



**nencki institute**  
of experimental biology

POLISH ACADEMY OF SCIENCES  
**NENCKI INSTITUTE OF EXPERIMENTAL BIOLOGY**  
EU Centre of Excellence in Neurobiology, *BRAINS*

Pasteur 3, 02-093 Warsaw, Poland  
Phone: (48-22) 589 22 07; Fax: (48-22) 822 53 42  
E-mail: sekretariat@nencki.edu.pl; <http://www.nencki.edu.pl>

---

**Prof. dr hab. Mariusz R. Więckowski**  
Pracownia Biologii Mitochondriów i Metabolizmu  
Instytut Biologii Doświadczalnej PAN  
im. M. Nenckiego w Warszawie

Warszawa, 18 lutego 2022 r.

Ocena dorobku naukowego i aktywności naukowej  
dr. n. chem. Piotra F. J. Lipińskiego  
w związku z postępowaniem w sprawie nadania Mu stopnia naukowego doktora  
habilitowanego

### **Sylwetka naukowa Habilitanta**

Pan dr. n. chem. Piotr Lipiński uzyskał tytuł zawodowy magistra farmacji na Warszawskim Uniwersytecie Medycznym w 2013 roku na podstawie pracy: „Opracowanie i walidacja schematu przesiewu wirtualnego dla receptora androgenowego”. Trzy lata później, w roku 2016, Instytut Chemii i Techniki Jądrowej w Warszawie nadał mu stopień doktora nauk chemicznych w zakresie chemii na podstawie pracy doktorskiej „Novel aspects of chiral QSPR analysis. W latach 2012-2013 dr. Piotr Lipiński był zatrudniony na stanowisku młodszego specjalisty w Instytucie Chemii Przemysłowej im. Prof. I. Mościckiego w Warszawie. Od 2013 roku jego kariera naukowa związane jest z Instytutem Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN w Warszawie, gdzie był zatrudniony w Zakładzie Neuropeptydów na stanowisku specjalisty (2013-2016), a od 2016 roku, po uzyskaniu stopnia doktora na stanowisku adiunkta, gdzie pracuje do chwili obecnej. W styczniu 2020 roku Habilitant rozpoczął staż podoktorski na Uniwersytecie Wrocławskim w Zespole Struktury i Dynamiki Makroukładów, kierowanym przez dr. hab. Jarosława Panka. Staż odbywał się w ramach projektu NCN: HARMONIA 2016/22/M/ST4/00226. Tematyka badawcza podjęta przez dr. Piotra Lipińskiego podczas stażu dotyczyła modelowania aktywności i struktury enzymów w fazie gazowej. Ze względu na rozwój pandemii COVID-2019, oraz związane z tym ograniczenia rządowe, formuła stażu podoktorskiego uległa zmianie. Habilitant kontynuował swój staż w formie „zdalnego” wykonywania badań *in silico*. Wymiernym rezultatem jego rocznych badań jest udział w przygotowywaniu dwóch manuskryptów.

## Ocena osiągnięć naukowych zgłoszonych jako podstawa w postępowaniu habilitacyjnym

Osiągnięcie naukowe przedstawione przez dr. n. chem. Piotra Jakuba Lipińskiego do oceny jako podstawa ubiegania się o stopień doktora habilitowanego stanowi zestaw jedenastu, spójnych tematycznie, publikacji pod wspólnym tytułem: „Modelowanie molekularne i analiza korelacyjna w poszukiwaniu leków przeciwbólowych oraz przeciwnowotworowych”. Są to anglojęzyczne prace opublikowane w większości w latach 2019 – 2020 (tylko jedna praca pochodzi z 2017 r.) w czasopiśmie znajdujących się w bazie JCR (cztery prace w *Molecules*, oraz po jednej w: *Journal of Molecular Modeling*, *MedChemComm*, *ChemMedChem*, *International Journal of Molecular Sciences*, *The International Journal of Peptide Research and Therapeutics*, *Biosensors and Bioelectronics* oraz *Journal of Peptide Science*). Sumaryczna wartość współczynnika wpływu (Impact Factor) tych prac, zgodnie z rokiem opublikowania, wynosi 38.919, natomiast sumaryczna liczba punktów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego tych prac (wg punktacji z roku 2019) wynosi 1060. Według serwisu Scopus, na dzień 23.04.2021 prace oznaczone jako H1-H11 były cytowane 44 razy, w tym 22 razy bez autocytowań. W związku z tym, że w dużej mierze są to prace opublikowane stosunkowo niedawno, można się spodziewać, że liczba ich cytowań jeszcze wzrośnie. Według serwisu Scopus, na dzień 21.02.2022 prace oznaczone jako H1-H11 były cytowane już 85 razy, w tym 55 razy bez autocytowań.

