2016-07-29

OCENA
osiągnięcia naukowego oraz dorobku naukowego,
a także osiągnięć dydaktyczno-organizacyjnych
dr Piotra Mydla,
ubiegającego się o nadanie stopnia doktora habilitowanego
w dziedzinie nauk biologicznych, w dyscyplinie biochemia

Wydział Biochemii, Biofizyki I Biotechnologii

Uniwersytet Jagielloński

Zakład Biochemii Ogólnej

Prof. dr hab. Jolanta Jura

Materiały przygotowane przez Habilitanta spełniają wymagania Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym i odpowiednich rozporządzeń Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego i pozwalają na ocenę przygotowanego wniosku.

1. Dane ogólne

Dr Piotr Mydel ukończył studia medyczne 2 sierpnia 1999 r., na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. W okresie od 2002-2004 r. przebywał jako doktorant w *Boston University School of Medicine and Dentistry*, po czym przeniósł się na Wydział Medyczny Uniwersytetu w Goteborgu i tam, w latach 2004-2006, kontynuował pracę naukową jako doktorant. W grudniu 2006 r. na Wydziale Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii UJ w Krakowie uzyskał stopień doktora nauk biologicznych w zakresie biochemii na podstawie pracy pt."The host oxidative immune responcse and bacterial antioxidant protein, ruberythrin in virulence of *Prorphyromonas gingivalis*". Promotorem pracy był prof. dr hab. Jan Potempa. Po uzyskaniu stopnia doktora wyjechał na Uniwersytet w Waszyngtonie, na podoktorski staż naukowy. Przebywał tam w okresie od 2006 do 2008 r., następnie w okresie od 2008-2011 r. kontynuował staż podoktorski, ponownie na Uniwersytecie w Goteborgu, a w latach 2011-2015 kolejny staż podoktorski na Wydziale Medycznym i Dentystycznym Uniwersytetu w Bergen. W tym aspekcie, w dokumentacji jest pewna nieścisłość - na str. 3 Załącznika 3A habilitant podaje, że był to staż podoktorski i od roku 2015 jest zatrudniony na stanowisku profesora, natomiast na stronie 16 Załącznika 2A habilitant podaje, że jest zatrudniony na stanowisku profesora od 2011 roku. Niemniej jednak habilitant przebywał i nadal przebywa w bardzo dobrych jednostkach naukowych, co ma znaczący wpływ na rozwój Jego kariery naukowej.

Adres:

Gronostajowa 7

30-387 Krakow

tel. +48(12) 664 63 59

fax +48(12) 664 69 02

email: jolanta.jura@uj.edu.pl

Całkowity dorobek Dr Piotra Mydla, łącznie z 4 pracami stanowiącymi osiągnięcie naukowe, to 22 prace oryginalne, 1 artykuł wstępny opublikowany w *Scand.J.Immunol.* oraz 1 artykuł w książce. Niestety z otrzymanych materiałów nie można wnioskować, które prace zostały opublikowane przed doktoratem, a które juz po uzyskaniu stopnia doktora. Wszystkie prace oryginalne Dr Piotra Mydla są opublikowane w czasopismach z listy filadelfijskiej. Sumaryczny IF prac wynosi 113,9 i stanowi 805 pkt MNiSW. Wartość indeksu H wynosi 10, a liczba cytowań 525 bez autocytowań, co jest wskaźnikiem bardzo dobrym.

Habilitant 7 - krotnie prezentował swoje wyniki jako zaproszony prelegent na konferencjach międzynarodowych, a ponadto raz występował w roli przewodniczącego sesji na europejskim Kongresie Reumatologicznym w Londynie. Jako Autor i współautor prezentował swoje wyniki również w formie plakatowej na 16 konferencjach. Dr Piotr Mydel jest również współautorem zgłoszenia patentowego dotyczącego zastosowania inhibitorów QC w chorobach autoimmunologicznych, jednak brakuje danych, czy jest to polskie zgłoszenie patentowe czy międzynarodowe oraz ilu jest współautorów i jaki jest bezpośredni wkład Habilitanta?

