



Prof. dr hab. Krzysztof Zabłocki

Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego

Polska Akademia Nauk, Warszawa

Ocena osiągnięcia i dorobku naukowego dr Michała Szymańskiego

1. Podstawowe informacje o Habilitancie

Dr Michał Szymański uzyskał w roku 2007 licencjat (Bachelor of Science) w naukach biomedycznych i biofizycznych w Zakładzie Biologii i Biochemii (Biology and Biochemistry Department) na University of Texas Medical Branch w Galveston (TX) USA za pracę zatytułowaną „Charakterystyka strukturalna i funkcjonalna białka błonowego HMW1B z *Haemophilus influenzae*” wykonaną pod kierunkiem dr. H.J. Yeo. W tym samym miejscu cztery lata później (w roku 2011), obronił z wyróżnieniem rozprawę doktorską zatytułowaną „Inicjowane przez helikazę formowanie kompleksów makromolekularnych zaangażowanych w replikację i naprawę DNA”. Promotorem rozprawy był prof. Włodek M. Bujelowski. Od początku swojej kariery czyli od roku 2004 Pan Michał Szymański był zatrudniony kolejno:

01/2004 -12/2004 jako asystent naukowy w firmie chemiczno-biotechnologicznej Polyorganix Inc., w Houston (TX) USA;

01/2005 – 05/2007 jako asystent naukowy w grupie dr. H.J. Yeo. Zakładzie Biologii i Biochemii (Biology and Biochemistry Department) na University of Texas Medical Branch w Galveston (TX) USA;

08/2007 -12/2011 jako asystent naukowy (doktorant) w zespole prof. Włodka M. Bujalowskiego w Zakładzie Biologii i Biochemii (Biology and Biochemistry Department) na University of Texas Medical Branch w Galveston (TX) USA;

01/2012 -04/2013 odbywał staż podoktorski w tym samym zespole;

05/2013 -01/2017 (2016?) odbywał drugi staż podoktorski w zespole prof. Whitney Y. Yin w Zakładzie Farmakologii i Toksykologii w tym samym Uniwersytecie od lutego 2016 do września 2017 miał stanowisko Research Scientist w tym samym zespole.

Od października 2017 do chwili obecnej jest zatrudniony na stanowisku adiunkta i kierownika Pracowni Biologii Strukturalnej na Międzyuczelnianym Wydziale Biotechnologii Uniwersytetu Gdańskiego i Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

2. Ocena osiągnięcia naukowego

Podstawą do ubiegania się przez dra Michała Szymańskiego o nadanie stopnia doktora habilitowanego jest osiągnięcie naukowe zatytułowane „*Strukturalne podstawy replikacji i naprawy ludzkiego mitochondrialnego DNA*” które zostało przedstawione w postaci czterech prac doświadczalnych (*Nature Communications, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Proceedings of National Academy of Sciences USA i EMBO Journal*) publikowanych w latach 2015-2017. W dwóch przypadkach dr Michał Szymański jest pierwszym autorem, w jednej pracy jest jednym z dwóch „pierwszych” autorów i w jednej jest szóstym autorem wśród dziesięciu. Swój udział w kolejnych pracach Habilitant ocenił na 70%, 20%, 40% i 70% oraz wskazał, które z przedstawionych w pracach wyników powstały z jego udziałem i są jego wkładem. Ocena ta jest spójna z deklaracjami pozostałych autorów, którzy opisali swój udział w każdej z publikacji.

Część merytoryczna autoreferatu rozpoczyna się treściwym klarownie napisanym wstępem, po którym Habilitant formułuje główny cel badań i cel każdej z publikacji składających się na osiągnięcie naukowe. Celem głównym jest „charakterystyka funkcjonalna i strukturalna białek Polγ i EXOG, odpowiedzialnych za replikację oraz naprawę mitochondrialnego DNA u ludzi”. Oprócz zrozumienia molekularnych podstaw replikacji i naprawy mtDNA człowieka, habilitant skupia się na toksyczności leków przeciwwirusowych i mutacji w obrębie mtDNA, które są przyczyną chorób mitochondrialnych oraz są związane z procesem starzenia. Następnie Habilitant omawia kolejne prace wchodzące w skład osiągnięcia naukowego.

