

Gdańsk, dnia 11.03.2019 r

prof. dr hab. Józef Adam Liwo  
Wydział Chemii Uniwersytetu Gdańskiego  
ul. Wita Stwosza 63  
80-308 Gdańsk

### **Ocena osiągnięć naukowo-badawczych oraz dorobku dra Dawida Dębowskiego, w związku z toczącym się postępowaniem habilitacyjnym**

Pan dr Dawid Dębowski ukończył studia magisterskie na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego (kierunek: ochrona środowiska) i uzyskał tytuł zawodowy magistra ochrony środowiska w roku 2005. Pracę doktorską pt. „Peptomeryczne ligandy: ocena specyficzności w układzie inhibitor – enzym oraz antygen – przeciwciało” wykonał również na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego, pod kierunkiem prof. dr hab. Krzysztof Rolki oraz dr hab. Marian Kruszyńskiego z Centocor Research & Development Inc., Radnor, USA. Stopień doktora nauk chemicznych uzyskał w roku 2010. Od października 2009 roku jest zatrudniony na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego, od maja 2010 roku na stanowisku adiunkta.

Pan dr Dawid Dębowski opublikował łącznie 26 prac w czasopismach z listy JCR, z których 22 ukazały się po uzyskaniu przezeń stopnia doktora. Na osiągnięcie naukowe, będące podstawą do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego, składa się 14 publikacji. Ponadto opublikował 13 prac w pamiętnikach zjazdowych (9 po doktoracie) i uzyskał 1 patent krajowy (po doktoracie). Przedstawił 3 wystąpienia ustne oraz 33 posterowe na krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych. Na dzień składania wniosku, jego prace były cytowane 75 razy bez autocytowań a ich sumaryczny współczynnik wpływu (IF) wynosił 70,378. Indeks Hirscha Habilitanta wynosił, w dniu składania wniosku, 6. Pod względem danych scjentometrycznych uważam dorobek pana dr Dawida Dębowskiego za w pełni wystarczający do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego.

Osiągnięcie naukowe p. dra Dawida Dębowskiego, będące podstawą wniosku o wszczęcie postępowania habilitacyjnego i zatytułowane **„Peptydowe inhibitory proteaz – projektowanie, chemiczna synteza, ocena aktywności oraz ich wykorzystanie do badania mechanizmu proteolizy”** powstało latach 2012-2018 jako cykl 14 prac opublikowanych przez Kandydata w dobrych i bardzo dobrych czasopismach naukowych z listy JCR

(Biopolymers, ChemBioChem, Curr. Pharm. Des., FEBS J., J. Therm. Anal. Calorim., Peptides, PLoS One, Proteins). Z tych prac 12 stanowią prace oryginalne a dwie (w tym jedna jednoautorska) artykuły przeglądowe. Sumaryczny współczynnik wpływu tych prac wynosi 37,101 a łączna liczba cytowań bez autocytowań 27. Habilitant jest pierwszym (i jednocześnie korespondującym) autorem 5 publikacji stanowiących wspomniane osiągnięcie naukowe. Łącznie jest autorem korespondującym 9 publikacji cyklu. Jego wkład do publikacji cyklu wynosi od 20 do 100% (100% w przypadku jednoautorskiego artykułu przeglądowego), średnio 44,3%. Dołączone do dokumentacji wniosku oświadczenia współautorów (wszystkich prac z wyjątkiem jednoautorskiej pracy H.2) współbrzmia z deklarowanymi wkładami Habilitanta. Bez żadnych wątpliwości pan dr Dawid Dębowski był liderem badań opisanych w jego cyklu habilitacyjnym. Stworzył ich koncepcję, skutecznie kierował badaniami oraz wykonał samodzielnie dużą część prac eksperymentalnych. Można zatem stwierdzić, że wiodący wkład Kandydata do prac będących składających się na osiągnięcie naukowe oraz jego samodzielność jako naukowca w pełni kwalifikują go do otrzymania stopnia doktora habilitowanego.

Opublikowanie wszystkich 14 prac składających się na cykl habilitacyjny w międzynarodowych periodykach naukowych, gdzie każdy artykuł jest poddawany ostrej recenzji merytorycznej przez wysokiej klasy specjalistów oznacza, że wszystkie uzyskały pozytywną opinię. Dlatego podana poniżej krótka charakterystyka tych badań ma na celu uzasadnienie mojej opinii o tym, czy dorobek naukowy Kandydata jest wystarczający do uzyskania stopnia doktora habilitowanego nauk chemicznych.

