

Ocena

dorobku naukowego i dydaktyczno-organizacyjnego dr Piotra Lipińskiego
w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego

Dr Piotr Lipiński ukończył studia na Warszawskim Uniwersytecie Medycznym uzyskując w 2013 roku tytuł zawodowy magistra farmacji na podstawie pracy „Opracowanie i walidacja schematu przesiewu wirtualnego dla receptora androgenowego”.

W latach 2012-2013 podjął pracę jako młodszy specjalista w Zespole Spektroskopii i Modelowania w Instytucie Chemii Przemysłowej im. I. Mościckiego w Warszawie. Po ukończeniu studiów zatrudnił się w Zakładzie Neuropeptydów Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN w Warszawie, gdzie pracuje obecnie. W latach 2013-2016 zajmował stanowisko specjalisty, a od 2016 adiunkta.

W 2016 roku Kandydat uzyskał stopień naukowy doktora nauk chemicznych w zakresie chemii w Instytucie Chemii i Techniki Jądrowej w Warszawie, na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „Novel aspects of chiral QSPR analysis”.

Ocena osiągnięcia naukowego

Osiągnięciem naukowym stanowiącym podstawę do wnioskowania o uzyskanie stopnia naukowego doktora habilitowanego, zgodnie z art. 219 ust. 1 pkt 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018r – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 r. poz. 85) jest cykl jedenastu prac powiązanych tematycznie, opublikowanych w recenzowanych i renomowanych czasopismach o wspólnym tytule: „Modelowanie molekularne i analiza korelacyjna w poszukiwaniu leków przeciwbólowych oraz przeciwnowotworowych”. Ze względu na dużą ilość prac dla większej przejrzystości Kandydat podzielił publikacje na trzy tematycznie zbliżone części. Dwie pierwsze dotyczą substancji przeciwbólowych a trzecia substancji przeciwnowotworowych.

Całkowity IF prac cyklu habilitacyjnego wynosi 38.919, a liczba punktów MNiSW wynosi 1060. Liczba cytowań bez autocytowań wynosi 22, a z autocytowaniami 44 według bazy Scopus.

Przedstawiony przez dr Piotra Lipińskiego cykl publikacji dotyczy poszukiwania nowych substancji czynnych, które mogłyby mieć zastosowanie w leczeniu bólu i leczeniu chorób nowotworowych. Prace te powstały w wyniku kilku programów badawczych, w których

zadaniem Kandydata było zastosowanie metod *in silico* (modelowania molekularnego i analizy korelacyjnej) do odpowiedzi na pytanie jakie są jakościowe lub ilościowe cechy struktury cząsteczek czynnych, bądź kompleksów cząsteczek czynnych i celów molekularnych, które mają decydujący wpływ na wiązanie receptorowe, zdolność inhibitora do hamowania oddziaływania między dwoma białkami, aktywność cytotoksyczną, a także zdolność sensora elektrochemicznego do rozpoznawania enancjomerów. Badane substancje były związkami małowcząsteczkowymi lub peptydami oddziaływającymi z receptorami μ -opiodowymi (MOR), sigma-1 (σ_1R), tachykininowymi NK1 (NK1R), neuropiliną-1 (NRP-1), jak również chiralnymi naftalenodiimidami (NDI) – małowcząsteczkowymi „receptorami” w sensorach woltamperometrycznych. Uzyskane wyniki Kandydat traktuje jako hipotezy, które trzeba skonfrontować z danymi literaturowymi i jeśli nawet na ich podstawie nie ma pewności co do przebiegu procesu, mogą być użyteczne w poszukiwaniu nowych cząsteczek czynnych.