Pierwsza z prac doświadczalnych wchodzących w skład cyklu (*Structural basis for processivity and antiviral drug toxicity in human mitochondrial DNA replicase. Szymanski, M.R., Kuznetsov, V.B., Shumate, C., Meng, Q., Lee, Y-S., Patel, G., Patel, S.S., Yin W.Y. (2015). EMBO J. 34(14):1959-70. cytowana 17 razy; udział Habilitanta:70%*) dotyczy rozwiązania struktury holoenzymu Polγ, enzymu którego mutacje są przyczyną wielu chorób mitochondrialnych nie wyjaśnialnych jedynie na podstawie mutacji w obrębie cząsteczki apoenzymu. Dzięki odpowiednim modyfikacjom metody krystalizacji uzyskano kryształy holoenzymu i rozwiązano strukturę tego białka oraz oddziaływania pomiędzy jego domenami podczas katalizy. Scharakteryzowano także znaczenie konkretnych mutacji w obrębie holoenzymu w rozwoju chorób mitochondrialnych. Badanie te mają nie tylko znaczenie poznawcze ale być może także diagnostyczne, pozwalając na przewidywanie zmian fenotypowych i przez to przebiegu choroby u osób z konkretnymi mutacjami w genie kodującym polimerazę. Co więcej, zasugerowano mechanizm działania leku przeciw wirusowego, który ma zdolność łączenia się także z tym enzymem. Przedstawione wyniki są nowatorskie i bardzo dobrze opublikowane. Stanowią one podstawę do dalszych badań, między innymi opisanych w drugiej pracy doświadczalnej niniejszego osiągnięcia.

Druga praca doświadczalna (*Probing the Structural and Molecular Basis of Nucleotide Selectivity by Human Mitochondrial DNA Polymerase γ. Sohl, C.D*, Szymanski, M.R*, Mislak, A.C., Shumate, K.C., Amiralaei, S., Schinazi, F.R., Anderson K.S., Yin W.Y. (2015). Proceedings of National Academy of Sciences of the United States of America. 112(28):8596-601. Cytowana 10 razy, udział Habilitanta: 40%*) dotyczy ważnego ze skutków ubocznych terapii przeciwwirusowej z zastosowaniem inhibitorów odwrotnej transkryptazy, jak to jest w przypadku infekcji HIV. Badania strukturalne i kinetyczne oraz ukierunkowana mutagenesa pozwoliły ustalić, że inhibitory i substraty odwrotnej transkryptazy wiążą się z nią według innego mechanizmu niż z Polγ, co daje szansę na stworzenie leków o większej selektywności antywirusowej, a zatem o mniejszej

toksyczności. Uzyskanie wyniki mają bardzo dużą rangę poznawczą i są bardzo pożądane z terapeutycznego punktu widzenia.

Trzecia praca doświadczalna (*DNA Polymerase- γ R953C Mutant Linked to ART-Associated Mitochondrial Toxicity*. Li, M., Mislak, A.C., Foli, Y., Agbosu, E., Bose, V., Bhandari, S., **Szymanski, M.R.**, Shumate, C.K., Yin, W., Anderson, K.S., Paintsil, E. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2016 Aug 22;60(9):5608-11. Cytowana 2 razy *Udział Habilitanta: 20%*) to kolejny etap spójnych tematycznie badań. Wykazano na podstawie zaawansowanych procedur molekularnych oraz rozwiązując strukturę białka, że mutacje i polimorfizmy genu *Poly* mogą decydować o wrażliwości tego enzymu na inhibitory odwrotnej transkryptazy stosowane w leczeniu niektórych infekcji wirusowych. Zasugerowano, że zindywidualizowana terapia bazująca na genotypowaniu pacjenta i wykrywania polimorfizmów oraz identyfikowaniu mutacji może pozwolić na najwłaściwszy dobór leku, maksymalizując pozytywne skutki terapii i minimalizując negatywne związane z hamowaniem *Poly*.

