

Dziękuję MWB UG i GUMed
Wpłynęło dnia 07-05-2019
L. dz. nr 1000/27/2018

Kraków, 29 kwietnia 2019 r.



UNIwersytet
JAGIELLOŃSKI
W KRAKOWIE

OCENA

osiągnięcia naukowego zatytułowanego

„Deubikwitynacja jako mechanizm kontroli funkcji retikulum endoplazmatycznego oraz degradacji niewłaściwie zlokalizowanych białek”

oraz pozostałego dorobku naukowego i działalności dydaktycznej i organizacyjnej

dr Pawła Leźnickiego

Ocena formalna

Ocenę dorobku **dr Pawła Leźnickiego** przygotowałam w oparciu o materiały w postaci:

- autoreferatu w języku polskim i języku angielskim, w którym opisano najważniejsze wyniki w ramach osiągnięcia stanowiącego podstawę postępowania habilitacyjnego oraz przedstawiono i scharakteryzowano rozwój kariery naukowej przed i po uzyskaniu stopnia naukowego doktora,
- wykazu osiągnięć dydaktycznych, sprawowanej opiece nad studentami, współpracy naukowej i popularyzacji nauki
- tekstów 5 publikacji stanowiących monotematyczny cykl prac wskazanych jako osiągnięcie naukowe stanowiące podstawę postępowania habilitacyjnego,
- oświadczeń wybranych współautorów prac stanowiących podstawę postępowania habilitacyjnego,

Ocena ogólna

Dr Paweł Leźnicki swoją pracę magisterską wykonał na Międzyuczelnianym Wydziale Biotechnologii Uniwersytetu Gdańskiego i Akademii Medycznej w Gdańsku, którą obronił w 2006 roku. Kontynuując pracę naukowo-badawczą Habilitant w roku 2010 na podstawie rozprawy doktorskiej zatytułowanej “The biogenesis of tail-anchored membrane proteins at the endoplasmic reticulum” zdobył stopień doktora nauk biologicznych w zakresie biochemii. Praca doktorska została wykonana w Wielkiej Brytanii, na Uniwersytecie w Manchester a promotorem pracy był Prof. Stephen High. Od roku 2010 do chwili obecnej dr Leźnicki był/jest zatrudniony na powyższym Uniwersytecie

Wydział Biochemii,

Biofizyki i Biotechnologii

Zakład Biotechnologii

Medycznej

dr hab. Agnieszka Łoboda

ul. Gronostajowa 7

PL 30-387 Kraków

tel. +48 12 664 6412

fax. +48 12 664 6918

agnieszka.loboda@uj.edu.pl

<http://biotka.mol.uj.edu.pl/zbm>

(najpierw na stanowisku Research Assistant, później jako Postdoctoral Research Associate). Okres ten był przerwany 2,5-letnim pobytem na Uniwersytecie w Dundee w Wielkiej Brytanii.



UNIwersytet
JAGIELLOŃSKI
W KRAKOWIE

Ocena dorobku naukowego

Dorobek naukowy dr Leźnickiego obejmuje 13 prac, w tym 12 prac oryginalnych i 1 pracę przeglądową opublikowanych w czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports oraz 1 publikację przeglądową w czasopiśmie Postępy Biochemii.

Według bazy Web of Science, indeksowane tam prace były cytowane 327 razy (bez autocytacji 294 razy), łączny współczynnik oddziaływania (IF) wszystkich prac wynosi 64,974. Indeks H równy 10 jest dobrym parametrem.

Tematem przewodnim zainteresowań badawczych dr Leźnickiego jest przede wszystkim poznanie biochemicznych mechanizmów odpowiedzialnych za degradację białek (błonowych i wydzielniczych). Tematyka ta (jej różne aspekty) stanowią zarówno główny zakres prac zgłoszonych jako osiągnięcie naukowe w postępowaniu habilitacyjnym jak i w pozostałych pracach. Co ważne, dr Leźnicki dokonuje ciągłego rozwoju naukowego i liczba publikacji po uzyskaniu stopnia doktora jest zdecydowanie wyższa niż przed rokiem 2010, kiedy uzyskał ten stopień. Pierwsza praca Habilitanta to publikacja przeglądowa z 2005 roku zawarta w Postęпах Biochemii, opisująca wpływ agregacji na toksyczność białek z powtórzeniami poliglutaminowymi. Kolejna praca, z 2007 roku, w której dr Leźnicki jest 3 autorem, została opublikowana w czasopiśmie Journal of Cell Science. Co ciekawe, w tym czasopiśmie Habilitant opublikuje kolejnych 6 prac w latach 2010-2018 (już po uzyskaniu stopnia doktora). Ponadto, w dorobku dr Leźnickiego znajdują się jeszcze prace opublikowane w takich czasopismach, jak PLoS One, Cell Stress Chaperones, FEBS Lett, Biochem J oraz PNAS. W 7 z 13 publikacji z bazy JCR, Habilitant jest pierwszym autorem (lub na prawach pierwszego równorzędnego autora).