Tematyka osiągnięcia naukowego p. dr Dawida Dębowskiego dotyczy peptydowych inhibitorów proteaz serynowych i treoninowych, które są regulatorami działania tych proteaz w żywych organizmach. Z tego powodu badania nad inhibitorami tych proteinaz mają duże znaczenie w chemii medycznej. Kandydat badał inhibitory oraz ich analogi pochodzenia roślinnego (oparte na cyklicznym inhibitorze SFTI-1 z nasion słonecznika) oraz zwierzęcego (wyzolowane ze skóry żab). Badania opisane w pracach składających się na cykl habilitacyjny można podzielić na 5 następujących działów:

- 1. Badania nad otrzymywaniem nowych niekowalencyjnych inhibitorów serynowej peptydazy transmembranowej, matryptazy-2, opartych na naturalnym inhibitorze proteinaz serynowych SFTI-1 (prace H.8 i H.12).** Ta część cyklu dotyczy zaprojektowania, syntezy i badań aktywności inhibicyjnej łącznie 40 peptydowych analogów naturalnego inhibitora. Dwa z tych peptydów okazały się najsilniejszymi ze znanych w literaturze inhibitorów matryptazy-2 a ich otrzymanie było jednym z największych osiągnięć naukowych Kandydata. O znaczeniu badań świadczy również wysoki rezonans pracy H.8 w środowisku naukowym; pomimo, że została ona opublikowana stosunkowo niedawno (w roku 2015), była już cytowana 12 razy bez autocytowań.
- 2. Badania mające na celu otrzymanie nowych inhibitorów proteosomu (prace H.4 i H.10 i H.13).** Kandydat wraz ze swoim zespołem zaprojektował i zsyntetyzował 40 niekowalencyjnych peptydowych inhibitorów proteosomu (prace H.4 i H.10) oraz 40

kowalencyjnych inhibitorów będących aldehydami tetrapeptydowymi (praca H.13). Wszystkie zsyntetyzowane i przebadane inhibitory zostały wyprowadzone z naturalnego inhibitora SFTI-1. Z pierwszej grupy peptydów kilkanaście okazało się bardzo silnymi inhibitorami proteasomu 20S, wzbogacając istotnie krótką listę jego inhibitorów. Ich otrzymanie stanowi istotne osiągnięcie naukowe Kandydata. Ponadto przebadano właściwości cytotoksyczne otrzymanych inhibitorów względem różnego rodzaju komórek nowotworowych oraz wykorzystano je do oznaczenia proteasomu w komórkach. Trzy inhibitory z drugiej grupy okazały się selektywne dla podjednostki  $\beta 5c$  proteasomu.

3. **Badania nad splicingiem peptydowym (prace H.3, H.6, H.7 i H.11).** W tej części cyklu Kandydat wraz ze swoim zespołem zsyntetyzował 25 analogów peptydowych naturalnego cyklicznego inhibitora proteaz serynowych, SFTI-1 a następnie przebadał ich splicing w proteasomie. Najważniejszym osiągnięciem naukowym Kandydata w tej części badań było eksperymentalne potwierdzenie mechanizmu splicingu polegającego na bezpośredniej transpeptydacji. Kandydat wykazał również, że niektóre z zsyntetyzowanych peptydów uwalniają w wyniku splicingu tripeptydy inhibitujące działanie proteaz komórek nowotworowych.
4. **Badania nad inhibitorami pochodzenia zwierzęcego (prace H.1 i H.9).** Ta część cyklu dotyczy syntezy oraz badań strukturalnych i biologicznych szeregu 17 inhibitorów proteaz serynowych, zawierającego peptydy OGTI oraz HV-BBI, wyizolowane ze skóry żab, oraz ich analogi. Stwierdzono, że 3 ze zsyntetyzowanych peptydów mają również właściwości przeciwbakteryjne. Wyznaczono też strukturę krystaliczną peptydu HV-BBI w kompleksie z trypsyną wołową.
5. **Badania nad termodynamiką kompleksów enzym-inhibitor (praca H.5).** Ta część cyklu dotyczy badań tworzenia kompleksu  $\beta$ -trypsyny wołowej z natywnym inhibitorem SFTI-1 oraz jego dwoma analogami. Badania zostały wykonane metodą izotermicznego miareczkowania kalorymetrycznego. Określono stechiometrię tych kompleksów i wyznaczono ich stałe tworzenia a także parametry termodynamiczne.

W pierwszym artykule przeglądowym (jednoautorskiej pracy H.2) wchodzącym w skład osiągnięcia naukowego Habilitant opisał naturalne inhibitory proteinaz, głównie serynowych. Drugi artykuł przeglądowy (praca H.14) jest poświęcony matryptazie-2, w szczególności jej roli w homeostazie jonów żelaza i powstawaniu nowotworów oraz regulacji jej aktywności przy pomocy syntetycznych inhibitorów. Oba artykuły są solidnym kompedium dotychczasowej wiedzy na temat biochemii proteinaz serynowych i treoninowych oraz projektowania nowych terapeutyków w oparciu o te targety.

Prawie cała działalność naukowa p. dr Dębowski jest skoncentrowana na problematyce inhibitorów proteinaz. Dlatego tematyka pozostałych prac nie odbiega od streszczonej powyżej tematyki osiągnięcia naukowego. Nieco inne badania Kandydat prowadził w czasie krótkoterminowego stażu naukowego odbytego w ramach studiów doktoranckich w firmie biotechnologicznej Centocor Research & Development Inc. (USA).

