



**Katedra i Zakład Syntezy i Technologii Chemicznej Środków
Leczniczych z Pracownia Modelowania Komputerowego**

Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej.

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

ul. Chodźki 4A, 20-093 Lublin,

Tel./fax. 0-81-488 70 72



**Chair and Department of Synthesis and Chemical Technology
of Pharmaceutical Substances with Computer Modeling Lab**

Faculty of Pharmacy with Division of Medical Analytics

Medical University of Lublin

4A Chodzki str., 20-093 Lublin, Poland

*Phone/fax *048-81-488 70 72*

RECENZJA

dotycząca osiągnięcia naukowego zatytułowanego
„Modelowanie molekularne i analiza korelacyjna w poszukiwaniu leków
przeciwbólowych i przeciwnowotworowych.”
oraz dorobku naukowo-dydaktycznego i organizacyjnego
w postępowaniu o stopień doktora habilitowanego w dziedzinie nauki medyczne i
nauki o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

dr n. chem. Piotra Jakuba LIPIŃSKIEGO
z Zakładu Neuropeptydów, Instytutu Medycyny Eksperymentalnej i Klinicznej PAN
im. M. Mossakowskiego w Warszawie.

Przedstawione do recenzji osiągnięcie naukowe oparte jest na jedenastu oryginalnych publikacjach, opublikowanych w latach 2017-2020 (jednej w 2017, trzech w 2019 i siedmiu w 2020), o łącznym współczynniku IF równym 38.919 (1060 punktów listy A MNiSW). Dr Lipiński w trzech jest autorem pierwszym oraz korespondencyjnym. W pozostałych jest autorem drugim (w jednym przypadku równorzędnym z pierwszo imiennym), ale tylko w trzech z nich jest autorem korespondencyjnym. Dotyczy to przede wszystkim części przeciwnowotworowej (w całości) oraz drugiej części badań nad peptydami opioidowymi. Może to sugerować, że dr Lipiński nie był twórcą koncepcji badawczej a tylko wykonawcą pewnej części badań. Osiągnięcie naukowe podzielone jest na dwie główne części – leki przeciwbólowe z dalszym podziałem na badania nad pochodnymi fentanylu i peptydy opioidowe, oraz leki przeciwnowotworowe. Opisuje syntezę oraz badania biologiczne różnych pochodnych syntetycznych oraz modelowanie molekularne białkowych celi dla tych związków i oddziaływania ligand-białko. Do analizy wyników w cyklu wykorzystane zostały metody matematyczno-statystyczne.

Specjalistyczne badania przedstawione w publikacjach wykonane były we współpracy z Laboratorium Toksykologii, Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN im. M. Mossakowskiego; Narodowym Instytutem Zdrowia w Warszawie; Wydziałem Matematyki i Nauk Przyrodniczych, Uniwersytetu im. Kardynała Wyszyńskiego w Warszawie; Wydziałem Chemii, Uniwersytetu Warszawskiego oraz Centrum Badań Biologicznych i Chemicznych, Wydziału Chemii, Uniwersytetu Warszawskiego; Wydziałem Nauk, Uniwersytetu w Siedlcach; Zakładem Chemii Biomolekularnej, Wydziału Medycznego, Uniwersytetu Medycznego w Łodzi; Wydziałem Farmaceutycznym, Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego; Wydziałem Chemii, Uniwersytetu Wrocławskiego; Wydziałem Chemii,

Politechniki Śląskiej; Instytutem Chemii i Technologii Nuklearnej w Warszawie; Centrum Polimerów i Materiałów Węglowych PAN w Zabrze; Instytutem i Centrum Onkologii im. M. Curie Skłodowskiej; Instytutem Biochemii, Centrum Badań Biologicznych, Węgierskiej Akademii Nauk, Szeged i Wydziałem Medycznym, Szkoły Doktorskiej Teoretycznej Medycyny, Uniwersytetu w Szeged; Uniwersytetem Paryskim.

W sumie (uwzględniając również osiągnięcie naukowe) dr Lipiński jest autorem 37 (3 do doktoratu, 34 po doktoracie) publikacji w impaktowanych i nieimpaktowanych czasopismach naukowych o zasięgu międzynarodowym i krajowym oraz 19 prac popularyzatorskich. Sumaryczna wartość indeksu IF wynosi 116.227 (2265 punktów MNiSW), w tym 90.500 po doktoracie. Ilość cytowań wymienionych publikacji wynosi z autocytowaniami 189 (Web of Science) lub 207 (Scopus) a indeks Hirsch'a 10 (WoS) i 9 (S).