Wydział Biochemii,
Biofizyki i Biotechnologii

Zakład Biotechnologii
Medycznej

dr hab. Agnieszka Łoboda

Podsumowując: Analiza dorobku naukowego Habilitanta wskazuje na znaczące powiększenie dorobku publikacyjnego po uzyskaniu stopnia doktora.

ul. Gronostajowa 7

PL 30-387 Kraków

tel. +48 12 664 6412

fax. +48 12 664 6918

agnieszka.loboda@uj.edu.pl

<http://biotka.mol.uj.edu.pl/zbm>

Ocena monotematycznego cyklu prac stanowiącego osiągnięcie naukowe
w postępowaniu habilitacyjnym

- ocena parametryczna (ilościowa)

Oceniane osiągnięcie naukowe zatytułowane „**Deubikwitynacja jako mechanizm kontroli funkcji retikulum endoplazmatycznego oraz degradacji niewłaściwie zlokalizowanych białek**” stanowi cykl 5 monotematycznych publikacji naukowych z lat 2012-2018. Prace te były cytowane łącznie 85 razy (stan na 23.04.2019, wg bazy Web of Science, analiza wykonana przez recenzenta), ich sumaryczny IF (wg roku publikacji) wynosi 26,839, a liczba punktów MNiSW równa jest 190. We wszystkich pracach Habilitant pełni funkcję pierwszego autora, z tym, że w dwóch z tych prac, pierwsze autorstwo jest dzielone z drugim współautorem. Dr Leźnicki deklaruje swój wkład na 35-90%. W dwóch pracach jest również współautorem korespondencyjnym.

Ocena parametryczna (choć nie jest do końca miarodajna) wskazuje, że dr Leźnicki miał wiodący udział w powstaniu przedstawionych prac, choć udział ten był różny w zależności od danej publikacji. Niewątpliwym osiągnięciem jest praca dwuautorska opublikowana w 2012 r. w PNAS, wskazująca na dominującą rolę Habilitanta. Podobna sytuacja występuje w przypadku pracy „*Mechanisms of regulation and diversification of deubiquitylating enzyme function*”, J Cell Sci. 2017, gdzie Habilitant jest jednym z dwóch autorów pracy przeglądowej.

Zdecydowanie wieloautorskie są pozostałe publikacje i w takich pracach określanie udziału (procentowe) jest zawsze trudne. Dla przykładu, w publikacji „*Expansion of DUB functionality generated by alternative isoforms - USP35, a case study*” J Cell Sci. 2018, w której całkowita liczba autorów wynosi 13, Habilitant jest równorzędnym pierwszym autorem i deklaruje swój udział na 60%. Biorąc pod uwagę szczegółowy opis wkładu dr Leźnickiego – przeprowadzenie doświadczeń pokazanych na kilku rycinach (Ryc. 2, 3, 4, 5, 6A, E i F), napisanie manuskryptu i kontakt z wydawnictwem oczywiste jest, że wkład ten był dominujący. Z formalnego punktu widzenia dołączone oświadczenia 4 współautorów tej publikacji są poprawne, jednak bardzo pożądanym byłoby oświadczenie równorzędnego pierwszego autora (J. Natarajan). Trudno określić, jaki był podział prac między tymi (pierwszymi – równorzędnymi) autorami. Brak tego oświadczenia (choć trudno ocenić dlaczego go nie załączono, może to wynikać z przypadków losowych) uważam za pewien mankament tego postępowania.