Zaprojektował wówczas i wykonał syntezę kilku peptydowych oraz peptomerycznych analogów fragmentu lizozymu z białka jajka kurzego i połączył je kowalencyjnie z przeciwciałem monoklonalnym N418. Ta część jego działalności naukowej nie zakończyła się publikacją ale nie jest to zaskoczeniem z uwagi na specyfikę pracy w przemyśle. Ten epizod badawczy dowodzi, że możliwości Habilitanta nie są ograniczone do uprawiania jednej tematyki badawczej.

Podsumowując tę część oceny stwierdzam, pod względem jakości i zakresu dorobku naukowego jak również samodzielności w jego uzyskaniu p. dr Dawid Dębowski spełnia warunki stawione kandydatom do stopnia doktora habilitowanego nauk chemicznych.

Pan dr Dawid Dębowski umie pozyskiwać fundusze na badania naukowe. Otrzymał grant Sonata z NCN, którego był kierownikiem w latach 2011-2015, otrzymał również z Uniwersytetu Gdańskiego i kierował 4 grantami dla młodych naukowców.

Jak już wspomniałem, Kandydat odbył w roku 2008 trzymiesięczny staż naukowy w firmie biotechnologicznej Centocor Research and Development, Inc. (Radnor, PA, USA), należącej do koncernu Johnson&Johnson, w ramach Association for International Practical Training (AIPT) program. Współpracował i współpracuje z wieloma naukowcami z kraju i z zagranicy, w tej liczbie z prof. Michaeliem Grollem z Wydziału Chemii Uniwersytetu Technicznego w Monachium, prof. Michaeliem Gütschowem z Uniwersytetu Fryderyka Wilhelma w Bonn, dr hab. Grzegorzem Dubinem z Zakładu Mikrobiologii, Laboratorium Krystalografii Rentgenowskiej, Wydziału Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego i dr hab. Iwoną Inkielewicz-Stępiak z Katedry i Zakładu Chemii Medycznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Jego dbałość o nawiązywanie kontaktów i współpracy z innymi naukowcami przejawia się również w tym, że jest członkiem Polskiego Towarzystwa Chemicznego, Europejskiego Towarzystwa Peptydowego oraz Polskiej Wspólnoty Peptydowej. Jest rozpoznawalny w środowisku naukowym czego dowodem jest powierzenie mu przez redaktorów wielu prestiżowych czasopism naukowych (PLoS One, Curr. Topics Med. Chem., ChemMedChem., ChemBioChem., J. Enzyme. Inhib. Med. Chem., Process Biochemistry, Eur. J. Med. Chem., Biotechnology Journal, J. Med. Chem) recenzowania nadesłanych artykułów.

Za swoją działalność naukową p. dr Dawid Dębowski otrzymał w latach 2011 i 2014 Nagrodę Zespołową Rektora UG odpowiednio I-go i III-go stopnia a w roku 2015 otrzymał z Wydziału Chemii UG Nagrodę im. prof. Gotfryda Kupryszewskiego.

Pan dr Dawid Dębowski posiada spory dorobek dydaktyczny, mentorski i popularyzatorski. Prowadził i prowadzi ćwiczenia laboratoryjne i audytoryjne z biochemii dla studentów II roku Chemii i Biznesu Chemicznego oraz III roku Ochrony Środowiska, ćwiczenia laboratoryjne z analizy chemicznej związków biologicznie czynnych dla studentów II roku Chemii, ćwiczenia laboratoryjne pt. Biopolimery dla studentów II roku Bioinformatyki z Wydziału Matematyki, Fizyki i Informatyki UG wykład i ćwiczenia laboratoryjne z podstaw enzymologii dla studentów III roku Chemii, wszystkie wymienione zajęcia na studiach 1 stopnia. Był opiekunem 3 prac dyplomowych i 13 prac magisterskich na

Wydziale Chemii UG. Był również promotorem pomocniczym w jednym zakończonym obroną i nadaniem stopnia a obecnie jest promotorem pomocniczym w jednym toczącym się przewodzie doktorskim.

Podsumowując stwierdzam, że dorobek p. dra Dawida Dębowskiego, w tym osiągnięcie naukowe stanowiące podstawę wniosku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego, spełnia wymagania określone w znowelizowanej Ustawie o Stopniach Naukowych i Tytule Naukowym z dnia 14 marca 2003 r ze zmianami z dnia 11 marca 2011 roku. Pozostałe aspekty działalności Kandydata jednoznacznie wykazują, że jest on rzetelnym, pracowitym i samodzielnym młodym naukowcem i dydaktykiem oraz umie skutecznie pozyskiwać fundusze na badania a następnie kierować projektami badawczymi. Dlatego z pełnym przekonaniem wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego o dopuszczenie p. dra Dawida Dębowskiego do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

KIEROWNIK  
Pracowni Modelowania Molekularnego

  
prof. dr hab. Józef Adam Liwo