

Ocena dorobku zawodowego oraz osiągnięcia naukowego będącego przedmiotem habilitacji dr Dawida Walerycha

Przebieg pracy zawodowej

Dawid Walerych ukończył studia wyższe na Wydziale Biologii Uniwersytetu Warszawskiego (w ramach Międzywydziałowych Studiów Matematyczno-Przyrodniczych) i uzyskał tytuł magistra biologii w roku 2002. Następnie, w latach 2002-2008 odbył studia doktorskie w ramach Studium Medycyny Molekularnej i w roku 2008 uzyskał stopień doktora nauk biologicznych (w zakresie biochemii) nadany przez Radę Naukową Instytutu Biochemii i Biofizyki PAN w Warszawie. W okresie 2008-2010 odbył staż podoktorski w Zakładzie Biologii Molekularnej Międzynarodowego Instytutu Biologii Molekularnej i Komórkowej (MIBMiK) w Warszawie, a następnie, w okresie 2011-2016 staż podoktorski w Laboratorio Nazionale Consorzio Interuniversitario per Biotecnologie (LNCIB) w Trieście. Od roku 2016 Kandydat zatrudniony jest w Instytucie Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN w Warszawie; w okresie 2016-2018 jako adiunkt w Zakładzie Chorób Neurozwyrodnieniowych, a od 2018 jako kierownik Pracowni Multi-omki Chorób Człowieka.

Głównym przedmiotem zainteresowań badawczych Habilitanta jest od początku jego pracy naukowej białko p53 i udział tego białka w procesach związanych z chorobami nowotworowymi. Tematem jego pracy magisterskiej, wykonanej pod kierunkiem prof. Ewy Bartnik, było „Uzyskanie fuzyjnych dimerów ludzkiego białka p53 poprzez konstrukcję i ekspresję multigenów w *Escherichia coli*.” Temat pracy doktorskiej Habilitanta, wykonanej pod kierunkiem prof. Alicji Żylicz, brzmiał „Wspomaganie aktywności ludzkiego białka p53 przez białka opiekuńcze”. Mechanizmy regulacji białka p53 i jego funkcji onkogennych były również przedmiotem badań Habilitanta w trakcie jego staży podoktorskich w MIBMiK (pod kierunkiem prof. Alicji Żylicz) i LNCIB (pod kierunkiem prof. Giannino Del Sal). Tematyka ta jest również obecna w badaniach prowadzonych przez Habilitanta po jego zatrudnieniu w IMDiK. Tak więc temat osiągnięcia naukowego przedstawiony przez Habilitanta jest konsekwencją jego zainteresowań i pasji badawczych towarzyszących Mu od początku kariery naukowej.

Dorobek publikacyjny. Dr Dawid Walerych jest autorem bądź współautorem 18 publikacji w recenzowanych periodykach naukowych o zasięgu międzynarodowym. Przed uzyskaniem doktoratu Habilitant opublikował 3 prace doświadczalne w czasopismach o łącznym IF ~15, w tym 1 jako pierwszy autor. Po uzyskaniu doktoratu Habilitant opublikował 9 prac

doświadczalnych i 6 prac przeglądowych (w tym jedną o charakterze rozdziału w wydawnictwie książkowym) w czasopiśmie o łącznym IF ~70, w tym 7 jako pierwszy autor. Łączna liczba cytowań prac, których współautorem jest Habilitant wynosi 686 (662 bez autocytowań) wg. bazy Web of Science Core Collection (4/10/2019), a jego aktualny indeks Hirscha wynosi 11. Na uwagę zasługuje dynamiczny przyrost liczby cytowań prac Habilitanta, który nastąpił po roku 2016, co świadczy o jego coraz większej rozpoznawalności w środowisku naukowym. Na podkreślenie zasługuje również to, że praktycznie wszystkie prace Habilitanta były publikowane w czasopiśmie o dużej lub bardzo dużej renomie, a wyjątki od tej reguły (dwie prace w *Oncotarget*) są takim wyjątkami nie z winy Habilitanta.