II. Ocena osiągnięcia naukowego pt.: „Karbamylacja jako czynnik modulujący odpowiedź immunologiczną".

Osiągnięcia naukowe będące podstawą o wszczęcie postępowania habilitacyjnego obejmuje 4 oryginalne prace badawcze opublikowane w następujących czasopismach naukowych o zasięgu międzynarodowym: *J. Immunol., Eur. J. Immunol., Ann. Rheum. Dis.* i *Innate Immunity*, opublikowanych odpowiednio w latach: 2010, 2014, 2015 i 2016. We wszystkich wymienionych pracach Habilitant jest autorem korespondencyjnym, w tym, w jednej, jest jednocześnie 1-szym autorem, co oznacza, że Jego udział w powstaniu tych prac jest znaczący. Pan dr Piotr Mydel określa swój udział w zakresie od 51,65% do 52,98%. Prace opublikowane są w zespołach złożonych z 7-15 współautorów. Niestety procentowy udział Habilitanta i poszczególnych współautorów nie jest przez nich potwierdzony, a ich oświadczenia ograniczają się do opisowego przedstawienia zakresu czynności wykonanych w ramach wyżej wymienionych prac. Jak wynika z opisu Habilitanta, Jego w powstaniu tych prac była znacząca, ponieważ obejmowała nie tylko bezpośredni udział w pracach eksperymentalnych ale przede wszystkim analizę wyników, przygotowanie koncepcji manuskryptu, opracowanie graficzne figur i napisanie manuskryptu. Sumaryczny współczynnik oddziaływania prac włączonych w skład osiągnięcia naukowego Pana dr. Piotra Mydla wynosi 23,427, a liczba punktów ministerialnych jest równa 150.

Celem osiągnięcia naukowego Habilitanta było zdefiniowanie patogennego znaczenia karbamylacji oraz wykorzystanie przeciwciał anty-CarP w diagnostyce chorób autoimmunologicznych, a także w prewencji i leczeniu chorób o podłożu zapalnym. Karbamylacja jest potranslacyjną modyfikacją polegającą na wiązaniu się kwasu izocyjanowego do wolnych grup funkcyjnych białek, zwłaszcza do wolnych grup aminowych. Kwas izocyjanowy powstaje w wyniku przekształcenia się produktu ubocznego metabolizmu białek - mocznika w cyjanian, który w kolejnym etapie przekształca się w bardziej reaktywną postać, jaką jest kwas izocyjanowy. Karbamylacja prowadzi do przyspieszenia procesu starzenia się białek i uznawana jest jako proces szkodliwy, mający znaczenie w patogenezie wielu chorób o podłożu zapalnym, takich jak, np.: reumatoidalne zapalenie stawów, niewydolność nerek, choroby układu krążenia czy choroby nowotworowe. Karbamylacja jako jedna z modyfikacji potranslacyjnych i podobnie jak w przypadku cytrulinacji, jest celem odpowiedzi autoimmunologicznej.

W pierwszej pracy opublikowanej w *J. Immunology* Habilitant udowodnił, że rozwój autoimmunologicznego zapalenia stawów jest wynikiem komplementarnego zachodzenia dwóch procesów modyfikacji potranslacyjnych: cytrulinacji i karbamylacji białek. W swoich badaniach zastosował modele zwierzęce, które były immunizowane przy pomocy karbamylowanych peptydów. Immunizacja prowadziła do aktywacji limfocytów T i B, a w konsekwencji do proliferacji komórek, produkcji cytokin i autoprzeciwciał. Bardzo ważnym etapem w badaniach była obserwacja, że podanie cytrulinowanych peptydów do stawów kolanowych myszy, immunizowanych wcześniej peptydami karbamylowanymi, prowadzi do zaostrzenia się stanu zapalnego. Ponadto, Autorzy tej pracy wykazali, że indukcja stanu zapalnego zależy od rodzaju białek MHC klasy II, które biorą udział w prezentacji karbamylowanych antygenów. Wymiernym efektem tej pracy jest dążenie do opracowania metody diagnostycznej, umożliwiającej wykrywanie przeciwciał karbamylowanych białek. Uzyskane wyniki przedstawiają nowe elementy w etiologii indukcji stanu zapalnego, mające znaczenie w rozwoju m.in. reumatoidalnego zapalenia stawów. Uzyskane wyniki mogą przyczynić się do opracowania nowych metod terapeutycznych tego schorzenia.

Z kolei w pracy opublikowanej w *Europ. J. Immunol.* Autorzy określili wzór karbamylacji ludzkich przeciwciał IgG_1 powstających w warunkach stanu zapalnego. Bardzo ważnym osiągnięciem naukowym było wykazanie, że modyfikacja reszt lizyny przeciwciał IgG_1 w pozycji K322, K326 i K334 ma istotne znaczenie w efektywnym wiązaniu białka dopełniacza C1q, a w konsekwencji do wydajnej aktywacji układu dopełniacza. Badania te przyczyniły się do lepszego zrozumienia procesów prowadzących do rozwoju reumatoidalnego zapalenia stawów.

