



**Opinia w sprawie nadania
stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych**

Dr. n. biol. Dawidowi Walerychowi

Dawid Walerych urodził się w 1978 roku. W 2002 roku ukończył studia na Wydziale Biologii Uniwersytetu Warszawskiego w ramach Międzywydziałowych Studiów Matematyczno-Przyrodniczych (MiS MaP) i uzyskał stopień magistra biologii na podstawie pracy „Uzyskanie fuzyjnych dimerów ludzkiego białka p53 poprzez konstrukcję i ekspresję multigenów w *Escherichia coli*”. Następnie podjął pracę w Zakładzie Biologii Molekularnej Międzynarodowego Instytutu Biologii Molekularnej i Komórkowej w Warszawie w charakterze doktoranta. W 2008, na podstawie rozprawy pt. „Wspomaganie aktywności ludzkiego białka p53 przez białka opiekuńcze”, uzyskał stopień doktora nauk biologicznych w zakresie biochemii. Od 2008 do 2010 roku kontynuował pracę w Zakładzie Biologii Molekularnej jako badacz („post-doc”), a następnie, w latach 2011-2016, przebywał na stażu naukowym w Jednostce Onkologii Molekularnej Laboratorio Nazionale Consorzio Interuniversitario per Biotecnologie (LNCIB) w Trieście (Włochy). Po zakończeniu pobytu za granicą, w 2016 roku został zatrudniony na stanowisku adiunkta w Zakładzie Chorób Neurozwyrodnieniowych Centralnego Układu Nerwowego w Instytucie Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego Polskiej Akademii Nauk w Warszawie. Od 2018 jest kierownikiem Pracowni Multi-omiki Chorób Człowieka w tej instytucji.

Wykształcenie Kandydata uzupełniają zagraniczne staże naukowe w Niemczech: na Wydziale Chemii Uniwersytetu Technicznego w Monachium (kwiecień 2013) oraz w Laboratorium Proteomiki i Transdukcji Sygnału w Instytucie Biochemii Maxa Plancka w Martinsried (maj 2016 i styczeń 2019).

Działalność naukowa

Według wykazu przygotowanego przez Bibliotekę Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. Mirosława Mossakowskiego Polskiej Akademii Nauk, Dr Dawid Walerych jest autorem 16 oryginalnych prac pełnotekstowych o łącznej punktacji KBN/MNiSW 493. Znakomita większość, bo aż 13 z nich ukazała się w czasopismach z Listy Filadelfijskiej, a ich łączny *Impact Factor* wynosi 83,203 (w podsumowaniu wykazu wartość błędnie przepisana jako 83,223). Z liczby tej należy jednak wyłączyć dwie prace, które wchodzi w skład przedstawionego osiągnięcia naukowego (*Carcinogenesis* 2012 oraz *Nat Cell Biol* 2016), co pozostawia – nadal znaczący – sumaryczny IF=57,508, przy czym w 3 spośród tych publikacji Kandydat jest pierwszym autorem. Habilitant jest ponadto autorem rozdziału w międzynarodowym podręczniku. Liczba cytowań doniesień naukowych z Jego udziałem według *Web Science All Databases* wynosi 645 (620 bez autocytowań), natomiast indeks $h=11$.

Osiągnięcie naukowe

Dr Walerych jako osiągnięcie naukowe przedstawił cykl prac zatytułowany „Onkogenne funkcje, regulacja i terapeutyczne wykorzystanie zmienionego mutacjami białka p53 w chorobach nowotworowych człowieka”. Cykl ten tworzą 4 publikacje – 3 oryginalne (poz. 2-4) oraz 1 poglądowa (poz. 1):

1. Walerych D, Napoli M, Collavin L, Del Sal G. The rebel angel: mutant p53 as the driving oncogene in breast cancer. *Carcinogenesis* 2012; 33: 2007-17.
2. Walerych D, Lisek K, Sommaggio R, Piazza S, Ciani Y, Dalla E, Rajkowska K, Gaweda-Walerych K, Ingallina E, Tonelli C, Morelli MJ, Amato A, Eterno V, Zambelli A, Rosato A, Amati B, Wiśniewski JR, Del Sal G. Proteasome machinery is instrumental in a common gain-of-function program of the p53 missense mutants in cancer. *Nat Cell Biol* 2016; 18: 897-909.
3. Lisek K, Campaner E, Ciani Y, Walerych D, Del Sal G. Mutant p53 tunes the Nrf2-dependent antioxidant response to support survival of cancer cells. *Oncotarget* 2018; 9: 20508-23.
4. Walerych D, Pruszko M, Zyla L, Wezyk M, Gaweda-Walerych K, Zylicz A. Wild-type p53 oligomerizes more efficiently than p53 hot-spot mutants and overcomes mutant p53 gain-of-function via a “dominant-positive” mechanism. *Oncotarget* 2018; 9: 32063-80.