Wszystkie z zaprezentowanych prac są wieloautorskie, w których udział Habilitanta polegał na:

1. w pracy „Molecular dynamics of fentanyl bound to  $\mu$ -opioid receptor” opublikowanej w *Journal of Molecular Modeling* (2019), rola Habilitanta polegała na sformułowaniu problemów badawczych, wykonaniu dokowania automatycznego, wykonaniu dokowania ręcznego, analizie danych literaturowych dotyczących mutagenyzy receptora MOR, przeprowadzeniu symulacji dynamiki molekularnej, napisaniu skryptów w języku Python do analizy wyników symulacji, przeprowadzeniu analizy symulacji i przygotowaniu części ilustracji, oraz przygotowaniu pierwszej wersji manuskryptu.
2. w pracy „Fentanyl Family at the Mu-Opioid Receptor: Uniform Assessment of Binding and Computational Analysis” opublikowanej w *Molecules* (2019) rola Habilitanta polegała na sformułowaniu problemów badawczych, wyborze związków do zakupu oraz współwyborze związków do syntezy, opisanie zależności SAR, wykonaniu dokowania oraz symulacji dynamiki molekularnej, napisaniu skryptów w języku Python do analizy wyników symulacji, przeprowadzeniu analizy symulacji, w tym analiz statystycznych, przygotowaniu ilustracji, redakcji danych otrzymanych od współautorów, współdziałanie w przygotowaniu pierwszej i ostatecznej wersji manuskryptu oraz korespondencji z redakcją.
3. w pracy „Affinity of fentanyl and its derivatives for the  $\sigma$  1 - receptor” opublikowanej w *MedChemComm* (2019), rola Habilitanta polegała na współsformułowaniu problemów badawczych, wyborze związków do zakupu, opisanie zależności SAR, wykonaniu dokowania oraz symulacji dynamiki molekularnej, analizie wyników symulacji, przeprowadzeniu analizy symulacji, przygotowaniu ilustracji, redakcji danych otrzymanych od współautorów, przygotowaniu pierwszej i ostatecznej wersji manuskryptu oraz korespondencji z redakcją.
4. w pracy “Pharmacological profile and molecular modeling of cyclic opioid analogues incorporating various phenylalanine derivatives” opublikowanej w *ChemMedChem* (2020), rola Habilitanta polegała na wykonaniu dokowania, opisie SAR w kontekście wyników dokowania, przeprowadzeniu analizy korelacyjnej oraz wykonaniu części ilustracji.
5. w pracy “ $\beta$ 2-homo-amino acid scan of  $\mu$ -selective opioid tetrapeptide TAPP” opublikowanej w *Molecules* (2020), rola Habilitanta polegała na wykonaniu dokowania, opisie SAR w świetle wyników

- dokowania, przeprowadzeniu analizy korelacyjnej, wykonaniu części ilustracji i współudziale w napisaniu wszystkich wersji manuskryptu.
6. w pracy “Antinociceptive and cytotoxic activity of opioid peptides with hydrazone and hydrazide moieties at the C-terminus” opublikowanej w *Molecules* (2020), rola Habilitanta polegała na przeprowadzeniu dokowań, opisanu zależności SAR w kontekście dokowania, przeprowadzeniu analizy korelacyjnej, przygotowaniu (wspólnie z innymi autorami korespondencyjnymi) pierwszej wersji manuskryptu i prowadzeniu (wspólnie z innymi autorami korespondencyjnymi) korespondencji z redakcją.
  7. w pracy “*In vivo, in vitro and in silico studies of the hybrid compound AA3266, an opioid agonist/NK1R antagonist with selective cytotoxicity*” opublikowanej w *International Journal of Molecular Sciences* (2020), rola Habilitanta polegała na przeprowadzeniu dokowań, przeprowadzeniu symulacji dynamiki molekularnej, przeprowadzeniu obliczeń typu Fragment Molecular Orbitals (FMO), współuczestnictwie w redakcji wszystkich wersji manuskryptu i prowadzeniu (wspólnie z drugim autorem korespondencyjnym) korespondencji z redakcją.
  8. w pracy “Evaluation of receptor affinity, analgesic activity and cytotoxicity of a hybrid peptide, AWL3020” opublikowanej w *The International Journal of Peptide Research and Therapeutics* (2020), rola Habilitanta polegała na przeprowadzeniu dokowań, współuczestnictwie w redakcji pierwszej i ostatniej wersji manuskryptu, oraz prowadzeniu (wspólnie z drugim autorem korespondencyjnym) korespondencji z redakcją.
  9. w pracy “Enantioselective sensing of (S)-Thalidomide in blood plasma with a chiral naphthalene diimide derivative” opublikowanej w *Biosensors and Bioelectronics* (2020), rola Habilitanta polegała na przeprowadzeniu dokowań, obliczeń kwantowo-chemicznych, przygotowaniu niektórych ilustracji oraz współudziale (wraz z innymi autorami) w przygotowaniu pierwszej i ostatecznej wersji manuskryptu.
  10. w pracy “Radiochemical synthesis and evaluation of novel radioconjugates of neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant dedicated for NK1R-positive tumors” opublikowanej w *Molecules* (2020), rola Habilitanta polegała na wykonaniu dokowania, opisie i interpretacji SAR w kontekście wyników dokowania oraz wykonaniu części ilustracji.
  11. w pracy “Conformational latitude – activity relationship of KPPR tetrapeptide analogues toward their ability to inhibit binding of vascular endothelial growth factor 165 to neuropilin-1” opublikowanej w *Journal of Peptide Science* (2017), rola Habilitanta polegała na przeprowadzeniu analizy korelacyjnej, wykonaniu symulacji dynamiki molekularnej i napisaniu skryptów do analizy symulacji.

