

KATEDRA I ZAKŁAD TOKSYKOLOGII  
WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY  
UNIwersytet MEDYCZNY W LUBLINIE

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jarosław Dudka  
20-950 Lublin, ul. Jaczewskiego 8b, tel. +48 81448 74 00

---

Prof. dr hab. n. med. Jarosław Dudka  
lutego 2022 r.

Lublin, dnia 20

OCENA

całokształtu dorobku naukowego ze szczególnym uwzględnieniem  
monotematycznego cyklu 11 publikacji stanowiącego podstawę habilitacji pt.  
„Modelowanie molekularne i analiza korelacyjna w poszukiwaniu leków  
przeciwbólowych oraz przeciwnowotworowych”

dra n. chem. Piotra Lipińskiego  
z Zakładu Neuropeptydów Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M.  
Mossakowskiego PAN

**I. Podstawa prawna sporządzenia recenzji**

W dniu 27 września 2021 r., na podstawie 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.) zostałem powołany przez Radę Doskonałości Naukowej (Z3.4000.69.2021.2) na recenzenta w przewodzie habilitacyjnym, w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne Pana dra n. chem. Piotra Lipińskiego, wszczętym w dniu 23 kwietnia 2021 r.

Niniejsza ocena została opracowana na podstawie dokumentacji otrzymanej od Pana Prof. dr hab. Andrzeja Boręsewicza – Przewodniczącego Rady Naukowej Instytutu Medycyny Doświadczalnej im. M. Mossakowskiego Polskiej Akademii Nauk pismem z dnia 14-12-2021.

Zgodnie z art. 219 ust. 1 i 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U.2020.85) stopień doktora habilitowanego nadaje się osobie, która:

1) posiada stopień doktora;



2) posiada w dorobku osiągnięcia naukowe albo artystyczne, stanowiące znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny, w tym co najmniej:

a) 1 monografię naukową wydaną przez wydawnictwo, które w roku opublikowania monografii w ostatecznej formie było ujęte w wykazie sporządzonym zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 ust. 2 pkt 2 lit. a, lub

b) 1 cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach naukowych lub w recenzowanych materiałach z konferencji międzynarodowych, które w roku opublikowania artykułu w ostatecznej formie były ujęte w wykazie sporządzonym zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 ust. 2 pkt 2 lit. b, lub

c) 1 zrealizowane oryginalne osiągnięcie projektowe, konstrukcyjne, technologiczne lub artystyczne;

3) wykazuje się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

Osiągnięcie, o którym mowa w ust. 1 pkt 2, może stanowić część pracy zbiorowej, jeżeli opracowanie wydzielonego zagadnienia jest indywidualnym wkładem osoby ubiegającej się o stopień doktora habilitowanego (art. 219 ust. 2 Pr.szk.wyż.nauce).

Ponadto, na podstawie art. 179 ustawy z dnia z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U.2018.1669) postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego wszczęte po dniu 30 września 2019 r. prowadzi się na podstawie przepisów ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, z tym że w postępowaniach wszczętych do dnia 31 grudnia 2021 r. w postępowaniach w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego do osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt 2 lit. b Pr.szk.wyż.nauce, zalicza się także artykuły naukowe opublikowane:

a) w czasopismach naukowych lub recenzowanych materiałach z konferencji międzynarodowych, ujętych w wykazie sporządzonym zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 ust. 2 pkt 2 lit. b Pr.szk.wyż.nauce, przed dniem ogłoszenia tego wykazu,

b) przed dniem 1 stycznia 2019 r. - w czasopismach naukowych, które były ujęte w części A albo C wykazu czasopism naukowych ustalonego na podstawie przepisów wydanych na podstawie art. 44 ust. 2 ustawy uchylanej w art. 169 pkt 4 i ogłoszonego komunikatem Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 25 stycznia 2017 r. albo były ujęte w części B tego wykazu, przy czym artykułom naukowym w nich opublikowanym przyznanych było co najmniej 10 punktów.



## **II. Podstawowe informacje o rozwoju zawodowym Kandydata**

Dr n. chem. Piotr Lipiński w 2016 roku uzyskał stopień naukowy doktora nauk chemicznych w zakresie chemii, nadany uchwałą Rady Naukowej Instytutu Chemii i Techniki Jądrowej na podstawie rozprawy zatytułowanej „Novel aspects of chiral QSPR analysis”. Tytuł zawodowy magistra farmacji uzyskał w 2013 roku w Warszawskim Uniwersytecie Medycznym na podstawie pracy pt.: „Opracowanie i walidacja schematu przesiewu wirtualnego dla receptora androgenowego”.

W latach 2012-2013 rozpoczął pracę jako młodszy specjalista w Zespole Spektroskopii i Modelowania Molekularnego, Instytut Chemii Przemysłowej im. Prof. I. Mościckiego w Warszawie. Następnie w latach 2013-2016 pracował jako specjalista, a od 2016 roku do chwili obecnej jako adiunkt w Zakładzie Neuropeptydów, Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN w Warszawie.