UNIwersytet
JAGIELLOŃSKI
W KRAKOWIE

Wydział Biochemii,
Biofizyki i Biotechnologii

Zakład Biotechnologii
Medycznej

dr hab. Agnieszka Łoboda

ul. Gronostajowa 7
PL 30-387 Kraków
tel. +48 12 664 6412
fax. +48 12 664 6918
agnieszka.loboda@uj.edu.pl
<http://biotka.mol.uj.edu.pl/zbm>

Oceniając pozostałe prace należy podkreślić, iż dr Leźnicki ma niewątpliwie duże doświadczenie w wykonywaniu doświadczeń i analizie wyników. Wie jak przygotować manuskrypt publikacji i doprowadzić do jego opublikowania.

Podsumowując, można wnioskować, iż dr Leźnicki jest dobrym eksperymentatorem i ma (pewne) doświadczenie w całościowym procesie prowadzącym do opublikowania prac eksperymentalnych i przeglądowych.

- ocena merytoryczna

Podstawowym problemem naukowym, jakim zajmował się Habilitant było zbadanie mechanizmów kontrolujących degradację białek. Autor w Autoreferacie podkreśla, że badał zarówno białka błonowe jak i sekrecyjne. Tu nasuwa mi się uwaga „lingwistyczna”. Choć słowo sekrecyjne jest używane w języku polskim to można się zastanowić czy jest poprawne i czy nie lepiej mówić o białkach wydzielniczych. W Słowniku Języka Polskiego nie mogę znaleźć sformułowania „sekrecyjny” i w mojej opinii lepiej używać słowa „wydzielniczy”.

Autoreferat jest przygotowany prawidłowo. Habilitant w przystępny i skrótowy sposób opisuje proces ubikwitynacji w proteasomie. Przedstawia również enzymy deubikwitynujące oraz opisuje potranslacyjny transport białek do retikulum endoplazmatycznego. Podkreśla, że proces ten obejmuje kilka równoległych mechanizmów i opisuje m.in. szlak wykorzystywany przez białka błonowe tzw. „tail-anchored” (TA). Podkreśla, że choć tematyka np. roli białka Bag6 z powyższego szlaku, zarówno w potranslacyjnym transporcie białek do retikulum endoplazmatycznego jak i w degradacji niewłaściwie zlokalizowanych białek (tzw. MLPs) była dość dobrze poznana, to badania zaprezentowane w pracy **Leznicki and High, PNAS 2012** pozwoliły na określenie roli innych (niż Bag6) czynników transportu potranslacyjnego. Habilitant szczegółowo opisuje zarówno stworzenie systemu eksperymentalnego, pozwalającego na monitorowanie ubikwitynacji MLPs jak i przedstawia najważniejsze wyniki identyfikujące białko SGTA jako modulator stabilizacji MLPs.

Zagadnienia dotyczące oddziaływań pomiędzy kompleksami BAG6 i SGTA oraz ich roli w kontroli jakości MLPs została gruntownie zbadana w pracy **Leznicki et al., PLoS One. 2013**. Autor skoncentrował się na określeniu, która z domen białka Bag6 jest odpowiedzialna za wiązanie z SGTA i wykazał nadrzędną rolę domeny UBL. Równocześnie



UNIWERSYTET
JAGIELLOŃSKI
W KRAKOWIE

Wydział Biochemii,
Biofizyki i Biotechnologii
Zakład Biotechnologii
Medycznej

dr hab. Agnieszka Łoboda

ul. Gronostajowa 7
PL 30-387 Kraków
tel. +48 12 664 6412
fax. +48 12 664 6918
agnieszka.loboda@uj.edu.pl
<http://biotka.mol.uj.edu.pl/zbm>

badał jak białko Bag6 rozpoznaje hydrofobowe polipeptydy i w tym przypadku obserwował, iż domeny UBL i BAG nie są do tego konieczne.

Dalsze badania działania białka SGTA przedstawione w publikacji **Leznicki, Korac-Prlic et al, J Cell Sci. 2015** wykazały jego oddziaływanie z proteasomalnym receptorem ubikwityny, Rpn13. W publikacji udowodniono, że oddziaływanie SGTA-Rpn13 jest bezpośrednie oraz zidentyfikowano, że za wiązanie to odpowiedzialna jest domena TPR. Ponadto seria kolejnych doświadczeń pozwoliła na wyciągnięcie wniosku, iż SGTA może kontrolować jakość MLPs nawet na końcowych etapach całego szlaku, już po dostarczeniu do proteasomu, poprzez stymulację deubikwitynacji MLPs na proteasomach.