Po przeanalizowaniu oświadczeń współautorów uważam, że udział Habilitanta w powstanie tych prac jest znaczący. Chciałbym podkreślić, że z pośród jedenastu prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego, w sześciu Habilitant jest autorem korespondencyjnym, w trzech jest pierwszym autorem, a w dwóch jest drugim autorem z równo cennym udziałem jak pierwszy autor. Przedstawiony dorobek naukowy świadczy o dużej samodzielności w prowadzeniu prac naukowych przez Habilitanta. Wiele z tych prac powstało w wyniku współpracy naukowej pomiędzy różnymi ośrodkami w kraju i za granicą.

Tematyka prac naukowych Habilitanta przedstawionych do oceny jest wyjątkowo spójna i związana z badaniem nowych substancji czynnych w dwóch obszarach terapeutycznych: leczenia bólu i leczenia chorób nowotworowych. Można ją podzielić na dwa obszary tematyczne: substancje przeciwbólowe, gdzie Habilitant badał: a) pochodne fentanylu i b) peptydy opioidowe; oraz substancje przeciwnowotworowe.

Dr. n. chem. Piotr Lipiński w swoim autoreferacie jasno i zwięźle opisuje wyniki uzyskane w poszczególnych pracach, a jego najważniejsze osiągnięcia i ustalenia można podsumować następująco:

#### Substancje przeciwbólowe - fentanyl i jego analogi.

Wyniki przedstawione w serii trzech publikacji opublikowanych w *J. Mol. Model.* 2019, 25, 144; *Molecules* 2019, 24, 740 oraz *Medchemcomm* 2019, 10, 1187–1191 (publikacje **H1-H3**), miały na celu odpowiedzieć na dwa istotne pytania:

- *w jaki sposób fentanyl i jego analogi oddziałują z receptorem  $\mu$ -opiodowym (MOR).*  
Habilitant wskazał na różnice pomiędzy kompleksami jakie tworzy fentanyl i morfina z receptorem  $\mu$ -opiodowym, oraz zasugerował, że mogą one odpowiadać za różnice w działaniu obu analgetyków. Mogą one wynikać z różnych sposobów oddziaływania obu agonistów z receptorem MOR i/lub z różnic w przebiegu zmian konformacyjnych podczas aktywacji receptora w obecności danego agonisty. Habilitant zidentyfikował, między innymi, kilka cech różnicujących kompleksy receptora z badanymi agonistami, czy to po stronie kontaktów międzycząsteczkowych, czy też po stronie konformacji aminokwasów miejsca wiążącego. Habilitant zweryfikował także dane doświadczalne uzyskane w badaniach *in vitro*, gdzie wyznaczono powinowactwo fentanylu i jego zbadanych analogów związków do receptora MOR i skonfrontował je z danymi uzyskanymi z badań przeprowadzonych *in silico* przedstawiających model oddziaływań badanych związków z receptorem MOR.

- Biorąc pod uwagę fakt że wiele substancji czynnych wiąże się z więcej niż jednym docelowym białkiem/receptorem, Habilitant postanowił odpowiedzieć także na pytanie *czy receptor  $\mu$ -opiodowy jest jedynym celem molekularnym dla fentanylu i jego analogów.*

Tego typu badania są niezwykle istotne, bowiem obecność wtórnych miejsc wiążących leki może być odpowiedzialna za obserwowane niekorzystne efekty uboczne, bądź korzystną wielokierunkowość działania tych substancji. W swoich badaniach Habilitant, między innymi, wskazał na potencjalne oddziaływania pochodnych fentanylu z receptorem sigma1 ( $\sigma$ 1R), oraz że pochodne fentanylu mogą być punktem wyjściowym do tworzenia mieszanych ligandów o charakterze agonista receptora  $\mu$ -opiodowymi/antagonista receptora sigma1. W pełni zgadzam się z Habilitantem, że związki takie mogłyby mieć interesujące właściwości analgetyczne. Antagonisty receptora sigma1, działając synergistycznie z opioidami, mogą zapobiegać powstawaniu tolerancji na opioidy i niektórym działaniom niepożądanych.

#### Związki przeciwbólowe – peptydy opiodowe.

Badania Habilitanta przedstawione w serii czterech publikacji (**H4-H8**) dotyczą dwóch grup peptydów opiodowych:

- syntetycznych peptydów opiodowych uzyskanych z wykorzystaniem nienaturalnych aminokwasów, oraz
- związków hybrydowych łączących fragmenty peptydowe lub peptydowe i organiczne.

Wyniki badań dotyczących syntetycznych peptydów opioidowych, uzyskanych z wykorzystaniem nienaturalnych aminokwasów zostały ujęte w dwóch publikacjach (**H4 i H5**), wchodzących w skład osiągnięcia naukowego Habilitanta.