Na 36 prac w czasopismach z IF, 27 prac ukazało się po uzyskaniu stopnia doktora. Sumaryczny Impact Factor wszystkich publikacji w dniu otwarcia przewodu, wynosił 116.587 (MNiSW: 3350 pkt.), w tym po doktoracie: 90.500 (MNiSW: 2580 pkt.). Indeks H w zależności od bazy danych wynosi 9/9/11. Ponadto jest autorem 6 rozdziałów w monografiach, 19 prac popularnonaukowych i jednego patentu. Kandydat współpracuje z wieloma jednostkami naukowymi w Polsce oraz z Węgierską Akademią Nauk.

Z tego krótkiego zarysu podstawowych informacji o Kandydacie wynika, że rozwój naukowy przebiega w sposób bardzo dynamiczny. W stosunkowo krótkim czasie Kandydat osiągnął imponujące wartości IF, dla prac cieszących się zainteresowaniem świata nauki, co wyraża się, relatywnie dużym, biorąc pod uwagę czas od uzyskania tytułu zawodowego magistra farmacji (8 lat), indeksem Hirscha.

## **III. Ocena osiągnięcia naukowego w rozumieniu art. 2019 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 r. poz. 85 ze zm.)**

Osiągnięcie naukowe Kandydata stanowi cykl 11 oryginalnych, pełnotekstowych, powiązanych ze sobą tematycznie publikacji naukowych pod tytułem „Modelowanie molekularne i analiza korelacyjna w poszukiwaniu leków przeciwbólowych oraz przeciwnowotworowych”. W temacie tym Kandydat wyróżnia 3 obszary. Pierwszy stanowią 3 prace na temat pochodnych fentanylu o łącznym IF = 7,712. We wszystkich pracach Kandydat



jest pierwszym autorem, gdzie jego wkład nie ograniczał się jedynie do rozwiązywania problemów przy użyciu technik *in silico*, lecz polegał również na planowaniu części eksperymentalnej badań. Drugi obszar stanowi 5 prac na temat peptydów przeciwbólowych o łącznym IF = 15,714. W każdej z tych prac Kandydat jest drugim autorem. Ostatni, trzeci obszar traktuje o substancjach przeciwnowotworowych. Stanowią go 3 prace o łącznym IF = 15,493. Tutaj również we wszystkich pracach Kandydat jest drugim autorem. Warto podkreślić, że jedna z prac ukazała się w IF = 10,257. Łączny IF cyklu publikacji wynosi zatem 38,919, a liczba wszystkich cytowań publikacji cyklu wynosi 44, zaś bez autocytowań – 22.

Warto podkreślić, że wszystkie publikacje cyklu powstały po doktoracie - stopień doktora nauk farmaceutycznych Kandydat uzyskał w 2016 r, a pierwsza praca cyklu została opublikowana w 2017r. Ponadto publikacje cyklu stanowią odrębną tematykę badawczą od tej podejmowanej w dysertacji doktorskiej.

Prace cyklu powstały jako rezultat kilku projektów badawczych, w których Autor w oparciu o wiele technik modelowania molekularnego oraz analizy korelacyjnej starał się odpowiedzieć na pytanie jakie są prawdopodobne zależności obserwowanej aktywności od jakościowych albo ilościowych cechy struktury. W prezentowanych pracach kryterium takich aktywności stanowiło wiązanie receptorowe, zdolność inhibitora do hamowania oddziaływania między dwoma białkami, aktywność cytotoksyczną, a także zdolność sensora elektrochemicznego do rozpoznawania enancjomerów. Wnioski wynikające z danych eksperymentalnych Autora mogą stanowić użyteczne założenia dla formułowania dalszych hipotez roboczych, co umożliwia racjonalne poszukiwanie nowych cząsteczek czynnych.

**W pierwszym obszarze badań** - nad fentanylem Autor próbował odpowiedzieć na pytanie w jaki sposób pochodne fentanylu oddziałują ze swoim głównym celem molekularnym, czyli receptorem  $\mu$ -opiodowym (MOR). Próba odpowiedzi na to pytanie była główną motywacją podjęcia prac opisanych w pierwszych dwóch publikacjach autoreferatu. Innym ważnym problemem jest to, *czy receptor  $\mu$ -opiodowy jest jedynym istotnym celem molekularnym dla tej grupy związków czynnych?* Rozważania nad tym zagadnieniem doprowadziły do odkrycia powinowactwa fentanyli do receptora  $\sigma 1$  ( $\sigma 1R$ ), co opisane jest w pracy oznaczonej w autoreferacie symbolem H3.