Praca habilitacyjna.

Osiągnięciem naukowym będącym przedmiotem habilitacji dr Dawida Walerycha jest cykl publikacji pt. „Onkogenne funkcje, regulacja i terapeutyczne wykorzystanie zmienionego mutacjami białka p53 w chorobach nowotworowych człowieka”. W skład cyklu habilitacyjnego wchodzi cztery prace naukowe (w tym jedna przeglądowa i trzy doświadczalne):

- [1] **Walerych D**, Napoli M, Collavin L, Del Sal G*. The rebel angel: mutant p53 as the driving oncogene in breast cancer. *Carcinogenesis*. 2012 Nov;33(11):2007-17. doi: 10.1093/carcin/bgs232.
- [2] **Walerych D**, Lisek K, Sommaggio R, Piazza S, Ciani Y, Dalla E, Rajkowska K, Gaweda-Walerych K, Ingallina E, Tonelli C, Morelli MJ, Amato A, Eterno V, Zambelli A, Rosato A, Amati B, Wiśniewski JR, Del Sal G*. Proteasome machinery is instrumental in a common gain-of-function program of the p53 missense mutants in cancer. *Nat Cell Biol*. 2016 Aug;18(8):897-909. doi: 10.1038/ncb3380.
- [3] Lisek K, Campaner E, Ciani Y, **Walerych D***, Del Sal G*. Mutant p53 tunes the NRF2-dependent antioxidant response to support survival of cancer cells. *Oncotarget*. 2018 Apr 17;9(29):20508-20523. doi: 10.18632/oncotarget.24974.
- [4] **Walerych D***, Pruszko M, Zyla L, Wezyk M, Gaweda-Walerych K, Zylicz A. Wild-type p53 oligomerizes more efficiently than p53 hot-spot mutants and overcomes mutant p53 gain-of-function via a "dominant-positive" mechanism. *Oncotarget*. 2018 Aug 10;9(62):32063-32080. doi: 10.18632/oncotarget.25944.

Znaczenie prac tworzących cykl habilitacyjny. Praca Walerych i wsp. 2012 (publikacja [1]) stanowi przegląd literatury dotyczącej funkcji zmutowanych wariantów p53, szczególnie w kontekście ich roli w raku piersi. Praca podsumowując wiedzę (i jej luki) w zakresie roli mutacji punktowych p53 o charakterze „gain-of-function” (G-o-F) stanowi racjonalne uzasadnienie podjęcia przez Habilitanta tematu, którego dotyczą dwie prace doświadczalne