W pierwszej części publikacji składającej się na cykl habilitacyjny znajdują się trzy prace (H1-H3), dotyczące substancji przeciwbólowych w postaci fentanylu i jego analogów. We wszystkich pracach dr Piotr Lipiński był pierwszym autorem i Jego udział polegał również na planowaniu części eksperymentalnej badań. Wszystkie prace powstały w 2019 roku. Dwie pierwsze H-1: Molecular dynamics of fentanyl bound to μ -opioid receptor i H-2: Fentanyl Family at the Mu-Opioid Receptor: Uniform Assessment of Binding and Computational Analysis. Molecules, były próbą odpowiedzi na pytanie w jaki sposób fentanyle oddziałują ze swoim głównym celem molekularnym, czyli receptorem μ -opiodowym (MOR). W trzeciej pracy: H-3: Affinity of fentanyl and its derivatives for the σ_1 -receptor, badano czy receptor μ -opiodowy jest jedynym istotnym celem molekularnym dla tej grupy związków czynnych. Wyniki badań przedstawionych w tej pracy doprowadziły do odkrycia powinowactwa fentanyli do receptora σ_1 (σ_1R). Wszystkie prace przedstawione w pierwszej części są pracami nowatorskimi. W pierwszej pracy (H1) Kandydat opisał po raz pierwszy w literaturze, model oddziaływania fentanylu z receptorem MOR z wykorzystaniem struktury krystalograficznej receptora. W drugiej (H2) opracował wiarygodny model oddziaływania szerszej grupy fentanyli z receptorem MOR, a także odkrył zależności między charakterystykami ligandów lub receptora pochodzącymi z symulacji dynamiki molekularnej (MD) a aktywnością ligandów. W trzeciej (H3) pierwszy w literaturze opisał wiązanie pochodnych fentanylu do receptora σ_1 , oraz przedstawił możliwy model oddziaływań tych związków z σ_1R . Wszystkie trzy prace powstały w ramach realizacji grantu NCN OPUS pt. „Fentanylowe opiodowe dopalacze: od molekularnego modelowania do badań *in vitro*” .

Druga grupa publikacji składającej się na cykl habilitacyjny obejmuje pięć prac (H4-H8) dotyczących również substancji przeciwbólowych w postaci peptydów opiodowych. Peptydy te syntetyzowane są w ośrodkowym układzie nerwowym, gdzie pełnią rolę endogennych ligandów receptorów opiodowych. W organizmie biorą udział w wielu procesach fizjologicznych m. in. w modulacji odczuwania bólu, pełniąc rolę hormonów lub neuromodulatorów. W badaniach nad fizjologiczną funkcją receptorów opiodowych dużą rolę odegrały analogi syntetyczne tych peptydów. Syntetyczne peptydy opiodowe znalazły zastosowanie jako leki przeciwbólne o lepszych właściwościach farmakologicznych niż ich formy naturalne. Dzięki odpowiednim modyfikacjom strukturalnym posiadają większą stabilność enzymatyczną oraz lepsze parametry farmakokinetyczne, dlatego też we

współczesnej chemii leków dużym powodzeniem cieszą się badania nad peptydami, peptydomimetykami oraz koniugatami opartymi na peptydach.

Dwie pierwsze prace drugiej części publikacji Habilitant poświęcił badaniu zależności struktura-aktywność (SAR) syntetycznych peptydów opioidowymi z wykorzystaniem nienaturalnych aminokwasów (prace H4 i H5). W pierwszej pracy tego cyklu H4: Pharmacological Profile and Molecular Modeling of Cyclic Opioid Analogues Incorporating Various Phenylalanine Derivatives, przedstawiono wyniki badań, które powstały we współpracy dr Piotra Lipińskiego z zespołem prof. Anny Janeckiej. Zespół otrzymał cykliczny peptyd o sekwencji Tyr-c[D-Lys-Phe-Phe-Asp]NH₂, który jest agonistą opioidowym, charakteryzującym się wysokim powinowactwem receptorowym, stabilnością enzymatyczną i silnym działaniem przeciwbólowym. W dalszym etapie badań cyklopeptyd poddano licznym modyfikacjom otrzymując osiem nowych związków a następnie badano ich powinowactwo do receptorów μ -, δ - i κ -opioidowych (MOR, DOR i KOR) oraz zdolności do aktywacji tych receptorów. Na podstawie uzyskanych wyników wysunięto wnioski, że nawet małe zmiany strukturalne mają duży wpływ na aktywność związków tej serii.

W drugiej pracy tej części publikacji H5: β^2 -Homo-Amino Acid Scan of μ Selective Opioid Tetrapeptide TAPP, badaniem objęto tetrapeptyd opioidowy TAPP (H-Tyr-D-Ala-PhePhe-NH₂), o wysokim i selektywnym powinowactwie do receptora μ . W tym przypadku modyfikacja polegała na zamianie poszczególnych aminokwasów w peptydzie na odpowiednie β^2 -homologi. Uzyskano 10 nowych analogów, które zostały przebadane pod względem powinowactwa do receptorów MOR i DOR oraz stabilności (odporności na proteolizę) w osoczu. Wyniki badań wykazały, że drobne zmiany strukturalne w TAPP mogą mieć bardzo duży wpływ na powinowactwo do MOR. W pracy H5 Habilitant zastosował modelowanie molekularne i analizę korelacyjną do objaśnienia niektórych aspektów SAR dla peptydu TAPP. Spostrzeżenia jakościowe oraz model korelacyjny mogą posłużyć do projektowania nowych peptydów opioidowych.