Do badań przedstawionych w pracy opublikowanej w *ChemMedChem* 2020, 15, 1322–1329 (**H4**), w których uczestniczył dr Piotr Lipiński wykorzystano cykliczny peptyd o sekwencji Tyr-c[D-Lys-Phe-Phe-Asp]NH<sub>2</sub>, który został zsyntetyzowany przez zespół prof. Anny Janeckiej (z Uniwersytetu Medycznego w Łodzi), na bazie endomorfiny-2 (Tyr-Pro-Phe-Phe-NH<sub>2</sub>). Wykorzystany do badań przez Habilitanta, wyżej wspomniany cykliczny peptyd, jest agonistą opioidowym, charakteryzujący się wysokim powinowactwem receptorowym, stabilnością enzymatyczną i silnym działaniem przeciwbólowym wykazanym w badaniach przeprowadzonych *in vivo*. Habilitant, wraz z zespołem, przygotował 8 nowych związków będących pochodnymi zmodyfikowanego cyklicznego peptydu, w których fenyloalanina w pozycjach 3 i 4 została wymieniona na β<sup>3</sup>-fenyloalaninę (β<sup>3</sup>-Phe), homo-fenyloalaninę (hPhe), β<sup>3</sup>-homo-fenyloalaninę (β<sup>3</sup>-hPhe) lub fenyloglicynę (PhGly). Związki te zostały przebadane pod kątem powinowactwa do receptorów μ-, δ- i κ-opioidowych, oraz pod kątem ich zdolności do aktywacji tychże receptorów. Otrzymane wyniki pokazały, że zmiany strukturalne takie jak dodanie/odjęcie/przesunięcie jednej jednostki -CH<sub>2</sub>- mogą mieć istotny wpływ na aktywność tych związków.

Z kolei w pracy opublikowanej w *Molecules* 2020, 25, 2461 (**H5**), Habilitant skupił się na tetrapeptydzie opioidowym TAPP (H-Tyr-D-Ala-Phe-Phe-NH<sub>2</sub>), cechującym się wysokim i selektywnym powinowactwem do receptora μ-opioidowego. Habilitant wraz z zespołem zsyntezował 10 nowych analogów tego peptydu (w peptydzie zamieniano poszczególne aminokwasy na ich odpowiednie β<sup>2</sup>-homologi). Następnie otrzymane analogi tetrapeptydu opioidowego TAPP zostały przebadane pod kątem powinowactwa do receptorów μ-opioidowych i delta-opioidowych oraz pod kątem ich odporności na proteolizę w osoczu. Tu także się okazało się, że drobne zmiany strukturalne dokonane w tetrapeptydzie opioidowym TAPP mogą mieć bardzo duży wpływ na powinowactwo do receptora μ-opioidowego. Uzyskane wyniki wykazały że niestety nie da się wyznaczyć ogólnej zależności między modyfikacjami strukturalnymi a zmianami w oddziaływaniach badany peptyd-receptor. Nie wykazano także korelacji między przewidywaną przez program dokujący energią swobodną wiązania, a eksperymentalnie oznaczonym powinowactwem.

Badania dotyczące związków hybrydowych łączących fragmenty peptydowe lub peptydowe i organiczne zostały podsumowane w trzech kolejnych publikacjach Habilitanta wchodzących w skład jego osiągnięcia naukowego opublikowanych w *Molecules* 2020, 25, 3429; *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21; oraz *Int. J. Pept. Res. Ther.* 2020, 26, 2603–2617 (publikacje **H6 – H8**).

W szóstej pracy z cyklu (**H6**), badania dr. n. chem. Piotra Lipińskiego koncentrowały się na związkach hybrydowych, składających się z elementów farmakoforowych właściwych dla peptydów opioidowych, oraz małowcząsteczkowych antagonistów receptora NK1. Jest to niezwykle interesujące podejście, bowiem aktywowanie receptorów opioidowych z jednoczesnym blokowaniem receptorów NK1, pozwala na uzyskanie silnego działania przeciwbólowego przy jednoczesnym ograniczeniu rozwoju tolerancji i powstawania typowych działań niepożądanych typowych dla opioidów. Habilitant badał hybrydy

opiodowo-antytachykininowe, w których sekwencje opiodowe zostały połączone z fragmentem 3,5-bistrifluorometylofenylowym za pomocą ugrupowania N-acylohydrazonu lub N'-acylohydrazynu. Określił on wpływ takich modyfikacji na ich właściwości biologiczne. Badane hybrydy charakteryzowały się zróżnicowanym powinowactwem do receptora  $\mu$ -opiodowego, słabym powinowactwem do receptora delta-opiodowego, oraz brakiem znaczącego powinowactwa do receptora NK1. Przeprowadzone badania *in vivo* wykazały, że związki te miały względnie silne działanie przeciwbólowe. Z kolei doświadczenia z wykorzystaniem linii komórkowej czerniaka wykazały że niektóre z badanych w tej pracy pochodnych miały także działanie cytotoksyczne. Nie potwierdziła się hipoteza robocza Habilitanta, że efekt cytotoksyczności tych związków jest związany z ich oddziaływaniem z receptorem NK1. Przeprowadzone dodatkowo badania wykazały bowiem, że analogi te cechują się bardzo niskim lub brakiem powinowactwa do receptora NK1. W wyniku dalszych badań okazało się, że cytotoksyczność tych związków związana była z ich lipofilnością. Im bardziej lipofilna była badana substancja, tym bardziej była on cytotoksyczna względem komórek czerniaka.