kluczowe dla cyklu habilitacyjnego (tj. publikacja [2] i publikacja [3]). O wartości i dobrym odbiorze tej pracy przeglądowej świadczy duża liczba jej cytowań (obecnie ok. 160). Praca Walerych i wsp. 2016 (publikacja [2]) stanowi podstawową część cyklu habilitacyjnego i jest niewątpliwie najważniejszym elementem dotychczasowego dorobku naukowego Habilitanta. W pracy tej opisano odkrycie nowej funkcji zmutowanych wariantów p53 (mutanty typu G-o-F) wynikające z ich oddziaływań z czynnikiem transkrypcyjnym NRF2. Praca ta, wykorzystując narzędzia „multi-omiczne” i komplementarne modele badawcze *in vitro* i *in vivo*, dokumentuje zdolność swoistych kompleksów mut_p53/NRF2 do regulacji ścieżki proteasomalnej degradacji białek i zależnych od niej funkcji pro/anty-okogennych, a także dostarcza danych dokumentujących terapeutyczne implikacje odkrytych mechanizmów. Wartość naukową tej pracy należy ocenić bardzo wysoko i uznać, że wśród wielu tysięcy publikacji dotyczących onkogennych funkcji p53 stanowi prawdziwy „landmark”. Praca ta cytowana była do tej pory ok. 70 razy, jednak można się spodziewać, że odniesień do jej treści będzie w piśmiennictwie tematu znacznie więcej. Praca Lisek i wsp. 2018 (publikacja [3]) stanowi pewnego rodzaju uzupełnienie poprzedniej pracy (tj. publikacji [2]). W pracy tej przekonująco udokumentowany jest kolejny pro/anty-onkogenny mechanizm regulowany przez kompleks mut_p53/NRF2, tym razem dotyczący ścieżek regulujących komórkową odpowiedź na stres oksydacyjny (temat jedynie zasygnalizowany w publikacji [2]); praca ta była już cytowana 10 razy co (mając na względzie krótki okres jaki upłynął od jej publikacji) również wskazuje na bardzo dobry odbiór przez środowisko badaczy zajmujących się tematem. Większość badań, których wyniki przedstawiono w wymienionych wyżej pracach, została wykonana w trakcie stażu podoktorskiego Habilitanta w LNCIB w Trieście. Ostatnim elementem cyklu habilitacyjnego jest praca Walerych i wsp. 2018 (publikacja [4]), w której opisano mechanizm hetero-tetrameryzacji zmutowanych i prawidłowych form p53. Wyniki tej pracy (przede wszystkim dokumentacja dominującej roli prawidłowej formy p53 w przypadku równoważnej ilości obu form białka) stanowią interesujący wkład do wyjaśnienia zjawiska *loss-of-heterozygosity* (LoH), tj. utraty prawidłowego allelu *TP53* w trakcie procesu nowotworzenia. Praca ta ilustruje ciekawą i dobrze udokumentowaną obserwację, jest jednak niewątpliwie najsłabszym elementem cyklu habilitacyjnego (również przez swój nadmiernie „przegadany” charakter); praca nie była dotychczas cytowana. Wyniki zawarte w publikacji [4] zostały uzyskane przez Habilitanta częściowo przed jego wyjazdem na staż w LNCIB, a częściowo po powrocie i zatrudnieniu w IMDiK. Najważniejsze wnioski wynikające z prac składających się na cykl habilitacyjnych zostały w bardzo dobrej formie przedstawione przez Habilitanta w Autoreferacie (strony 6-10), nie ma więc potrzeby ich powielania w tekście recenzji.

Rola Habilitanta w powstaniu prac tworzących cykl habilitacyjny. Dr Walerych jest pierwszym autorem w trzech pracach tworzących cykl (publikacje [1], [2] i [4]), a w dwu autorem korespondencyjnym (publikacje [3] i [4], w tej pierwszej jako jeden z dwu autorów

korespondencyjnych). Zgodnie z oświadczeniem Habilitanta jego udział w powstaniu tych prac był następujący: publikacja [1] – 80%, publikacja [2] – 60%, publikacja [3] – 35%, publikacja [4] – 75%. Ta (samo)ocena Habilitanta jest spójna zarówno z oświadczeniami współautorów załączonymi do wniosku jak i z informacją o roli współautorów zawartą w poszczególnych publikacjach. Należy więc uznać, że indywidualny wkład Habilitanta był decydujący dla powstania publikacji tworzących cykl habilitacyjny. Na podkreślenie zasługuje fakt, że w przypadku najważniejszej pracy cyklu (tj. publikacji [2]) wykonanej w trakcie stażu podoktorskiego Habilitant był odpowiedzialny nie tylko za przygotowanie i przeprowadzenie doświadczeń, ale również za przygotowanie jej oryginalnej koncepcji i systemową interpretację wyników, co niewątpliwie świadczy o jego dojrzałości naukowej.

Inne osiągnięcia zawodowe.

