetu Wrocławskiego.

Podsumowując, omówione powyżej prace dr. Dawida Dębowskiego przedstawione jako osiągnięcie naukowe w celu uzyskania stopnia doktora habilitowanego wniosły oryginalny i ważny wkład w rozwój badań w zakresie poszukiwań peptydowych inhibitorów enzymów proteolitycznych, wykazały jego umiejętność współpracy z wieloma grupami badawczymi, a wyniki tych prac mogą mieć, co ważne, również znaczenie aplikacyjne.

Charakterystyka dorobku dydaktycznego

Dr Dębowski jest pracownikiem dydaktycznym na Wydziale Chemii UG, co oczywiście jest związane z prowadzeniem licznych zajęć dydaktycznych, zarówno wykładów, jak i ćwiczeń audytoryjnych lub laboratoryjnych. Prowadził (lub prowadzi) ćwiczenia laboratoryjne i audytoryjne z Biochemii, Analizy chemicznej związków biologicznie czynnych, Biopolimerów, a od 2 lat prowadzi wykład i ćwiczenia laboratoryjne z Podstaw enzymologii. Zajęcia prowadzi zarówno dla studentów Wydziału Chemii (kierunek Chemia, Biznes chemiczny, Ochrona środowiska) jak i dla studentów Wydziału Matematyki, Fizyki i Informatyki UG (kierunek Bioinformatyka).

Dr Dębowski był opiekunem 3 prac dyplomowych i 13 prac magisterskich zrealizowanych na Wydziale Chemii UG. Pełnił też już rolę promotora pomocniczego w pracy doktorskiej dr Agaty Gitlin-Domagalskiej pt. „*Designing and chemical syntheses of selective matriptase-2 inhibitors based on trypsin inhibitor SFTI-1 isolated from sunflower seeds*”, obronionej w 2016 r. Obecnie jest promotorem pomocniczym w przewodzie doktorskim mgr Marty Lubos (tytuł planowanej rozprawy „*Projektowanie, chemiczna synteza oraz badania kinetyczne peptydowych niekowalencyjnych i kowalencyjnych inhibitorów proteasomu*”), a obrona tej pracy jest planowana w bieżącym roku.

W ramach działalności popularyzatorskiej dr Dębowski udziela się w organizacji Dni Otwartych Wydziału Chemii UG oraz corocznych Targów Akademia organizowanych przez Uniwersytet Gdański.

Wniosek końcowy

Dorobek naukowy dr. Dawida Dębowskiego: ilość publikacji, jakość czasopism, w których dr Dębowski publikuje, umiejętność zdobywania grantów, rozliczne współprace naukowe stanowią poważny i oryginalny wkład do badań nad inhibitorami proteaz i świadczą o bardzo dobrym przygotowaniu habilitanta do prowadzenia samodzielnej pracy naukowej.

Na podstawie analizy cyklu prac przedstawionego jako osiągnięcie naukowe w postępowaniu habilitacyjnym i analizy jego całego dorobku naukowego stwierdzam, że dr Dawid Dębowski spełnia wszystkie warunki określone w Ustawie o Stopniach i Tytule Naukowym i wnioskuję o nadanie mu stopnia doktora habilitowanego zgodnie z trybem przewidzianym w art. 18a ustawy z dnia 14 marca 2003 r. i późniejszymi zmianami (Dziennik Ustaw z 2017 r, poz. 1789) o zmianie ustawy „*Prawo o szkolnictwie wyższym, ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki oraz o zmianie innych ustaw*”.

D. Bielecki