Autor w badaniach porównawczych morfiny i pochodnych fentanylu wskazał różnice pomiędzy kompleksami fentanyli-MOR i morfina-MOR, co jak zakładał może stanowić podstawę niektórych różnic w działaniu obu analgetyków. Warto podkreślić, że w momencie



publikacji praca H1 była pierwszą i jedyną w literaturze predykcją oddziaływań fentanylu z MOR opartą o strukturę krystalograficzną receptora, a także pierwszą analizą komparatywną oddziaływań fentanylu i morfiny.

W kolejnym etapie badań podjęta została próba zrozumienia zależności pomiędzy aktywnością a strukturą dla szerszego zbioru pochodnych fentanylu (21) na podstawie badań eksperymentalno-teoretycznych. W części eksperymentalnej badań (*in vitro*) wyznaczono powinowactwo badanych związków do receptora MOR, w celu zweryfikowania danych uzyskanych z różnych laboratoriów, na podstawie różnych protokołów badawczych. W części teoretycznej po pierwsze ustalono na podstawie dokowania i symulacji MD, sposób wiązania/oddziaływania badanych związków. Stwierdzono, że dla większości z badanych analogów, uzyskany w symulacjach *wiązania/oddziaływania sposób* bardzo dobrze odpowiada eksperymentalnie obserwowanym powinowactwom i pozwala na racjonalne objaśnienie zależności SAR w kontekście kontaktów między ligandami a receptorem. Drugim obszarem analizy *teoretycznej* było poszukiwanie charakterystyk receptora w kompleksach z fentanylami (na podstawie symulacji MD), które mogłyby różnicować poszczególne pochodne w powiązaniu z ich strukturą lub aktywnością eksperymentalną.

Kolejnym, trzecim elementem badań *teoretycznych* było sprawdzenie, czy eksperymentalne powinowactwo jest prawidłowo przewidywane przez *scoring* czternastu popularnych funkcji oceniających. W podsumowaniu można stwierdzić, że w pracy oznaczonej w autoreferacie symbolem H2 przedstawiono jednorodne dane eksperymentalne o powinowactwie fentanili do MOR oraz wiarygodny model *in silico* oddziaływań tej grupy związków z receptorem. Dodatkowo, wykazano ciekawe ilościowe zależności między charakterystykami ligandów lub receptora, pochodzącymi z symulacji MD, a aktywnością ligandów. Stwierdzono także, że badane funkcje oceniające nie przewidują prawidłowo powinowactwa fentanili.

Badania opisane w pracy pod symbolem H3 są próbą odpowiedzi na pytanie, *czy receptor  $\mu$ -opioidowy jest jedynym istotnym celem molekularnym fentanili przy dawkach stosowanych dla efektu przeciwbólowego*. W dużych stężeniach działanie na wtórne cele molekularne może istotnie wpływać na profil toksyczności narkotyku. Mimo, że fentanyl stosowany jest już ponad 60 lat, to, zagadnienie to nie jest jeszcze wyjaśnione. Powyższe przesłanki te świadczą o tym, że podjęty przez Autora temat jest ważny z punktu widzenia naukowego/klinicznego i nadal pozostaje aktualny. Przewidywania te znalazły potwierdzenie w badaniach Kandydata. Do najważniejszych obserwacji z przeprowadzonych badań w tym obszarze należy zaliczyć



to, iż niektóre trendy SAR w grupie przebadanych fentanyli są przeciwne dla MOR i  $\sigma$ 1R. Na przykład, *N*-benzylfentanyl jest 400 razy słabszy od fentanylu, w aspekcie wiązania do MOR, natomiast 15 razy silniejszy jeśli chodzi o wiązanie do  $\sigma$ 1R. Dalej, podstawienie 4-aksjalne daje zazwyczaj silne agonisty  $\mu$ -opiodowe, ale związki te mają bardzo słabe powinowactwo do  $\sigma$ 1R. Kandydat podjął próbę ustalenia sposobu oddziaływania fentanyli z  $\sigma$ 1R. Na podstawie przeprowadzonych analiz założył, że ten sposób oddziaływania charakteryzuje się: oddziaływaniem jonowym protonowanego azotu piperydyny z łańcuchem bocznym Glu172, skierowaniem pierścienia aromatycznego anilidu w kierunku helis  $\alpha$ 4 i  $\alpha$ 5 receptora, a także skierowaniem *N*-podstawnika w kierunku struktury  $\beta$ -beczki tworzącej część miejsca wiążącego.