W kolejnej pracy z cyklu (**H7**), wchodzącej w skład osiągnięcia naukowego, Habilitant wraz z zespołem badał właściwości hybrydy opiodowo-antytachykininowej (AA3266) w układach *in vivo*, *in vitro* oraz *in silico*. Strukturalnie, hybryda taka łączy w sobie fragment enkefalinowy (Tyr-D-Ala-Gly-Phe-...) z motywem N-karboksybenzylo-D-tryptofanu charakterystycznym dla małowcząsteczkowych antagonistów receptora NK1. Poczynione obserwacje wskazują, że z punktu widzenia projektowania związków wielocelowych związek AA3266 jest dobrą bazą wyjściową dla poszukiwania nowych leków przeciwbólowych stosowanych przy bólach nowotworowych. AA3266 charakteryzuje się bowiem wysokim powinowactwem do receptorów  $\mu$ - i delta-opiodowych, oraz dość dobrym powinowactwem do receptora NK1. Co ciekawe wykazuje on także selektywną cytotoksyczność wobec szeregu linii nowotworowych.

Inną hybrydą opiodowo-antytachykininową badaną przez dr. n. chem. Piotra Lipińskiego był peptyd AWL3020. Związek ten zbudowany jest z fragmentów analogów deltorfiny (Tyr-D-Ala-Phe-His-Leu-Leu-Asp...) i pochodnych spantydu I (...D-Phe-Phe-D-Phe-Leu-Leu-NH<sub>2</sub>). Wyniki uzyskane z wykorzystaniem peptydu AWL3020 zostały opisane przez Habilitanta w kolejnej publikacji z cyklu (**H8**). Dr. n. chem. Piotr Lipiński wykazał że hybryda AWL3020 wykazuje wysokie powinowactwo do receptora delta opiodowego oraz niskie powinowactwo do receptora  $\mu$ - opiodowego oraz receptora NK1. W porównaniu z badanym w poprzedniej omawianej pracy AA3266, hybryda AWL3020 charakteryzowała się umiarkowaną cytotoksycznością zarówno w przypadku komórek nowotworowych jak i komórek prawidłowych. Jak podkreśla sam Habilitant, aby związek ten miał potencjalne zastosowanie, potrzebne jest zwiększenie powinowactwa do receptorów NK1 i co najważniejsze uzyskanie selektywności cytotoksyczności wyłącznie w stosunku do komórek nowotworowych. Jednakże potencjalne modyfikacje struktury tej hybrydy nie powinny obniżać jej powinowactwa do receptora delta-opiodowego.

Ostatni cykl prac opublikowanych w *Biosens. Bioelectron.* 2020, 167, 112446; *Molecules* 2020, 25, 3756; oraz *J. Pept. Sci.* 2017, 23, 445–454 (publikacje **H9** – **H11**),

wchodzących w skład osiągnięcia naukowego Habilitanta opisuje badania z wykorzystaniem następujących substancji przeciwnowotworowych:

- talidomidu (publikacja **H9**)
- radiofarmaceutyków opartych na strukturze aprepitantu, których celem jest selektywne dostarczanie terapeutycznych lub diagnostycznych radionuklidów do nowotworów charakteryzujących się wysokim poziomem receptorów tachykininowych - NK1 (publikacja **H10**), oraz
- peptydowych związków antyangiogennych, inhibitorów oddziaływania neuropiliny-1 z czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyniowego VEGF (publikacja **H11**).

Zagadnienie przedstawione w pierwszej publikacji z tego cyklu (**H9**), dotyczyło ciekawego zastosowania chiralnych naftaleno- oraz perylenodiimidów do konstrukcji sensorów voltamperometrycznych substancji chiralnych. Wcześniejsze badania pokazały, że taki sensor na bazie naftalendiimidu umożliwia enancjoselektywne, bezrozdzielne i ilościowe oznaczenie enancjomerów talidomidu w roztworach (np. w próbkach osocza szurzego). Uważam, że zaproponowany przez Habilitanta model oddziaływania talidomidu z chiralnym naftalendiimidem jest z całą pewnością niezwykle ważnym krokiem naprzód dla dalszych badań nad projektowaniem nowych sensorów chiralnych.