Cykl prac obejmujących osiągnięcie naukowe jest podzielony na trzy sekcje.

Część pierwsza obejmuje badania pochodnych fentanylu w kierunku aktywności opioidowej oraz na receptor sigma1. Zagadnienie to zostało opisane w trzech publikacjach, w których dr Lipiński jest autorem pierwszym i korespondencyjnym (wspólnie z prof. J. Sadlej). Dr Lipiński we wszystkich pracach odpowiadał za modelowanie oddziaływań wybranych pochodnych z receptorem opioidowym MOR i sigma1 oraz dynamikę i określenie zależności struktura-aktywność. W przypadku pierwszych dwóch publikacji brak jest polemiki z osiągnięciami innych zespołów a przede wszystkim Filizzolli. **Natiomiat niewątpliwym osiągnięciem habilitanta jest pierwszy w literaturze model oddziaływania fentanylu z receptorem sigma1.**

Część druga obejmuje badania oligopeptydów jako ligandów receptora opioidowego MOR. Opisano to w pięciu publikacjach obejmujących wykorzystanie nienaturalnych aminokwasów w ich syntezie i ich wpływie na aktywność oraz poszukiwanie hybrydowych połączeń łączących fragmenty peptydowe lub peptydowe i organiczne. Oprócz receptora MOR brano pod uwagę także receptor tachykininy. W trzech z pięciu publikacji jest autorem współ-korespondencyjnym a w jednej także równorzędnym pierwszym. W żadnej z publikacji w tej części cyklu nie jest umieszczony na pierwszym miejscu. Udział dr Lipińskiego w publikacjach dotyczących tej części to modelowanie oddziaływań pomiędzy pochodnymi oligopeptydowymi a odpowiednimi białkami receptorowymi oraz analiza oddziaływań z wykorzystaniem różnorodnych technik, także FMO.

Część trzecia dotyczy aktywności przeciwnowotworowej i obejmuje badanie powinowactwa zarówno do naturalnych receptorów – tachykinina, VEGF i neuropilina-1, jak i pseudoreceptorów – naftalenodimidy. W trzech publikacjach obejmujących tą część cyklu dr Lipiński jest drugim autorem (raz równorzędnym pierwszym) a w żadnej nie jest autorem korespondencyjnym. **Niewątpliwym osiągnięciem habilitanta w tej części cyklu jest wykorzystanie pseudoreceptora do utworzenia modelu oddziaływań z białkiem receptorowym.**

Wyniki te są niewątpliwie najważniejszym osiągnięciem habilitanta stanowiącym znaczący wkład w rozwój dyscypliny. Pozostałe wyniki są raczej odwrotnie. Wszystkie przeprowadzone w ramach osiągnięcia badania w części obliczeniowej wykorzystywały tą samą lub podobną metodykę, powszechnie stosowaną przy tego rodzaju projektach. Wyniki osiągnięte są jednak interesujące i mogą być podstawą do kontynuacji.

Wykorzystując te same techniki habilitant prowadził również badania nad wirtualnym skringiem małowzrostkowych inhibitorów proteazy SARS CoV-2; peptydowymi podwójnymi ligandami receptorów opioidowych i neurokininy (NK1);

modyfikowanymi oligopeptydami wpływającymi na receptor neuropiliny i VEGF; wpływem chiralności na wiązaniem ligandów do receptorów lub pseudoreceptorów; ligandami receptora cholecystokininy (CCK2) oraz metodami otrzymywania chimerycznych oligopeptydowych ligandów. Trzykrotnie prezentował wyniki badań w formie komunikatów ustnych na konferencjach polskich – dwukrotnie Polskiego Sympozjum Peptydowego i raz na Sesji Użytkowników ICM.

Ukończył studia farmaceutyczne w Warszawskim Uniwersytecie Medycznym w roku 2013. Stopień doktora nauk chemicznych (2016) uzyskał w Instytucie Chemii i Techniki Jądrowej w Warszawie. Będąc na ostatnim roku studiów został zatrudniony w Instytucie Chemii Przemysłowej im. Mościckiego w Warszawie w Zespole Spektroskopii i Modelowania Molekularnego (2012-2013). Po ukończeniu studiów rozpoczął pracę w Zakładzie Neuropeptydów, Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. Mossakowskiego PAN w Warszawie, z którym związany jest do dzisiaj.