Artykuł oznaczony w autoreferacie symbolem H3, jak stwierdza Autor, stanowi pierwsze eksperymentalne doniesienie na temat powinowactwa pochodnych fentanylu do receptora  $\sigma$ 1. We wnioskach pracy stwierdzono, że struktura fentanylu może być wykorzystana do poszukiwania nowych ligandów  $\sigma$ 1R. Autor wykazał się również udokumentowaną (badania firmy farmaceutycznej ESTEVE oraz zespół Xiong i wsp.) trafnością przewidywań, co do powinowactwa fentanyli do MOR oraz  $\sigma$ 1R, co znalazło odzwierciedlenie funkcjonalne. *In vivo*, związki te miały obiecujące, silne właściwości przeciwbólowe i lepszy profil działań niepożądanych w porównaniu do klasycznych opiodów.

**Drugim obszarem** badań, składającym się na cykl publikacji były peptydy o działaniu przeciwbólowym. Obecnie badania nad peptydami przeciwbólowymi stają się ponownie atrakcyjne ze względu na postęp w wielu kierunkach nauki, składających się na poprawę biodostępności. O wzroście intensywności badań nad peptydami świadczy m.in. fakt, iż w latach 2017-2019, około 15 % zatwierdzeń amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (FDA) dotyczyło peptydów lub aminokwasów. W tym obszarze Kandydat prowadził badania SAR nad syntetycznymi peptydami opiodowymi z wykorzystaniem nienaturalnych aminokwasów, a także poszukiwał wielocelowych (opiodowo-antytachykininowych) związków hybrydowych łączących fragmenty peptydowe lub peptydowe i organiczne.

We współpracy z Uniwersytetem Medycznym w Łodzi Kandydat badał 8 syntetycznych pochodnych cyklopeptydu - agonisty opiodowego, opracowanego na bazie endomorfiny-2. Pochodne te przebadano pod kątem powinowactwa do receptorów  $\mu$ -,  $\delta$ - i  $\kappa$ -opiodowych i zdolności aktywacji tych receptorów. Stwierdzono zróżnicowane powinowactwa pochodnych do tych receptorów oraz dużą zmienność odpowiedzi nawet przy niewielkich zmianach



struktury pochodnych. W celu racjonalizacji otrzymanego SAR w kontekście oddziaływań z receptorem MOR Habilitant przeprowadził dokowanie molekularne i analizę korelacyjną. Badania wykazały między innymi, iż przewidywana przez program dokujący wolna energia wiązania dość dobrze koreluje z eksperymentalnymi wartościami stałych inhibicji dla nowych analogów. Opisany przez Autora model oddziaływań cyklopeptydu z MOR może posłużyć do racjonalnego planowania dalszych pochodnych.

W kolejnej pracy z tego obszaru „próbkowano” SAR tetrapeptydu opioidowego TAPP (H-Tyr-D-Ala-Phe-Phe-NH<sub>2</sub>), cechującego się wysokim i selektywnym powinowactwem do receptora  $\mu$ . Zsyntezowano 10 nowych analogów i przebadano je pod kątem powinowactwa do receptorów MOR i DOR oraz pod kątem stabilności (odporności na proteolizę) w osoczu. Wykazano, że drobne zmiany strukturalne w TAPP mogą mieć bardzo duży wpływ na powinowactwo do MOR. Za pomocą dokowania Kandydat wykazał, że modyfikacje w analogach TAPP mają znaczący wpływ na sposób wiązania/oddziaływania. W omawianej pracy udało się zatem zastosować 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.

Kolejne badania opublikowane w czasopiśmie *Molecules* (*IF*=3,267) dotyczyły związków hybrydowych składających się z komponenty peptydów opioidowych oraz małowcząsteczkowych antagonistów NK1R. Autor w tych badaniach oparł się na tezie, potwierdzonej w literaturze, zgodnie z którą jednoczesne aktywowanie receptorów opioidowych i blokowanie receptorów NK1R pozwala na uzyskanie silnego działania przeciwbólowego przy jednoczesnym ograniczeniu rozwoju tolerancji i powstawania typowych działań niepożądanych opioidów. Przebadano wpływ modyfikacji struktury w nowosyntetyzowanych hybrydach na efekt biologiczny. Uzyskane związki charakteryzowały się zróżnicowanym powinowactwem do MOR, słabym powinowactwem do DOR oraz brakiem znaczącego powinowactwa do NK1R. *In vivo* nowe analogi miały względnie silne działanie przeciwbólowe. Poza analizą sposobu oddziaływania nowosyntetyzowanych hybryd z receptorem MOR, wkład Autora w badania nad związkami hybrydowymi polegał także na przeprowadzeniu analizy korelacyjnej dotyczącej aktywności cytotoksycznej omawianych związków. Podstawa merytoryczna prowadzenia badań w tym kierunku wydaje się poprawnie uzasadniona w autoreferacie. Analiza korelacyjna nie wykazała związku ilościowego z powinowactwem do receptora MOR lub DOR, dlatego Autor współpracował nad innymi rozwiązaniami problemu opartymi w głównej mierze na lipofilności. Podsumowując,



najważniejszymi osiągnięciami omawianej pracy było wyjaśnienie (w kontekście oddziaływań ligand-receptor) trendów w powinowactwie do MOR dla hybryd opioidowo-antytachykininowych opartych na strukturze *N*-acylohydrazonu i *N'*-acylohydrazynu oraz propozycja powiązania aktywności cytotoksycznej wymienionych w poprzednim punkcie hybryd z ich lipofilowością.