Badania opisane w kolejnej publikacji z prezentowanego cyklu (**H10**), prowadzone były w ramach konsorcjum pomiędzy Instytutem Chemii i Techniki Jądrowej w Warszawie i Instytutem Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej Polskiej Akademii Nauk (IMDiK PAN). Dotyczyły one poszukiwania radiofarmaceutyków na bazie aprepitantu (silnego antagonisty receptora NK1), które mogłyby być wykorzystane do terapii radionuklidowej celowanej w receptor NK1. Związki tego typu mogą mieć potencjalne zastosowanie np. do diagnostyki i terapii glejaka wielopostaciowego, który charakteryzuje się wysokim poziomem receptora NK1. Problem z jakim zmierzali się badacze polegał na dobraniu takiej struktury, aby przy zachowaniu właściwości fizykochemicznych związków nie stracił powinowactwa do receptora. Niestety wszystkie zsyntetyzowane w ramach projektu koniugaty aprepitantu z różnymi łącznikami i chelatorami radionuklidów charakteryzowały się znacznie słabszym powinowactwem do receptora NK1. Najbardziej obiecujący do dalszych badań wydaje się być związek (zawierający łącznik propylaminowy), którego siła wiązania do receptora była tylko pięciokrotnie mniejsza w porównaniu z samym aprepitantem. Zgadzam się także z Habilitantem, że zastosowane podejście eksperymentalne jak i modelowanie kompleksów receptora NK1 z koniugatami aprepitantu ułatwi w przyszłości projektowanie ulepszonych radiofarmaceutyków celowanych w komórki nowotworowe charakteryzujące się zwiększonym poziomem receptora NK1.

W ostatniej pracy z tego cyklu (**H11**), Habilitant badał właściwości peptydowych inhibitorów oddziaływania pomiędzy neuropiliną-1 (NRP-1), a czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF-A). Właściwości tych związków (hamowanie angiogenezy) czynią je potencjalnymi kandydatami do zastosowania w terapii przeciwnowotworowej. W ramach współpracy z grupą prof. Aleksandry Misickiej-Kęsik z Uniwersytetu Warszawskiego Habilitant badał analogi tetrapeptydu KPPR, których strukturę można opisać w następujący sposób: H-Lys-łącznik-Arg-OH, gdzie łącznik to dwa  $\alpha$ -aminokwasy z grupy: Pro, Ala, Gly,

lub jeden ω-aminokwas: Ava (kwas 5-aminowalerianowy) lub Ahx (kwas 6-aminokapronowy). Habilitant skupił się na oznaczeniu wpływu tak zwanej „ruchomości” łącznika na aktywność inhibicyjną badanych analogów oraz na ich powinowactwo do neuropiliny-1.

### **Ocena aktywności naukowej i osiągnięć dr. n. chem. Piotra Jakuba Lipińskiego.**

Na całokształt dorobku naukowego Habilitanta składa się 36 publikacji naukowych w tym 10 prac powstałych jeszcze przed doktoratem (jedna spoza listy JRC). Po uzyskaniu stopnia doktora (od roku 2016), dr. n. chem. Piotr Lipiński jest współautorem 27 publikacji oryginalnych w czasopiśmie z listy JRC, w tym 11 prac przedstawionych do oceny jako podstawa ubiegania się o stopień doktora habilitowanego. Dodatkowo, Habilitant jest autorem sześciu rozdziałów w monografiach naukowych (pięciu przed i jednej po uzyskaniem stopnia doktora).

Sumaryczna wartość współczynnika wpływu wszystkich jego prac, zgodnie z rokiem opublikowania wynosi 116.587 (powinno się do tego dodać jeszcze cztery prace opublikowane w 2022 roku w Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, Molecules oraz dwie prace w International Journal of Molecular Sciences o sumarycznym IF = 20,358, opublikowane już po złożeniu dokumentacji). Publikacje dr. n. chem. Piotra Jakuba Lipińskiego zacytowane były (198 – Web Of Science; 205 – Scopus; 243 – Google Scholar), a z wyłączeniem autocytowań (144 – Web Of Science; 149 – Scopus; b.d. – Google Scholar) na dzień 23 kwietnia 2021 r. Wartość indeksu Hirscha wg baz, zgodna z danymi z dnia 23 kwietnia 2021 r. wynosi odpowiednio (9 – Web Of Science; 9 – Scopus; 11 – Google Scholar).

Niezależnie od osiągnięć naukowych przedstawionych w formie publikacji, Pan dr. n. chem. Piotr Lipiński może pochwalić się umiejętnością pozyskiwania środków finansowych na badania. Dr. n. chem. Piotr Lipiński był kierownikiem dwóch projektów badawczych Narodowego Centrum Nauki: 1) (2013-2016) PRELUDIUM 2012/05/N/NZ7/01952 oraz 2) (2017-2021) SONATA 2016/23/D/NZ7/03636. Dodatkowo w latach 2014 – 2021 był wykonawcą w pięciu projektach NCN ( 4 x OPUS, 1 x HARMONIA). Obecnie jest wykonawcą w projekcie OPUS NCN (2020 – 2023), którego kierownikiem jest Prof. Aleksandra Misicka-Kęsik z Uniwersytetu Warszawskiego.

Habilitant może pochwalić się współpracą z podmiotami gospodarczymi. Od 2019 roku, w ramach grantu NCBiR, bierze udział w pracach amerykańsko-polskiej spółki Vasa Therapeutics (Encinitas CA, USA / Wrocław, Polska). Dr. n. chem. Piotr Lipiński jest także współtwórcą patentu krajowego nr 227245 „Nowe związki o właściwościach biobójczych i sposób ich wytwarzania”.