Wyniki swoich prac oraz inne analizy dotyczące roli enzymów deubikwitynujących w kontrolę degradacji MLPs Habilitant opisał w pracy przeglądowej **Leznicki and Kulathu, J Cell Sci. 2017**, podkreślając, iż funkcje powyższych enzymów mogą być regulowane na wielu płaszczyznach, w tym poprzez modyfikacje potranslacyjne, obróbkę proteolityczną, obecność alternatywnych izoform czy też przez oddziaływania z innymi białkami. Publikacja ta jest doskonałym podsumowaniem dotychczasowego stanu wiedzy i stanowi dobre wprowadzenie do pracy **Leznicki, Natarajan et al. 2018**, w której badano wpływ występowania alternatywnych izoform białka deubikwitynującego USP35. Wykazano, że jego dwie izoformy nie tylko mają odmienną lokalizację komórkową, ale mogą pełnić różne funkcje.

Analiza powyższych 4 prac oryginalnych i 1 pracy przeglądowej daje podstawy do stwierdzenia, że dr Leznicki jest ekspertem w tematyce mechanizmów biogenezy i degradacji białek. Analizując metodykę prac można stwierdzić, że Autor dysponuje szerokim wachlarzem metod biochemicznych, w tym oczyszczaniem białek, testami ich aktywności, określaniem interakcji między białkami itd. Odkrycia Habilitanta pogłębiają dotychczasową wiedzę na temat roli i funkcji białek deubikwitynujących a należy mieć nadzieję, że nadal tematyka ta będzie poszerzana i dotychczasowe doświadczenie i wiedza dr Leznickiego zaowocuje kolejnymi dobrymi publikacjami.

Podsumowując, stwierdzam, iż przedstawiony cykl publikacji stanowi logiczny i konsekwentny ciąg badań, a opisane w nich wyniki stanowią znaczące osiągnięcie naukowe wzbogacając dotychczasową wiedzę na temat procesu deubikwitynacji i kontroli funkcji retikulum endoplazmatycznego.



UNIWERSYTET
JAGIELLOŃSKI
W KRAKOWIE

Wydział Biochemii,
Biofizyki i Biotechnologii
Zakład Biotechnologii
Medycznej

dr hab. Agnieszka Łoboda

ul. Gronostajowa 7
PL 30-387 Kraków
tel. +48 12 664 6412
fax. +48 12 664 6918
agnieszka.loboda@uj.edu.pl
<http://biotka.mol.uj.edu.pl/zbm>

Ocena osiągnięć dydaktycznych, współpracy naukowej i popularyzacji nauki

Ocena dorobku dr Leźnickiego wskazuje, że praca laboratoryjna i badania naukowe są najważniejszym aspektem pracy naukowej Habilitanta, ale przepisy dotyczące habilitacji wymagają oceny także innych aspektów pracy naukowej, w tym dorobku dydaktycznego.

W porównaniu do dobrego dorobku naukowego, słabiej wypada działalność dydaktyczna. Jako osiągnięcie dydaktyczne Habilitant wskazuje prowadzenie seminariów dla studentów drugiego roku biologii czy ocenę plakatów przygotowanych przez studentów trzeciego roku nauk biomedycznych. Podaje również, że w latach 2010-2011 był opiekunem naukowym 2 studentów przeprowadzających trzymiesięczne projekty poprzedzające rozpoczęcie studiów doktoranckich. Szkoda, że Habilitant nie jest w stanie udokumentować np. promotorstwa prac dyplomowych (licencjackich czy magisterskich). Co ważne, dr Leźnicki sprawował jednak kilkuletnią opiekę nad rozwojem naukowym doktoranta – w latach 2014-2017 był opiekunem naukowym pracy „Proteomic investigation into the cellular roles of DUBs” wykonywanej przez Jayaprakasha Natarajana. Prawdopodobnie, taka opieka mogłaby być zakwalifikowana jako promotorstwo pomocnicze, gdyby odbywała się w polskiej jednostce naukowej. Oceniając aspekty popularyzowania nauki oraz współpracę międzynarodową, należy podkreślić odbyte 2 staże naukowe (w 2005 r. na Uniwersytecie w Kuopio w Finlandii oraz 2009 r. w Texas A&M University w USA) i udział w konferencjach. Habilitant wykazał, że brał aktywny udział w 8 konferencjach (głównie konferencje EMBO). W załączniku 4 podaje, że wygłosił 4 prezentacje na konferencjach naukowych, jednak bardziej uważna analiza wskazuje, że 2 z nich odbyły się w macierzystych jednostkach (University of Manchester, Univeristy of Dundee) a kolejne 2 podczas North of England Cell Biology Meeting czy też EMBO Practical course.