W kolejnej pracy, opublikowanej w czasopiśmie *Int. J. Mol. Sci.*, o największej wartości IF (4,556) w drugim obszarze tematycznym wykazano bardzo korzystne właściwości farmakologiczne związku o kodzie AA3266 będącego hybrydą opioidowo-antytachykininową. Strukturalnie związek ten łączy w sobie fragment enkefalinowy z motywem charakterystycznym dla małowcząsteczkowych antagonist NK1R.

Właściwości farmakologiczne pozwoliły na stwierdzenie, że AA3266 jest dobrym związkiem wiodącym dla poszukiwania leków przeciwbólowych w bólach nowotworowych. Pozwoliło to Kandydatowi zakładać, że docelowy związek charakteryzowałby się silnym efektem analgetycznym, bez typowych opioidowych działań niepożądanych, oraz działaniem antyproliferacyjnym wobec komórek nowotworowych. Z tego względu przeprowadzono modelowania mające na celu optymalizację tych efektów dla związku AA3266 z receptorami MOR oraz NK1R. Metodyka modelowania obejmowała dokowanie molekularne przez nadbudowę, pełnoatomową dynamikę molekularną oraz obliczenia kwantowo-chemiczne typu FMO (*Fragment-Molecular Orbitals*) z analizą rozkładu energii PIEDA (*pair-interaction energy decomposition analysis*).

Modelowanie przedstawione w pracy opublikowanej w czasopiśmie *Int. J. Mol. Sci.* (2020, 21, 7738) jest pierwszą próbą modelowania oddziaływania hybrydowych związków agonista MOR/antagonista NK1R w kompleksach z oboma receptorami opisaną w literaturze. Modelowanie takie jest bardzo ważne z punktu widzenia projektowania związków wielocelowych, w przypadku których „pogodzenie” wymagań farmakoforowych obu receptorów bywa dużym wyzwaniem. W tej samej pracy Autor, również po raz pierwszy w literaturze, opisał zastosowanie metody FMO-PIEDA w analizie oddziaływań bioaktywnych peptydów.

W ostatniej pracy drugiego obszaru badań składających się na „cykl prac”, opisano peptyd AWL3020, będący hybrydą opioidowo-antytachykininową. Związek ten zbudowany jest z fragmentów analogów deltorfiny oraz pochodnych spantylu I. Badania *in vitro* 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. Niestety aktywność antyproliferacyjna nie była selektywna w stosunku do komórek prawidłowych. Z tego względu założenia Autora, że AWL3020 może być związkiem wiodącym w poszukiwaniu peptydowych analgetyków z dodatkowym działaniem przeciwnowotworowym wydaje się nieco na wyrost w aspekcie oczekiwań w odniesieniu do komponenty działania antyproliferacyjnego/przeciwnowotworowego. Na podstawie wyników dokowania molekularnego Kandydat zaproponował prawdopodobny *binding mode* (sposób wiązania/oddziaływania) peptydu z DOR. *Binding mode* AWL3020 zaprezentowany w tej pracy stanowi ważną informację wspomagającą proces optymalizacji tego związku.

**Trzeci obszar tematyczny** składający się na cykl prac osiągnięcia naukowego dotyczył substancji przeciwnowotworowych, działających w oparciu o różne mechanizmy. Badania z tego obszaru zostały opublikowane w trzech pracach - jedna w czasopiśmie z IF = 10,257. Przedstawiono w nich badania nad talidomidem, radiofarmaceutykami – pochodnymi strukturalnymi aprepitantu – mające na celu selektywne dostarczanie terapeutycznych lub diagnostycznych radionuklidów do nowotworów z nadekspresją receptora tachykininowego NK1 oraz peptydowe związki antyangiogenne, inhibitory oddziaływania neuropiliny-1 z czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyniowego.