### **Współpraca naukowa:**

Dr. n. chem. Piotr Lipiński może wykazać się aktywną i bogatą współpracą naukową z krajowymi i zagranicznymi ośrodkami naukowymi. Rezultatem tej modelowej współpracy jest szereg artykułów naukowych już opublikowanych, bądź przygotowanych do publikacji. Grupy badawcze z którymi współpracuje Habilitant i rezultaty tej współpracy:



1) Prof. Sándora Benyhe z Institute of Biochemistry, Biological Research Centre, Hungarian Academy of Sciences, Szeged, Hungary. W ramach tej współpracy, w 2019 roku, Habilitant odbył krótką wizytę badawczą (szkoda że habilitant nie podał ile trwała ta wizyta), w czasie której wygłosił seminarium instytutowe. Tematyka badawcza tej współpracy dotyczyła oddziaływań 4-anilidopiperydyn z receptorami sigma 1 ( $\sigma_1$ ). Wyniki badań zostały opublikowane w czasopiśmie *MedChemComm* w 2019 r. i praca ta wchodzi w skład osiągnięcia naukowego habilitanta (publikacja **H3**). Dodatkowo, w wyniku tej współpracy powstała praca (rozdział) „An excursion into secondary pharmacology of fentanyl with potential implications for drug design:  $\sigma_1$  receptor” opublikowana w *Treatments, Mechanisms, and Adverse Reactions of Anesthetics and Analgesics*, która ukazała się w 2022 roku.

2) Prof. Aleksandra Misicka z Pracowni Peptydów, Wydziału Chemii, Uniwersytetu Warszawskiego. W ramach tej wieloletniej współpracy, Habilitant jest wykonawcą w projekcie NCN OPUS 17 „Radioizotopowo znakowane peptydomimetyczne inhibitory kompleksu VEGF/NRP-1 do obrazowania patologicznej angiogenezy związanej z wczesnymi stadiami formowania się nowotworów złośliwych”. Trzeba nadmienić, że dr. n. chem. Piotr Lipiński był współautorem tego projektu badawczego. Tematyka współpracy obejmuje dwa główne nurty badawcze: a) *Modelowanie inhibitorów oddziaływania pomiędzy neuropiliną-1 (NRP-1) a czynnikiem wzrostu śródbłoka naczyniowego (VEGF-A)*; oraz b) *Synteza i zastosowania niekanonicznych aminokwasów*. Jako efekt wspólnych badań powstały dwie prace wchodzące w skład osiągnięcia naukowego Habilitanta - *Journal of Peptide Science* (2017) (H11) oraz *Molecules* (2020), (publikacja **H5**). Dodatkowo, wyniki wspólnych badań Habilitanta i grupy prof. Aleksandry Misickiej zostały opublikowane w kilku innych pracach: a) Fedorczyk et al. *Molecules* 2019, 24; b) Tymecka et al. *Eur. J. Med. Chem.* 2018, 158, 453–462; c) Tymecka et al. *Peptides* 2017, 94; d) Grabowska et al. *Bioorganic Med. Chem.* 2017, 25; oraz e) Grabowska et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2016, 26, 2843–2846.

3) Prof. Joanna Sadlej z Narodowego Instytutu Leków w Warszawie (współpraca w latach 2014 - 2019). Wspólne badania w ramach projektu NCN OPUS 6 przyczyniły się do powstania trzech prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego Habilitanta opublikowanych w: a) *Journal of Molecular Modeling* (2019) (publikacja **H1**); b) *Molecules* (2019) (publikacja **H2**), oraz c) *MedChemComm* (2019) (publikacja **H3**). W ramach tej współpracy powstały także trzy inne publikacje: a) Lipiński et al. *Comput. Theor. Chem.* 2016, 1086, 18–24; b) Jarończyk et al. *Chem. Pap.* 2017, 71, 1429–1443; oraz c) Kurciński et al. *Molecules* 2018, 23, 456.

4) Prof. Jan Dobrowolski z Instytutu Chemii i Techniki Jądrowej w Warszawie. Współpraca ta została zainicjowana już wiele lat temu, kiedy Habilitant wykonywał pracę doktorską pod kierunkiem Prof. Jana Dobrowolskiego. Habilitant był także wykonawcą w dwóch jego projektach NCN: OPUS 5 oraz OPUS 13. W ramach pierwszego projektu powstał szereg publikacji opublikowanych w *Synth. Met.* 2018, 242, 73–82; *RSC Adv.* 2016, 6, 40760–40764; *Synth. Met.* 2018, 242, 73–82, oraz w *Communications in Mathematical and in Computer Chemistry* 76 (2016) 401-418. Współpraca w ramach drugiego projektu przyczyniła się do powstania pracy opublikowanej w *Biosensors and Bioelectronics* (2020), która wchodzi w skład osiągnięcia naukowego Habilitanta (publikacja **H9**), oraz innego manuskryptu opublikowanego w czasopiśmie *Chem. Sci.* 2020 12(3):911-916.