Czwarta praca doświadczalna (*A novel domain in human EXOG converts apoptotic endonuclease to DNA- repair exonuclease*. **Szymanski, M.R.**, Yu, A., Gmyrek, A.M., White, M.A., Molineux, I.J., Lee, J.C., Yin W.Y. *Nature Communications*. 2017 May 3;8:14959. *Artykuł rekomendowany i umieszczony na portal Faculty1000, Praca cytowana 3 razy, udział Habilitanta 70%*) dotyczy specyficznie mitochondrialnej endonukleazy EXOG, stanowiącej jedno z białek mitochondrialnego kompleksu naprawczego, bez którego naprawa mtDNA jest niemożliwa. W celu scharakteryzowania tego białka wykonano szereg procedur umożliwiających jego odłączenie od wewnętrznej błony mitochondrialnej pozwalających na uzyskanie go w ilościach wystarczających do rozwiązania struktury, przeprowadzenia badań kinetycznych dimeru EXOG i w efekcie opisano zmiany konformacji zachodzące podczas procesu katalitycznego. Ostatecznie zaproponowano nowy model opisujący proces naprawy mtDNA nazwany modelem „ciąćcia i wypełniania”

Sumaryczny współczynnik oddziaływania czyli *impact factor* powyższych publikacji (obliczony na podstawie wartości z roku ich ukazania się drukiem) wynosi **35,9**. Według aktualnych danych Web of Science prace doświadczalne były cytowane **35** razy. Jest to dorobek zasługujący na uznanie.

Na podkreślenia zasługuje fakt, że przedstawione w tych publikacjach wyniki są zdecydowania nowatorskie i stanowią spójną całość pod względem podejmowanej tematyki, w efekcie umożliwiając zaproponowanie nowego modelu opisującego proces naprawy mtDNA. Ponadto, merytoryczne opisy tych publikacji przedstawione w autoreferacie są obszerne, bardzo klarowne i wyraźnie podkreślające to, co jest sednem i sukcesem opisywanych badań. Habilitant omawia kolejne publikacje zestawiając je w sposób chronologiczny, co podkreśla stopniowy, wieloetapowy proces rozwiązywania postawionego zagadnienia.

Podsumowując, osiągnięcie naukowe Habilitanta oceniam bardzo wysoko jako wnoszące niezwykle ciekawe dane prowadzące do nowatorskich konkluzji w trudnym i słabo rozpoznanym obszarze badań nad replikacją i naprawą mtDNA.

Ocena pozostałego dorobku naukowego Habilitantki

Dorobek Habilitanta powstały przed i po otrzymaniu stopnia doktora i nie wchodzący w skład osiągnięcia będącego podstawą habilitacji jest w autoreferacie podzielony na cztery obszary tematyczne. Są to:

1. Charakterystyka strukturalna i funkcjonalna białek błonowych.
2. Inicjowane przez helikazę tworzenie się kompleksów makromolekularnych zaangażowanych w replikację i naprawę DNA.
3. Molekularne podstawy oddziaływań białek gospodarza z białkami wirusa
4. Charakterystyka strukturalna i funkcjonalna białek zaangażowanych w replikację i naprawę DNA.

Każde z tych zagadnień zostało w autoreferacie skrótowo ale treściwie omówione ze wskazaniem najważniejszego wyniku tych badań a uwagę zwraca fakt, że uzyskane wyniki zostały przedstawione w 18 publikacjach zamieszczonych w wysoko notowanych publikacjach, w 9 z nich Habilitant jest pierwszym autorem mającym bardzo duży wkład w ich powstania. Sumaryczny impact factor Habilitanta z godny z rokiem opublikowania wynosi **100**, Indeks Hirscha **9/10** WoS/Google Scholar, a liczba cytowań według WoS wynosi **179** a bez autocytowań 134. Jest to dobry wynik chociaż zważywszy, że pierwsza praca Habilitanta ukazała się w roku 2008 dostrzegam pewien dysonans między wysoką jakością prowadzonych badań a jednak stosunkowo niewielką liczbą cytowań.