Projekty grantowe. Habilitant był/jest kierownikiem trzech grantów finansowanych przez NCN:

- Miniatura 2017/01/X/NZ3/01772 (2018): „Wpływ oligomeryzacji na onkogeną aktywność mutantów p53”
- Opus 2017/25/B/NZ5/01343 (2018-2021): „Identyfikacja i terapeutyczne wykorzystanie szlaków molekularnych regulowanych przez proteasom w chorobach nowotworowych człowieka”
- Sonata Bis 2017/26/E/NZ5/00663 (2018-2022): „Multi-onko-mapa: mapowanie funkcji wiodących onkogenów w chorobach nowotworowych człowieka metodami multi-omiki”

Habilitant był/jest również beneficjentem dwu prestiżowych grantów o charakterze stypendium:

- Grant *Federation of European Biochemical Societies* long-term fellowship (2012-2014); projekt „Mutant p53 as the driving oncogene in the triple negative breast cancer” realizowany w LNCIB
- Grant *Marie-Curie Individual Fellowship* H2020/795441 (2018-2020); projekt „Identification of the proteasome machinery targets in human cancer” realizowany w IMDiK

Nagrody i wyróżnienia. Habilitant był laureatem szeregu wyróżnień za prowadzone przez Niego prace badawcze:

- Nagroda (stypendium) Ministra Edukacji Narodowej dla studentów, 1999-2001 (trzy kolejne lata),
- Nagroda (stypendium) START, Fundacja na rzecz Nauki Polskiej, 2005

- Nagroda Jakuba Parnasa Polskiego Towarzystwa Biochemicznego za najlepszą publikację biochemiczną, 2010 (za pracę Walerych i wsp. Hsp70 molecular chaperones are required to support p53 tumor suppressor activity under stress conditions. *Oncogene*. 2009;28:4284-94).
- FEBS Youth Travel Fund grant, 2009.

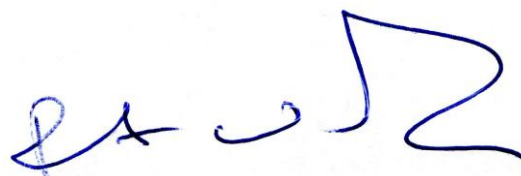
Opieka nad rozwojem młodych badaczy i działalność dydaktyczna. Habilitant był opiekunem i promotorem pomocniczym czterech prac doktorskich: dr Carolina Marotta, dr Valeria Capaci i dr Kamil Lisek (zakończone prace doktorskie, opieka w trakcie stażu podoktorskiego w Trieście), oraz mgr Zuzanna Staszczak (członek obecnego zespołu badawczego Habilitanta w IMDiK). Ponadto Habilitant podejmował szereg innych aktywności dydaktycznych i popularyzujących naukę. M.in. prowadził zajęcia laboratoryjne dla stypendystów Krajowej Fundacji na Rzecz Dzieci (2002-2006) oraz zajęcia w trakcie warszawskiego Festiwalu Nauki (2000-2008). W trakcie stażu podoktorskiego w LNCIB prowadził cykl wykładów z biologii molekularnej dla studentów i doktorantów uniwersytetu w Trieście (2012-2015).

Działalność organizatorska. Habilitant zorganizował Pracownię Multi-omki Chorób Człowieka w Instytucie Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej. Obecnie kierowany przez niego zespół składa się z 2 badaczy typu post-doc, doktoranta i pracownika technicznego.

Podsumowanie.

Prace tworzące cykl habilitacyjny zawierają wyniki stanowiące oryginalny i znaczący wkład w rozwój dyscypliny naukowej, w której specjalizuje się Habilitant. Wiele prac, których autorem i współautorem jest Habilitant, ma bardzo dużą rozpoznawalność w środowisku naukowym. Łączny poziom aktywności zawodowej, zarówno naukowej jak i dydaktycznej, jest bardzo dobry i wskazuje na dojrzałość i samodzielność naukową Kandydata.

W mojej opinii dr Dawid Walerych po uzyskaniu stopnia doktora bez wątplenia wykazał się osiągnięciami i aktywnością naukową spełniającymi warunki określone w art. 16 *Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki*. W związku z powyższym pozytywnie opiniuję wniosek Habilitanta i wnoszę o kontynuację postępowania habilitacyjnego.



Prof. dr hab. Piotr Widłak
Centrum Onkologii – Instytut

Gliwice, 7.10.2019