Wieloośrodkowy zespół, w którym uczestniczył Kandydat, wykazał, że niektóre z syntezowanych pochodnych mają właściwości półprzewodnikowe umożliwiające zastosowanie ich do konstrukcji sensorów voltamperometrycznych substancji chiralnych. Badania analityczne udowodniły, że jeden z sensorów umożliwia enancjoselektywne, bezrozdzielowe, ilościowe oznaczenie (*S*)-talidomidu ((*S*)-TD) w roztworach, w tym w próbkach osocza. Należy zgodzić się z Autorem, że sensor taki ma potencjalnie bardzo duże znaczenie praktyczne, zważywszy na znaną teratogenność enancjomeru *S*, racemizację talidomidu w roztworach oraz na to, że lek ten jest współcześnie stosowany w terapii niektórych nowotworów i trądu. Zadaniem Autora było zaproponowanie możliwej podstawy strukturalnej enancjoselektywnego rozpoznania izomerów talidomidu. Mimo procedury o dużym stopniu skomplikowania i małej szansie na powodzenie, dzięki intuicyjnemu podejściu Autora, opartemu na bardzo dobrej znajomości tematu, a także ogromnej pracy (5000 symulacji) udało się zaproponować model rozpoznania enancjomerów talidomidu przez pochodną naftalenodiimidu. Mając na uwadze, że są to badania wstępne, wydaje się uzasadnione, aby pogłębić podejście metodologiczne, co może okazać się przydatne w badaniach rozpoznania



chiralnego w sensorach łączących dokowanie molekularne (mechanika molekularna) i obliczenia kwantowo-chemiczne.

Badania opisane w kolejnej pracy (numeracja H10 w autoreferacie) dotyczą poszukiwania radiofarmaceutyków do terapii radionuklidowej celowanej w receptor NK1. Związki tego typu mogą mieć potencjalne zastosowanie do diagnostyki i terapii glejaka wielopostaciowego. Ogólną strukturę takich radiofarmaceutyków można przedstawić przez schemat: wektor – łącznik – chelator z radiometalem. Jako fragment wektorowy stosowana jest zazwyczaj (pod)struktura silnie wiążącego się liganda danego celu molekularnego. W swoich badaniach Autor uwzględnił specyfikę trudności w projektowaniu radiofarmaceutyków. W celu pokonania takich trudności w ramach konsorcyjnego projektu, zsyntezowano pochodne aprepitantu - silnego antagonisty NK1R. Związki te zostały wyznakowane metalami i poddane charakterystyce fizykochemicznej. Dodatkowo, zbadano powinowactwo pięciu analogów do receptora NK1R (pochodzenia szczurzego). Wszystkie związki wiązały się słabiej z NK1R w porównaniu do związku wyjściowego. Dalsze prace Autora nad wyjaśnieniem tego zjawiska pozwoliły stwierdzić, że modele kompleksów NK1R z koniugatami aprepitantu opisane w pracy umożliwią racjonalne projektowanie ulepszonych radiofarmaceutyków celowanych w receptor NK1.

W ostatniej pracy opisano serię peptydowych inhibitorów oddziaływania pomiędzy neuropiliną-1 (NRP-1) a czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF-A). Inhibitory NRP-1/VEGF-A hamują angiogenezę, w związku z czym rozważa się zastosowanie ich w terapii przeciwnowotworowej. Nowosyntezywane analogi miały strukturę H-Lys-łącznik-Arg-OH, gdzie łącznik to dwa  $\alpha$ -aminokwasy z grupy: Pro, Ala, Gly, lub jeden  $\omega$ -aminokwas: Ava (kwas 5-aminowalerianowy) lub Ahx (kwas 6-aminokapronowy). Celem badania było ustalenie wpływu ruchomości łącznika na aktywność inhibicyjną. Wyliczone z równania aktywności bardzo dobrze korelowały z danymi eksperymentalnymi. Aby zrozumieć strukturalne podstawy takiej zależności, Habilitant modelował kompleksy inhibitorów z NRP-1. Pojawiające się trudności zostały rozwiązane przez stawianie kolejnych hipotez i ich weryfikacji w badaniach. Z wykorzystaniem autorskich skryptów klastrujących, Autor przeprowadził analizę trajektorii, w której uogólnił i pogrupował obserwowane kontakty poszczególnych aminokwasów peptydu z białkiem. Modelowanie przedstawione w tej pracy umożliwiło strukturalne wyjaśnienie obserwowanych aktywności. Warto podkreślić, że zaproponowany przez Autora w tej pracy dynamiczny model oddziaływania liniowych peptydów z NRP-1 został następnie wykorzystany do objaśniania aktywności inhibitorów w



kilku kolejnych pracach z udziałem Autora, a także przez innych autorów. Zarówno więc szczegółowe wyniki uzyskane w tej pracy, jak i przedstawiony model w ogólności stanowią wartościowe narzędzie do racjonalnego projektowania nowych inhibitorów NRP-1/VEGF-A.

Podsumowując, przedłożony przez Kandydata do oceny cykl artykułów jest powiązany tematycznie i warsztatowo i został opublikowany w renomowanych czasopismach naukowych. W pierwszym (IF = 7,712) spośród trzech obszarów badawczych składających się na jednorodny tematycznie i warsztatowo cykl publikacji, Kandydat był w każdej pracy pierwszym autorem, a jego wkład polegał głównie na sformułowaniu problemów badawczych, przeprowadzaniu badania *in silico*, analizowaniu danych literaturowych w zakresie mutagenyzy receptorów, napisaniu skryptów w języku Python do analizy wyników symulacji. We wszystkich pozostałych artykułach cyklu, których sumaryczny IF wynosi 31,207 Kandydat był drugim autorem. Jego rola w tych pracach była bardzo znacząca – polegała głównie na przeprowadzeniu dokowań, obliczeń kwantowo-chemicznych, opisie i interpretacji SAR, przeprowadzeniu analizy korelacyjnej, wykonaniu symulacji dynamiki molekularnej i napisaniu skryptów do analizy symulacji.