Łączny *Impact Factor* 4 prac składających się na osiągnięcie naukowe wynosi 25,695. Na tę liczbę składają się tylko 2 pierwsze publikacje z cyklu, bowiem czasopismo *Oncotarget*, w którym

opublikowane pozostałe 2 prace, decyzją Clarivate Analytics zostało wstecznie pozbawione IF bez podania przyczyn. Decyzja ta wzbudziła duże poruszenie w międzynarodowym środowisku naukowym.

Kandydat jest pierwszym autorem w 3 spośród tych publikacji, a swój wkład w ich powstanie ocenia odpowiednio na 80, 60, 35 i 75 %.

Cykl prac stanowiących osiągnięcie naukowe jest spójny tematycznie, bowiem wszystkie dotyczą roli genu *P53* (nazywanego popularnie „strażnikiem genomu”) w kancerogenezie. Zagadnienie to było przedmiotem niezliczonych podstawowych, przedklinicznych i klinicznych badań naukowych rozpoczętych jeszcze w latach 70. ubiegłego wieku. Fundamentalna rola tego genu w powstawaniu nowotworów ludzkich nie budzi wątpliwości. Mimo bogatego piśmiennictwa na ten temat, wiele pytań pozostaje jednak bez odpowiedzi. Nadal toczą się na przykład dyskusje na temat pozornie sprzecznego – supresorowego i onkogenego efektu genu, ogólnego wpływu zmutowanego *P53* na genom, proteom i metabolom człowieka, znaczenia poszczególnych rodzajów mutacji czy wzajemnych relacji współwystępujących w komórce jego zmutowanych i niezmutowanych produktów białkowych. Ogromne i niespełnione dotychczas nadzieje budzi możliwość wykorzystania zmutowanego białka *p53* jako celu terapeutycznego. Wybór tematu rozprawy habilitacyjnej, stanowiący kontynuację wcześniejszych zainteresowań naukowych Kandydata i Jego rozprawy doktorskiej, jest zatem trafny i nadal bardzo aktualny.

Pierwsza z prac składających się na cykl (Walerych i wsp.), opublikowana w 2012 roku w czasopiśmie *Carcinogenesis*, stanowi szeroki przegląd dotychczasowej wiedzy na ten temat, porządkuje ją i wskazuje na obszary wymagające dalszych poszukiwań. Doniesienie to wzbudziło duże zainteresowanie w środowisku naukowym i do roku 2019 było cytowane blisko 200 razy. Jest ono dobrą podstawą do dalszych poszukiwań Kandydata, które zaowocowały rozprawą habilitacyjną. Stanowią cykl logicznie zaplanowanej i koordynowanej przez Habilitanta serii badań doświadczalnych dotyczących roli zmutowanych wariantów *P53* w nowotworzeniu, prowadzonych częściowo w ramach międzynarodowej współpracy.

Pierwsza z oryginalnych prac (Walerych i wsp.), została opublikowana w 2016 roku w niezwykle prestiżowym czasopiśmie *Nature Cell Biology*. Dotyczyła ona transkrypcyjnego programu kontrolowanego przez pięć różnych endogennych mutantów *P53* w pięciu liniach komórkowych trójjemnego raka piersi. Ta postać histologiczna jest najbardziej agresywną formą tego nowotworu, a rola białka *p53* wydaje się w niej szczególnie istotna. W badaniu Dr. Walerycha po raz pierwszy wykazano w tym nowotworze związek pomiędzy onkogeną aktywnością proteasomu i mikroRNA,

poprzez zależne od zmutowanego P53 białko KSRP regulujące dojrzewanie szeregu onkosupresorowych mikroRNA. Praca ta, w połączeniu z doniesieniem Garibaldiego i wsp. (*Oncogene* 2016) uzupełniającym cykl publikacji habilitacyjnych, pokazuje odpowiednio pośredni (przez proteasom) i bezpośredni (poprzez wiązanie białka p72/p82) wpływ zmutowanego P53 na ogólną gospodarkę mikroRNA w komórkach nowotworowych. Onkogeny wpływ zmutowanych białek p53 odbywa się zatem poprzez równoległe i uzupełniające się szlaki. Wyniki te były podstawą prób terapeutycznych prowadzonych na liniach komórkowych trójjemnego raka piersi i ortotopowych heteroprzeszczepach komórek raka piersi u myszy. W badaniach tych wykazano, że hamowanie onkogennej aktywności zmutowanych białek p53 i przywrócenie niektórych funkcji jego niezmutowanej postaci pod wpływem preparatu APR-246 w połączeniu z inhibitorem proteasomu, pozwala uzyskać synergistyczny efekt. W kolejnej pracy cyklu (Lisek i wsp., *Oncotarget* 2018) rozszerzono te badania o hamowanie innych aspektów współdziałania między zmutowanymi wariantami P53 a białkiem NRF2. Połączone wyniki obu tych prac wykazują, że hamowanie lub zabijanie komórek nowotworowych zawierających zmutowany gen P53 można osiągnąć stosując przynajmniej trzy nieznane wcześniej sposoby: połączenie inhibitora proteasomu z APR-246, zastosowanie peptydu zawierającego aminokwasy 98-128 oraz skojarzenia APR-246 z auranofinem – lekiem przeciwreumatycznym działającym poprzez indukowanie stresu oksydacyjnego. Badania te mają nie tylko dużą wartość poznawczą, ale także potencjalne znaczenie aplikacyjne. Świadczy o tym przekazanie do wczesnych badań klinicznych w ośrodku zagranicznym protokołu pierwszej z wymienionych metod, najbardziej obiecującej i najlepiej przetestowanej na materiale zwierzęcym.