Trzy kolejne prace drugiej części publikacji związane były z poszukiwaniem wielocelowych (opioidowo-antytachykininowych) związków hybrydowych łączących fragmenty peptydowe lub peptydowe i organiczne (prace H6-H8). W pracy H-6: Antinociceptive and Cytotoxic Activity of Opioid Peptides with Hydrazone and Hydrazide Moieties at the C-Terminus, badano związki hybrydowe, składające się z elementów farmakoforowych właściwych dla peptydów opioidowych (enkefalin, TAPP, endomorfiny-2) oraz małowcząsteczkowych antagonistów NK1R. Receptory NK1R jak również ich endogenne ligandy, Substancja P (SP) biorą udział w modulacji antynocycepcji. Być może jednoczesne aktywowanie receptorów opioidowych i blokowanie receptorów NK1 wywoła silniejsze działanie przeciwbólowe. W pracy H6 przedstawiono także wyniki badań dotyczących nowych hybryd opioidowo-antytachykininowych, w których sekwencje opioidowe zostały połączone z fragmentem 3,5-bistrifluorometylofenylowym za pomocą ugrupowania N-acylohydrazonu lub N'-acylohydrazynu. Badając wpływ takich modyfikacji na właściwości biologiczne stwierdzono, że powstałe związki charakteryzowały się zróżnicowanym powinowactwem do MOR, słabym powinowactwem do DOR oraz brakiem znaczącego powinowactwa do NK1R. W badaniach *in vivo* nowe analogi miały względnie silne działanie przeciwbólowe.

W pracy H-7: In vivo, in vitro and in silico studies of the hybrid compound AA3266, an opioid agonist/NK1R antagonist with selective cytotoxicity, wykazano bardzo korzystne właściwości farmakologiczne związku AA3266 zarówno w badaniach *in vitro* jak i *in vivo* m.in. wysokie powinowactwo do receptorów MOR, DOR, oraz dobre do NK1R, silne właściwości przeciwbólowe, cytotoksyczność selektywną wobec komórek nowotworowych przy jednoczesnym małym wpływie na komórki prawidłowe. Dlatego więc AA3266 jest dobrym związkiem dla poszukiwania leków przeciwbólowych do stosowania w chorobach nowotworowych. Uzyskane leki powinny charakteryzować się silnym efektem analgetycznym, bez opioidowych działań niepożądanych, z jednoczesnym działaniem antyproliferacyjnym wobec komórek nowotworowych. W pracy H-7 Habilitant przedstawił model oddziaływania związku hybrydowego AA3266 z receptorami MOR i NK1R, który posłuży do optymalizacji tego związku wiodącego, oraz po raz pierwszy w literaturze przedstawił zastosowanie obliczeń FMO do modelowania oddziaływań z receptorami związków hybrydowych.

W ostatniej pracy drugiej części publikacji H-8: Evaluation of Receptor Affinity, Analgesic Activity and Cytotoxicity of a Hybrid Peptide, AWL3020, opisano peptyd AWL3020, który również jest hybrydą opioidowo-antytachykininową. Zarówno badania *in vitro* jak i *in vivo*, wykazały wysokie powinowactwo AWL3020 do DOR oraz niskie powinowactwo do MOR i NK1R, dość silne działanie przeciwbólowe w zwierzęcym modelu bólu ostrego, oraz umiarkowaną aktywność antyproliferacyjną wobec komórek nowotworowych (lecz nieselektywną względem komórek prawidłowych). Wydaje się więc, że AWL3020 może być związkiem wiodącym w poszukiwaniu peptydowych analgetyków z dodatkowym działaniem przeciwnowotworowym.

Trzecia i ostatnia część publikacji składających się na cykl habilitacyjny obejmuje trzy prace (H-9 do H-11) dotyczące substancji przeciwnowotworowych różniących się mechanizmami działania.