Niewątpliwie ważnym aspektem pracy naukowej jest również działalność recenzencka. Dr Leźnicki wykonał do tej pory 5 recenzji artykułów dla redakcji czasopism naukowych oraz był recenzentem 1 projektu badawczego. Wskaźniki te nie są może imponujące, ale pokazują, że Habilitant cieszy się zaufaniem specjalistów ze swojej tematyki. Dr Leźnicki wykazał, że brał udział w charakterze wykonawcy w dwóch projektach Wellcome Trust oraz kierował grantem, uzyskanym z Tenovus Scotland. Wskazuje również, że kierował innym projektem, dotyczącym badania białka UCP35, realizowanym we współpracy z firmą farmaceutyczną (Boehringer Ingelheim). Trudno



UNIWERSYTET
JAGIELLOŃSKI
W KRAKOWIE

Wydział Biochemii,
Biofizyki i Biotechnologii

Zakład Biotechnologii
Medycznej

dr hab. Agnieszka Łoboda

ul. Gronostajowa 7
PL 30-387 Kraków
tel. +48 12 664 6412
fax. +48 12 664 6918

agnieszka.loboda@uj.edu.pl

<http://biotka.mol.uj.edu.pl/zbm>

ocenić, co to były za projekty, ponieważ nie podano ani okresu ich trwania ani nakładów finansowych uzyskanych na prowadzenie badań. Należy mieć nadzieję, że po uzyskaniu stopnia doktora habilitowanego dr Leźnicki zintensyfikuje swoją działalność i próby pozyskania nakładów finansowych na nowe badania.

Podkreślić należy, że za swoje osiągnięcia naukowe dr Leźnicki został wyróżniony, najpierw otrzymując Stypendium Prezesa Rady Ministrów (w latach 2005-2006), później uzyskując wyróżnienie rozprawy doktorskiej. Doceniono również zdolności do prezentowania wyników badań, wręczając Habilitantowi drugą nagrodę za prezentację podczas North of England Cell Biology Meeting.

Podsumowując: Dotychczasowa aktywność dydaktyczna, popularyzatorska oraz organizacyjna Kandydata nie jest imponująca, ale wskazuje na ciągły rozwój Habilitanta. Wynika z tego, że domogą dr Leźnickiego jest, przynajmniej na tym etapie, praca naukowa – laboratoryjna.

Wniosek końcowy

W podsumowaniu przedstawionej przeze mnie oceny osiągnięcia naukowego będącego podstawą habilitacji, całościowej aktywności naukowej i pozostałych osiągnięć (dorobek dydaktyczny, popularyzatorski i współpraca międzynarodowa) Pana dr Pawła Leźnickiego stwierdzam, iż dorobek Habilitanta odpowiada wymogom stawianym kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego i spełnia kryteria określone w ustawie z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późniejszymi zmianami).

Biorąc pod uwagę wszystkie zawarte w mojej opinii argumenty wnoszę, by Rada Międzyuczelnianego Wydziału Biotechnologii Uniwersytetu Gdańskiego i Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego nadała Panu dr Pawłowi Leźnickiemu stopień doktora habilitowanego nauk biologicznych, w dyscyplinie biochemia.

Z wyrazami szacunku,



Dr hab. Agnieszka Łoboda, prof. UJ



UNIwersytet
JAGIELLOŃSKI
W KRAKOWIE

Wydział Biochemii,
Biofizyki i Biotechnologii
Zakład Biotechnologii
Medycznej

dr hab. Agnieszka Łoboda

ul. Gronostajowa 7
PL 30-387 Kraków
tel. +48 12 664 6412
fax. +48 12 664 6918
agnieszka.loboda@uj.edu.pl
<http://biotka.moi.uj.edu.pl/zbm>