Ostatnia z prac składających się na cykl habilitacyjny (Walerych i wsp., *Oncotarget* 2018) dotyczy bardzo ciekawego i dotychczas mało znanego problemu wzajemnych relacji niezmutowanych i zmutowanych białek p53 w sytuacji ich równoczesnej obecności w komórce. Wydajność specyficznej oligomeryzacji (dimeryzacji i tetrameryzacji) obu białek w żywych komórkach oceniono tu ilościowo przy użyciu bezpromiennej metody transferu energii – FRET (*forster resonance energy transfer*). W pracy tej wykazano po raz pierwszy na materiale ludzkim, że niezmutowane białko p53 wykazuje bardziej wydajną oligomeryzację w porównaniu z białkami p53 z punktowymi mutacjami. Wskazuje to na tzw. „pozytywną dominację” niezmutowanego białka, czyli inaktywację przez nie onkogennych funkcji zmutowanych wariantów. Obserwacja ta wyjaśnia zjawisko akumulacji zmutowanych białek p53 w komórkach nowotworowych lub eliminację niezmutowanego białka, jako warunku przełamania ochronnego działania niezmutowanego białka. Praca ta wytycza równocześnie drogi poszukiwania

nowych sposobów hamowania punktowych mutacji p53 z jednoczesnym przywróceniem przeciwnowotworowego działania białka p53.

Cykl prac składających się na rozprawę habilitacyjnych, oprócz wysokiej wartości naukowej, cechuje się bardzo wysoką poprawnością metodyczną oraz dużą zdolnością Dr. Walerycha do wyciągania oryginalnych wniosków. W mojej ocenie badania te stanowią dowód doskonałego rozwoju naukowego Habilitanta i Jego wybitnego potencjału intelektualnego.

Działalność dydaktyczna

W latach 2012-2015 Kandydat prowadził cykl wykładów w języku angielskim i włoskim o biologii molekularnej nowotworów dla studentów i doktorantów uniwersytetu w Trieście. Był promotorem pomocniczym w 1 ukończonej pracy magisterskiej oraz w 3 ukończonych i 1 powstającej pracy doktorskiej. Ponadto w latach 2002-2006 prowadził zajęcia laboratoryjne dla stypendystów Krajowego Funduszu na rzecz Dzieci, a w latach 2000-2008 prowadził dyskusje panelowe i zajęcia laboratoryjne podczas kolejnych edycji Festiwalu Nauki w Warszawie. W latach 2005-2007 na potrzeby czasopisma „Świat nauki” tłumaczył artykuły publikowane w „Scientific American”. W 2019 roku przygotował cykl otwartych wykładów na temat biologii nowotworów w warszawskim Instytucie Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN.

Działalność organizacyjna

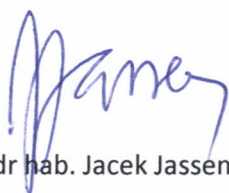
Dr Walerych był kierownikiem (także w z racji pozyskania stypendium) międzynarodowych i krajowych projektów badawczych: Italian Association for Cancer Research, Federation of European Biochemical Societies, Narodowego Centrum Nauki – w programach Miniatura, Opus i Sonata Bis oraz w programie Marie-Curie Komisji Europejskiej. Już od czasu studiów magisterskich Jego osiągnięcia były wyróżniane nagrodami Ministra Edukacji Narodowej, Fundacji na rzecz Nauki Polskiej, Federation of European Biochemical Societies oraz nagrodą J. K. Parnasa, przyznawaną przez Polskie Towarzystwo Biochemiczne.

Istotnym osiągnięciem organizacyjnym Kandydata jest stworzenie koncepcji oraz pozyskanie funduszy na założenie Samodzielnej Pracowni Multi-omiki Chorób Człowieka w Instytucie Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej Polskiej Akademii Nauk, którą kieruje od roku.

Jest członkiem Polskiego Towarzystwa Biochemicznego oraz Marie-Curie Alumni Association.

Podsumowanie

Osiągnięcie naukowe przedstawione przez Dr. Dawida Walerycha, a także Jego dorobek naukowy, dydaktyczny i organizacyjny oceniam bardzo wysoko. Spełniają one z nawiązką kryteria stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego zawarte w ustawie z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki. Tym samym wnoszę do Rady Naukowej Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego Polskiej Akademii Nauk o dalsze procedowanie w celu nadania Kandydatowi stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych, dyscyplinie biologia medyczna oraz o naukowe wyróżnienie rozprawy.



Prof. dr hab. Jacek Jassem

Gdańsk, 18 października 2019 r.