W pierwszej pracy tej części publikacji H-9: Enantioselective sensing of (S)-Thalidomide in blood plasma with a chiral naphthalene diimide derivative, przedstawiono wyniki badań dotyczących talidomidu, leku współcześnie stosowanego w terapii niektórych nowotworów i trądu. Zadaniem Habilitanta była próba zaproponowania możliwej podstawy strukturalnej enancjoselektywnego rozpoznania izomerów talidomidu. Było to bardzo trudne zadanie, ponieważ brak jest jakichkolwiek wskazówek strukturalnych co do tego, jak może wyglądać kompleks odpowiadający za rozpoznanie molekularne a ilość możliwych kombinacji jest olbrzymia. Nie mniej jednak w wyniku przeprowadzonych badań udało się przedstawić model rozpoznania enancjomerów talidomidu przez pochodną naftalenodiimidu.

Przedmiotem publikacji H-10: Radiochemical Synthesis and Evaluation of Novel Radioconjugates of Neurokinin 1 Receptor Antagonist Aprepitant Dedicated for NK1R-Positive Tumors, były radiofarmaceutyki oparte na strukturze aprepitantu, mające na celu selektywne dostarczanie terapeutycznych lub diagnostycznych radionuklidów do nowotworów nadekspresjonujących receptory tachykininowe NK1. Związki tego typu mogą mieć potencjalne zastosowanie do diagnostyki i terapii glejaka wielopostaciowego. Modele kompleksów NK1R z koniugatami aprepitantu, opisane w tej pracy, umożliwią racjonalne projektowanie ulepszonych radiofarmaceutyków celowanych w receptor NK1.

Tematem ostatniej pracy trzeciej części publikacji składającej się na cykl habilitacyjny H-11: Conformational latitude – activity relationship of KPPR tetrapeptide analogues toward their ability to inhibit binding of vascular endothelial growth factor 165 to neuropilin-1, były peptydowe związki antyangiogenne, inhibitory oddziaływania neuropiliny-1 z czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyniowego. W pracy opisano serię peptydowych inhibitorów oddziaływania pomiędzy neuropiliną-1 (NRP-1) a czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF-A). Ponieważ inhibitory NRP-1/VEGF-A hamują angiogenezę, rozważa się zastosowanie ich w terapii przeciwnowotworowej. W przedstawionej pracy Habilitant zaproponował dynamiczny model oddziaływania liniowych peptydów z neuropiliną-1 i wyjaśnił zależność między giętkością struktury łącznikowej a ich powinowactwem.

Ocena pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

Pozostałe osiągnięcia naukowe Habilitanta powstały w wyniku współpracy z licznymi ośrodkami badawczymi. W ramach współpracy z Pracownią Peptydów, Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego powstało pięć prac opublikowanych w renomowanych czasopismach zagranicznych. Tematyka tych prac dotyczyła modelowania inhibitorów oddziaływania pomiędzy neuropiliną-1 (NRP-1) a czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF-A). Ponadto jest współautorem wniosku grantowego NCN OPUS „Radioizotopowo znakowane peptydomimetyczne inhibitory kompleksu VEGF/NRP-1 do obrazowania patologicznej angiogenezy związanej z wczesnymi stadiami formowania się nowotworów złośliwych”, gdzie pełni rolę wykonawcy. Innym tematem badawczym w tej współpracy jest synteza i zastosowanie niekanonicznych aminokwasów, gdzie modeluje oddziaływania peptydów modyfikowanych przez niekanoniczne aminokwasy z receptorami. Wyniki tych badań przygotowywane są do druku.

W latach 2014 – 2019 dr Piotr Lipiński współpracował z Narodowym Instytutem Leków w Warszawie, gdzie w ramach grantu NCN OPUS 2013/11/B/ST4/00785, „Fentanylowe opioidowe dopalacze: od molekularnego modelowania do badań *in vitro*” zajmował się modelowaniem oddziaływań fentanyli z receptorem MOR. W wyniku tej współpracy powstało sześć prac, w tym trzy ujęte w osiągnięciu naukowym.