Dr Lipski prowadzi multidyscyplinarne badania co wymaga współpracy z innymi ośrodkami. W zakresie badań nad receptorem sigma1 współpracuje z prof. Sandorem Benyhe z Instytutu Biochemii, Centrum Badań Biologicznych Węgierskiej Akademii Nauk w Szeged. W zakresie badań nad peptydami współpracuje z Pracownią Peptydów, Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego w osobie profesor Aleksandry Misickiej. W zakresie badań nad pochodnymi fentanylu współpracował z Narodowym Instytutem Leków w Warszawie w osobie prof. Joanny Sadlej. W zakresie modelowania różnych zagadnień z organicznej chemii fizycznej współpracuje z Instytutem Chemii i Techniki Jądrowej w osobie prof. Jana Cz. Dobrowolskiego, który jest także promotorem jego pracy doktorskiej.

W styczniu 2020 roku rozpoczął staż podoktorski w Zespole Struktury i Dynamiki Makroukładów Uniwersytetu Wrocławskiego, w zespole prof. Panka w ramach grantu NCN Harmonia (Wykonawca). Staż był poświęcony modelowaniu aktywności i struktury enzymów w fazie gazowej. Staż odbywał się w formie „zdalnej” z uwagi na ograniczenia wynikające z rozwijającej się pandemii Covid. Do momentu złożenia dokumentów w przewodzie habilitacyjnym, żadna publikacja nie potwierdziła udziału habilitanta w stażu. Trudno więc stwierdzić, czy był to faktycznie staż (podwójna afiliacja), czy wykonawstwo (pojedyncza afiliacja).

Wykonał 20 recenzji do renomowanych czasopism naukowych. Od 2019 współpracuje z firmą amerykańsko-polską Vasa Therapeutics (Encinitas, CA, USA/Wrocław, Polska) realizując grant NCBiR. W projekcie tym pełni rolę specjalisty chemii obliczeniowej. Jest także współautorem jednego patentu polskiego.

Za osiągnięcia naukowe i organizacyjne był nagradzany nagrodą naukową Dyrektora Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN w roku 2016 i 2019. W roku 20013 otrzymał także Nagrodę Zespołowo 1-go stopnia im. Świętosławskiego przyznaną przez Radę Naukową Instytutu Chemii Przemysłowej im. Mościckiego w Warszawie.

Oceniając osiągnięcia pozanaukowe habilitanta chciałbym wymienić prowadzenie kursu „Chemia Leków” (12 h) dla doktorantów w Instytucie Chemii i Techniki Jądrowej. Był także opiekunem 5 eksperymentalnych prac magisterskich studentów farmacji i analityki medycznej wykonanych częściowo (część eksperymentalna) w Zakładzie Neuropeptydów Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN.

Nie był promotorem lub promotorem pomocniczym w przewodach doktorskich.

Był kierownikiem dwóch (Preludium i Sonata) oraz wykonawcą w sześciu (Opus i Harmonia) grantach finansowanych przez NCN.

W ramach popularyzacji nauki opublikował w latach 2012-2020 17 artykułów w Przemysle Farmaceutycznym. Wygłosił także wykład w ramach Festiwalu Nauki w 2019 roku poświęcony metodom i kosztom odkrywania nowych leków.

Biorąc pod uwagę powyższe uważam, że habilitant posiada dorobek naukowy, który wskazuje na duże doświadczenie i wiedzę w obszarze badawczym dotyczącym wykorzystania technik obliczeniowych w poszukiwaniu związków aktywnych biologicznie oraz analizie parametrów fizykochemicznych istotnych dla aktywności. Skład monografii wskazuje na samodzielność i skuteczność w wyborze celi badawczych, planowaniu badań oraz analizie uzyskanych wyników przez habilitanta. Potrafi także przekazywać swoją wiedzę w procesie dydaktycznym. Niewątpliwie duża wiedza ogólna i umiejętność jej przekazania predestynują habilitanta do samodzielnej pracy i uzyskania stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych. Wnioskuje więc do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN im. M. Mossakowskiego w Warszawie, w związku ze spełnieniem wszystkich wymogów ustawowych artykułu 221, ust. 10 ustawy z dnia 10 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r., nr 1668 z późniejszymi zmianami) oraz art. 219, ust. 1, pkt. 1-3 przytoczonej ustawy, o dopuszczenie doktora Piotra Jakuba LIPIŃSKIEGO do dalszych etapów postępowania w przewodzie habilitacyjnym.

KIEROWNIK
Katedry i Zakład Sentezy i Technologii
Chemicznej Środków Leczniczych
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
prof. dr hab. n. farm. Dariusz Matusiuk
profesor zwyczajny

Prof. dr hab. Dariusz Matusiuk

Lublin, dn. 05.03.2022