Powyżej przedstawione informacje jasno wskazują na to, że Habilitant ma zdolności nie tylko do nawiązywania współpracy, ale również do jej podtrzymywania, czego wynikiem jest powstanie szeregu publikacji naukowych opublikowanych w czasopismach z list JRC.

Niewiele można wywnioskować z przesłanych do oceny materiałów na temat udziału Habilitanta w konferencjach naukowych. Z dokumentacji wynika, że dr. n. chem. Piotr Lipiński wygłosił trzy komunikaty ustne na krajowych konferencjach naukowych. Dwie z nich to Polish Peptide Symposium, które odbyły się w Jastrzębiej Górze (wrzesień 2017 – a nie jak podano w dokumentacji w 2019) i Wojanowie (wrzesień 2019) oraz na XIX Sesji Użytkowników ICM w 2017 roku w Warszawie. Nigdzie natomiast nie znalazłem informacji czy Habilitant brał czynny udział w międzynarodowych konferencjach naukowych, oraz czy był autorem/współautorem komunikatów naukowych prezentowanych w np. formie posterowej. Podana w dokumentacji informacja dotyczy wyłącznie wyżej wymienionych wystąpień ustnych.

Osiągnięcia naukowe Habilitanta były dwukrotnie nagrodzone w formie Nagrody Naukowej przyznanej przez Dyrektora Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN w 2014 i w 2019 roku, za publikacje naukowe w tych latach. W roku 2013 otrzymał Zespołową Nagrodę I-go stopnia im. Wojciecha Świątosławskiego nadaną przez Radę Naukową Instytutu Chemii Przemysłowej im. I. Mościckiego w Warszawie.

### **Ocena osiągnięć dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.**

Dr. n. chem. Piotr Lipiński w 2017 roku prowadził wykład pt. „Chemia Leków” dla uczestników studium doktoranckiego Instytutu Chemii i Techniki Jądrowej w Warszawie. Habilitant czynnie bierze udział w kształceniu studentów Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. W latach 2018-2021 sprawował opiekę naukową nad 5 pracami magisterskimi (4 x kierunek Analityka Medyczna, 1 x kierunek Farmacja) wykonywanymi w Zakładzie Neuropeptydów Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN. Świadczy to o tym, że Habilitant ma doświadczenie w opiece nad magistrantami. Niestety nie podano czy Habilitant był promotorem/kopromotorem którejs z tych prac magisterskich, czy tylko opiekunem naukowym części eksperymentalnej. Dr. n. chem. Piotr Lipiński nie podał informacji o opiece nad doktorantami w charakterze opiekuna naukowego lub promotora pomocniczego, więc można przyjąć iż obecnie nie ma i wcześniej nie miał takowych pod swoją opieką.

Do osiągnięć dydaktycznych Habilitanta można zaliczyć jego autorstwo rozdziału w podręcznikach. Jest autorem czterech rozdziałów (teoretycznych i praktycznych dotyczących oscylacyjnego dichroizmu kołowego) w podręcznikach spektroskopii oscylacyjnej.

Dr. n. chem. Piotr Lipiński niezwykle aktywnie bierze udział w popularyzacji nauki. W latach 2012-2020 opublikował aż 19 artykułów popularnonaukowych w czasopiśmie *Przemysł Farmaceutyczny*. Dodatkowo, w roku 2019 wygłosił wykład popularyzatorski w ramach XXIII Festiwalu Nauki, zatytułowany: „Wiedzy garść, szczęścia szczypta... i dolarów miliard, czyli o przepisie na odkrycie nowego leku”.

Dr. n. chem. Piotr Lipiński wykonał 20 recenzji manuskryptów z zakresu chemii i farmacji do takich czasopism jak *ChemistrySelect* (Wiley), *Computational And Structural Biotechnology Journal* (Elsevier), *Future Medicinal Chemistry* (Future Science),

*International Journal of Molecular Sciences* oraz *Molecules* (MDPI), *Medicinal Chemistry Research* (Springer), *Physical Chemistry Chemical Physics* (Royal Society of Chemistry), co wskazuje, że jest już rozpoznawany na arenie międzynarodowej, jako potencjalny recenzent prac ze swojej tematyki badawczej.

Z przedstawionych do recenzji dokumentów nie wynika czy habilitant jest członkiem krajowych bądź zagranicznych towarzystw naukowych.

### **Wniosek końcowy**

Po zapoznaniu się z przesłaną mi dokumentacją oraz analizie osiągnięć naukowych wysoko oceniam dorobek naukowy Habilitanta i stwierdzam, że dr. n. chem. Piotr Lipiński spełnia wymogi stawiane kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego (art. 221 ust. 4 i 5 ustawy z dn. 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 r. poz 85. Z późn. zm.)). W związku z tym, przedstawiam Radzie Naukowej Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego, PAN pozytywną opinię w sprawie nadania dr. n. chem. Piotrowi Lipińskiemu stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne, oraz wnioskuję o dopuszczenie dr. n. chem. Piotra Lipińskiego do dalszych etapów zmierzających do nadania stopnia doktora habilitowanego.

Warszawa, 18 lutego 2022 r.



Prof. dr hab. Mariusz R. Więckowski