Kolejna współpraca dotyczyła Instytutu Chemii i Techniki Jądrowej w Warszawie, gdzie brał udział w dwóch grantach. W pierwszym z nich CN OPUS, 2013/09/B/ST5/03664, „Chiralne rdzenie/monomery leków i polimerów przewodzących: Od obliczeń do charakterystyk eksperymentalnych” modelował różne zagadnienia z zakresu fizycznej chemii organicznej, spektroskopii obliczeniowej i chiralnych analiz QSAR. Wynikiem tej współpracy były cztery publikacje z których w dwóch pierwszych po raz pierwszy w literaturze opisano odpowiednio zjawiska rozszczepienia parametru NICS w związkach chiralnych, oraz efektu podstawnikowego w widmach ramanowskiej aktywności optycznej. W ramach drugiego projektu (NCN OPUS, 2017/25/B/ST5/02267, „6xS dla Chiralnych Naftalenodiimidów: Synteza, Symulacje, Struktura, Spektroskopia, Spektroelektrochemia, Sensory”) modelował rozpoznanie chiralne w sensorach opartych na naftalenodiimidach oraz niektóre aspekty oddziaływań atropizomerycznych naftalenodiimidów z rozpuszczalnikami. W wyniku tego projektu powstały dwie prace, z których jedna była ujęta w cyklu publikacji osiągnięcia naukowego.

Ocena osiągnięć dydaktycznych i organizacyjnych

W 2017 roku dr Piotr Lipiński prowadził cykl wykładów (12 h) z Chemii Leków dla uczestników studium doktoranckiego Instytutu Chemii i Techniki Jądrowej w Warszawie.

W latach 2018-2021 pełnił funkcję opiekuna naukowego pięciu prac magisterskich studentów Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Część laboratoryjna tych prac prowadzona była w miejscu pracy Habilitanta.

W podręczniku spektroskopii oscylacyjnej jest autorem rozdziału dotyczącego oscylacyjnego dichroizmu kołowego.

Jest autorem licznych (19) artykułów popularnonaukowych dotyczących osób, które odegrały wybitną rolę w rozwoju chemii leków, odkryć niektórych substancji czynnych oraz nowych trendów i technik stosowanych w chemii leków.

W ramach XXIII Festiwalu Nauki w Warszawie wygłosił wykład na temat historycznych i współczesnych metod odkrywania i projektowania leków.

Habilitant bierze udział w pracach amerykańsko-polskiej spółki Vasa Therapeutic (Encinitas CA, USA / Wrocław, Polska) realizującej projekt polegający na poszukiwaniu leku skutecznego w leczeniu jednej z chorób układu sercowo-naczyniowego.

Brał udział w ośmiu projektach grantowych z Narodowego Centrum Nauki, gdzie w dwóch pełnił funkcję kierownika, a w sześciu wykonawcy.

Był recenzentem prac w uznanych czasopismach naukowych m.in.

Medicinal Chemistry Research, Springer

International Journal of Molecular Sciences, MDPI

Molecules, MDPI

Za osiągnięcia naukowe dwukrotnie otrzymał Nagrodę Naukową Dyrektora Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN za publikacje w roku 2018 i 2014 oraz Nagrodę Zespołową I-go stopnia im. Wojciecha Świątosławskiego, nadaną przez Radę Naukową Instytutu Chemii Przemysłowej im. I. Mościckiego w Warszawie.

Podsumowanie

Pragnę podkreślić, że niezwykle wysoko oceniam dorobek naukowy Habilitanta. Jest naukowcem o dużej inicjatywie, ustala nowe koncepcje i posługuje się współczesnymi metodami badawczymi, które często sam tworzy. Posiada umiejętność organizowania badań i osiąga sukcesy we współpracy z innymi ośrodkami naukowymi. Wiele Jego prac ma charakter nowatorski, przede wszystkim dotyczących substancji przeciwbólowych w postaci fentantylu i jego analogów, a przedstawione wyniki często są publikowane po raz pierwszy. Jest to niezwykle wartościowym wkładem Habilitanta w dziedzinie badań dotyczących modelowania molekularnego i analizy korelacyjnej. Wyniki przeprowadzonych i opublikowanych badań mają nie tylko dużą rolę naukową ale również, co jest bardzo istotne, dużą wartość praktyczną w poszukiwaniu nowych, ulepszonych leków przeciwbólowych i przeciwnowotworowych.

Podsumowując stwierdzam, że osiągnięcia naukowe, dydaktyczne i organizacyjne dr Piotra Lipińskiego oraz przedstawione do recenzji osiągnięcie naukowe pt. „Modelowanie molekularne i analiza korelacyjna w poszukiwaniu leków przeciwbólowych oraz przeciwnowotworowych” odpowiadają wymaganiom dotyczącym ubiegania się o tytuł doktora habilitowanego określonym w art. 221 ust. 4 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 r. poz. 478 z późn. zm.). Tym samym, przedstawiam Wysokiej Radzie Naukowej Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN w Warszawie wniosek o dopuszczenie dr Piotra Lipińskiego do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Ewa Berława