Habilitant uczestniczył aktywnie (prezentacja plakatów) w 43 konferencjach krajowych i zagranicznych i trzykrotnie wygłosił wykład w czasie takich konferencji. Ponadto wygłosił 9 gościnnych wykładów zarówno w polskich jak i zagranicznych ośrodkach naukowych. Jest także laureatem 13 nagród i wyróżnień, w tym za najlepsze prezentacje podczas międzynarodowych konferencji naukowych, za wybitne osiągnięcia naukowe podczas studiów doktoranckich na University of Texas. Dwukrotnie uzyskał roczne stypendium Robert A. Welch Foundation.

Ważną pozycję w dorobku naukowym Habilitanta zajmuje udział w 11 grantach. W trzech z nich, obecnie realizowanych (EMBO, FNP i NCN) Habilitant jest kierownikiem, co już samo jest doskonałym osiągnięciem. W pozostałych finansowanych przez National Institute of General Medical Sciences, USA był wykonawcą. Ponadto kierował sześcioma projektami realizowanymi we współpracy z naukowcami z innych ośrodków oraz z przedsiębiorcami. Ponadto Habilitant jest członkiem konsorcjum naukowego na rzecz Narodowego Centrum Kriomikroskopii Elektronowej SOLARIS. Jest to imponujące zestawienia i nie wymaga komentarza. Habilitant należy do dwóch towarzystw naukowych (Protein Society oraz Biophysical Society), a w przeszłości był aktywnym członkiem w czterech studenckich/doktoranckich organizacjach naukowych.

W swojej karierze naukowej Habilitant ma także dwa staże podoktorskie odbyte na University of Texas, w tym jeden w innej jednostce naukowej (w innym zespole) niż ta, w której odbywał studia doktoranckie.

Podsumowując tę część recenzji, bardzo wysoko oceniam aktywność naukową Habilitanta, poziom prowadzonych badań, umiejętność nawiązywania współpracy naukowej, aktywność

społeczną oraz zdobywania środków finansowych. To wszystko wskazuje, że Habilitant ma cechy i umiejętności jakie stawia się liderom zespołów naukowych.

Ważną pozycję w aktywności Habilitanta zajmuje działalność popularyzatorska i dydaktyczna. Oprócz dawania wywiadów i udziału w reportażach popularnonaukowych, pracował jako asystent i wykładowca na University of Texas. Ponadto, od roku 2018 jest promotorem pomocniczym na Międzyuczelnianym Wydziale Biotechnologii Uniwersytetu Gdańskiego i Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Ponadto Habilitant pracował w zespołach eksperckich i konkursowych zarówno podczas pobytu w USA jak i w Polsce jako Ekspert dla FNP. Był też kilkunastokrotnie proszony o wykonanie recenzji manuskryptów dla renomowanych czasopism naukowych

Wniosek końcowy

Dr Michał Szymański jest współautorem 22 publikacji umieszczonych w czasopismach o dużej i bardzo dużej renomie. Cztery spośród tych prac dotyczących białek mitochondrialnego mechanizmu naprawy DNA oraz kinetyki tego procesu tworzą osiągnięcie naukowe będące podstawą wniosku habilitacyjnego. W 3 z tych prac Habilitant jest zdecydowanie wiodącym autorem, a w jednej jego 20% udział jest niewątpliwie bardzo ważny i bez niego praca by nie powstała. Ponadto Habilitant jest współautorem wielu innych bardzo wartościowych prac doświadczalnych, w wielu z nich jako pierwszy autor z istotnym wkładem własnym co, świadczy o dużej aktywności naukowej. Bardzo wysoko oceniam aktywność dydaktyczną Habilitanta, która jest naturalną konsekwencją pracy na wyższej uczelni.

Biorąc pod uwagę całokształt działalności zawodowej uważam, że dorobek Habilitanta całkowicie spełnia warunki określone w art., 16 i 17 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. (Dz. U z 2003r., nr 65, z późniejszymi zmianami; Dz. U. z 2005 r., nr 164, Dz. U z 2011 r., nr 84) o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki) i zdecydowanie popieram wniosek o nadanie Dr Michałowi Romanowi Szymańskiemu stopnia doktora habilitowanego.



Warszawa, 17 czerwca 2019 roku