Z całą pewnością można stwierdzić, że wkład Kandydata do nauki w dyscyplinie nauk medycznych jest znaczący. Świadczy o tym nie tylko relatywnie wysoka wartość współczynnika oddziaływania, ale przede wszystkim fakt, iż wiele opracowanych przez niego modeli oddziaływań lek/receptor przedstawił w literaturze po raz pierwszy.

#### **IV. Ocena aktywności naukowej, o której mowa w art. 219 ust. 1 pkt 3 ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce**

Kandydat w 2020 roku, w ramach projektu NCN: HARMONIA 2016/22/M/ST4/00226), rozpoczął staż podoktorski w Zespole Struktury i Dynamiki Makroukładów Uniwersytetu Wrocławskiego, kierowanym przez dr. hab. Jarosława Panka. Tematyką podejmowaną w trakcie stażu było modelowanie aktywności i struktury enzymów w fazie gazowej.

We współpracy z grupą prof. Sándora Benyhe (Institute of Biochemistry, Biological Research Centre, Hungarian Academy of Sciences, Szeged, Hungary) badał oddziaływania 4-anilidopiperidyn z receptorami  $\sigma 1$ . Pierwsze doniesienie na ten temat zostało opublikowane w 2019 roku, w pracy z IF =2.807.



Kandydat od wielu lat współpracuje z Pracownią Peptydów Wydziału Chemii, Uniwersytetu Warszawskiego (grupa prof. Aleksandry Misickiej) w zakresie modelowania inhibitorów oddziaływania pomiędzy neuropiliną-1 (NRP-1) a czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF-A). Współpraca ta zaowocowała kilkoma publikacjami w renomowanych czasopismach tematycznych. Ponadto Habilitant jest wykonawcą w przyznanym dla Pracowni w 2020 roku grantie NCN OPUS: „Radioizotopowo znakowane peptydomimetyczne inhibitory kompleksu VEGF/NRP-1 do obrazowania patologicznej angiogenezy związanej z wczesnymi stadiami formowania się nowotworów złośliwych”. Dodatkowo współpracuje z Pracownią z zakresie syntezy i zastosowania niekanonicznych aminokwasów. W ramach tych badań modeluje oddziaływania peptydów modyfikowanych przez niekanoniczne aminokwasy z receptorami. Owocem tej pracy jest m.in. publikacja z IF = 3.267 (2019).

Ponadto w latach 2014-2019 współpracował z prof. Joanną Sadlej z Narodowego Instytut Leków w Warszawie w ramach grantu NCN OPUS 2013/11/B/ST4/00785, „Fentanylowe opioidowe dopalacze: od molekularnego modelowania do badań in vitro”. Przedmiotem współpracy było modelowanie oddziaływań fentanyli z receptorem MOR oraz koordynacja prac eksperymentalnych w grantie. We współpracę zaangażowani byli również naukowcy z Uniwersytetu Warszawskiego oraz grupa prof. Benyhe. W wyniku tych badań powstało 6 publikacji naukowych.

Od wielu lat Kandydat współpracuje z grupą prof. Jana Cz. Dobrowolskiego z Instytutu Chemii i Techniki Jądrowej w Warszawie. Uczestniczył jako wykonawca w dwóch kierowanych przez prof. Dobrowolskiego grantach. W ramach pierwszego z nich (NCN OPUS, 2013/09/B/ST5/03664, 2014-2017, „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, a owocem tych badań były 4 publikacje. W ramach drugiego projektu (NCN OPUS, 2017/25/B/ST5/02267, 2018-2021, „6xS dla Chiralnych Naftalenodiimidów: Synteza, Symulacje, Struktura, Spektroskopia, Spektroelektrochemia, Sensory”) modelował rozpoznanie chiralne w sensorach opartych na naftalenodiimidach. W wyniku tych badań powstała praca opublikowana w 2019 roku z IF = 10,257.

Opisane współpracy wieloosrodkowe dowodzą, że Kandydat spełnia kolejne kryteria zamieszczone w art. 219 ust. 1 pkt 3 ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce w



brzmieniu: „Stopień doktora habilitowanego nadaje się osobie, która: (...) wykazuje się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.”

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

Mimo, że Kandydat nie jest nauczycielem uniwersyteckim to dzieli się swoją wiedzą w zakresie nowoczesnych technik badawczych w ramach wykładów kursowych dla studentów Studium Doktoranckiego, a także jest promotorem w pięciu ukończonych pracach magisterskich, studentów Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Jest autorem rozdziału teoretycznego i ćwiczeń dotyczących oscylacyjnego dichroizmu kołowego w podręcznikach spektroskopii oscylacyjnej. Kandydat jest także aktywnym popularyzatorem nauki. W latach 2012-2020 opublikował 19 artykułów popularnonaukowych na temat sylwetek osób, które odegrały wybitną rolę w rozwoju chemii leków, odkryć niektórych substancji czynnych, a także nowych trendów i technik stosowanych w chemii leków - np. modelowania molekularnego, spektroskopii VCD, projektowania leków opartego na fragmentach, poszukiwania leków wielocelowych itp. W roku 2019 wygłosił wykład popularyzatorski w ramach XXIII Festiwalu Nauki na temat historii odkrywania i projektowania leków.

#### **VI. Inne osiągnięcia zawodowe**

Kandydat współpracuje z podmiotem gospodarczym jako specjalista chemii obliczeniowej. Od lipca 2019 roku bierze udział w pracach amerykańsko-polskiej spółki Vasa Therapeutics (Encinitas CA, USA/Wrocław, Polska) nad lekiem przeznaczonym do stosowania w jednej z chorób układu sercowo-naczyniowego, finansowanych przez grant NCBiR.

W latach 2013-2021 był kierownikiem dwóch grantów – PRELUDIUM i SONATA. W latach 2014 - 2023 jest wykonawcą w pięciu grantach OPUS i jednym grantem HARMONIA. Uzyskał dwie nagrody Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN i jedną nagrodę nadaną przez Radę Naukową Instytutu Chemii Przemysłowej im. I Mościckiego w Warszawie.



## VI. Konkluzja

Jak wynika z przepisów ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, do postępowania habilitacyjnego może zostać dopuszczona osoba, która posiada stopień doktora oraz osiągnięcia naukowe lub artystyczne, stanowiące znaczny wkład autora w rozwój określonej dyscypliny naukowej lub artystycznej oraz wykazuje się istotną aktywnością naukową lub artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

Dr Piotr Lipiński posiada stopień naukowy doktora nauk chemicznych nadany w 2016 roku uchwałą Rady Naukowej Instytutu Chemii i Techniki Jądrowej na podstawie rozprawy zatytułowanej „Novel aspects of chiral QSPR analysis”.

Jednorodny cykl publikacji, który Habilitant przedstawił jako osiągnięcie naukowe określone w art. 219 ust. 1 pkt 2 lit. b ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, jest dziełem, które ze względu na swoją spójność, kompleksowość i wkład w rozwój dyscypliny nauk medycznych w całości spełnia wymogi określone przez ustawę. Habilitant wykazuje także istotną aktywność naukową w rozumieniu art. w art. 219 ust. 1 pkt 3 ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, realizując swojej badania we współpracy z innymi jednostkami naukowymi. Poza powyższymi wymaganiami formalnymi na uwagę zasługuje również imponująca aktywności naukowa Habilitanta w obszarach badawczych nieobjętych cyklem publikacji, o dużym znaczeniu aplikacyjnym i znaczącym wpływie na rozwój dyscypliny nauk medycznych.

Znaczenie tematyki badawczej, którą zajmuje się Kandydat, (poszukiwanie leków przeciwbólowych i przeciwnowotworowych), jest bardzo ważne, zarówno w płaszczyźnie naukowej jak i społecznej. Używane przez Niego metody badawcze, zwłaszcza duża biegłość w posługiwaniu się technikami *in silico*, w tym modelowania molekularnego i analizy korelacyjnej, daleko wykraczają poza standardy krajowe i nie odbiegają od poziomu wiodących na świecie ośrodków naukowych. Rezultaty uzyskiwane w toku prowadzonych przez Habilitanta badań naukowych utwierdzają w przekonaniu, że techniki komputerowe są przyszłością w sferze efektywnego poszukiwania nowych leków. To zaś prowadzi do bardziej ogólnego wniosku, że pilną potrzebą w naszym kraju staje się włączenie do programów edukacyjnych polskich uczelni nauczania technik komputerowych pozwalających na poszukiwanie nowych leków. Te uwarunkowania podkreślają znaczenie wkładu Habilitanta w rozwój nauk medycznych.



Mając powyższe na uwadze, wyrażam opinię, iż dr n. chem. Piotr Lipiński w zupełności spełnia wymogi określone w art. 219 ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. Wnoszę zatem o dopuszczenie Kandydata do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

*Prof. dr hab. n. med. Jarosław Dudka*



Signed by /  
Podpisano przez:

Jarosław Jerzy Dudka  
Uniwersytet  
Medyczny w Lublinie

Date / Data:  
2022-02-24 10:25