Interesującym osiągnięciem było wykazanie, że w surowicy pacjentów z pierwotnym zespołem Sjogrena występuje znacząco podwyższony poziom autoprzeciwciał przeciwko białkom karbamylowanym (anty-CarP). Schorzenie to należy do chorób autoimmunologicznych, charakteryzujących się chronicznym stanem zapalnym. Choroba ma podłoże wieloczynnikowe, gdzie znaczenie ma predyspozycja genetyczna i czynniki środowiskowe. Problemem jest, jak w przypadku innych chorób autoimmunologicznych, skuteczne leczenie tych pacjentów, a także wczesna ich diagnostyka. Autorzy pracy przedstawiając swoje wyniki w bardzo prestiżowym czasopiśmie: *Ann. Rheum. Dis.*, jako pierwsi na świecie wykazali, że wysoki poziom przeciwciał anty-CarP koreluje z niskim przepływem śliny u tych pacjentów, wysokim poziomem β2 – makroglobuliny, całkowitej liczby przeciwciał klasy IgG i IgM w surowicy, jak również z tworzeniem się struktur podobnych do centrów germinalnych w gruczołach ślinowych, które są oznaką postępu choroby. Uzyskane wyniki mają znaczenie nie tylko poznawcze ale i aplikacyjne. Wprowadzenie do badań diagnostycznych tej choroby testu okreslającego poziom przeciwciał anty-CarP wydaje się wielce uzasadniony.

W ostatniej pacy stanowiącej podstawę osiągnięcia naukowego Habilitant skupił się na wyjaśnieniu wpływu karbamylacji na właściwości bakteriobójcze, cytotoksyczne i immunomodulacyjne peptydu antybakteryjnego LL-37. Peptydy antybakteryjne stanowią bardzo ważny element nieswoistej odpowiedzi immunologicznej. Poza właściwościami

bakteriobójczymi peptyd LL-37 jest czynnikiem chemotaktycznym dla wielu typów komórek układu immunologicznego, reguluje dojrzewanie niektórych komórek oraz stymuluje produkcję cytokin, chemokin i ich receptorów. Badania prowadzone przez Habilitanta wraz z Zespołem wykazały, że peptyd LL-37 również ulega karbamylacji i wszystkie lizyny (jest ich 6) są równie podatne na modyfikacje. Homocytrulina wiązana jest w losowych pozycjach peptydu, najczęściej jednak modyfikacja dotyczy aminokwasu w pozycji 12 i 15. Jak wykazały badania Habilitanta, modyfikacja znacząco osłabia właściwości antybakteryjne peptydu. Co ciekawe, w zależności od pozycji modyfikacji peptyd LL-37 wykazuje odmienne właściwości cytotoksyczne względem erytrocytów. Istotnym osiągnięciem wydaje się udowodnienie, że dochodzi do zwiększenia powinowactwa między modyfikowanym peptydem LL-37, a jego inhibitorem, którym jest białko apolipoproteina A-1, co przekłada się na obniżenie aktywności antybakteryjnej i cytotoksycznej.

Reasumując, wyniki badań Habilitanta przedstawione w cyklu 4 prac oryginalnych, stanowiące osiągniecie naukowe są spójne tematycznie, bardzo ważne i wysoce wartościowe. Dr Piotr Mydel przyjrzał się procesowi karbamylacji, jako modyfikacji wpływającej znacząco na właściwości funkcjonalne konkretnych białek, co w efekcie ma znaczenie w funkcjonowaniu komórek układu immunologicznego i znajduje odzwierciedlenie w etiologii chorób autoimmunologicznych. Badania Habilitanta stworzyły podwaliny do tworzenia testów diagnostycznych chorób autoimmunologicznych, ale przede wszystkim pokazały mechanizm jak modyfikacja przez karbamylację zmienia potencjał białek sygnałowych czy regulatorowych. Nie ulega wątpliwości, że dr Piotr Mydel jest niekwestionowanym ekspertem w swojej dziedzinie.

III. Ocena pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych, w tym współpracy międzynarodowej

Pozostały dorobek Habilitanta to 18 prac oryginalnych oraz 1 artykuł wstępny, opublikowany w *Scand. J. Immunol.* oraz 1 artykuł w wydawnictwie *Enfield*, Conn., *Science Publishers*. Prace te opublikowane zostały w czasopismach o IF od 2.28 do 9,112. Pomijając prace wchodzące w skład osiągnięcia naukowego prace wchodzące w skład pozostałego osiągnięcia naukowo-badawczego dają sumaryczny IF równy 90,5 i 655 pkt MNiSW. Procentowy udział Habilitanta w powstaniu tych prac wynosi od 19 do 52,37%, a więc jest również znaczący. Ponadto, jak już zaznaczono w pkt 1 recenzji, Pan dr Piotr Mydel jest współautorem zgłoszenia patentowego.

Charakteryzując osiągnięcia naukowo-badawcze dr Piotra Mydla można je zgrupować jako badania etiologii oraz leczenia przewlekłego stanu zapalnego i chorób zakaźnych. Wiele badań zespołowych, w których uczestniczy dr Piotr Mydel dotyczy wyjaśnienia mechanizmu regulacji przewlekłego stanu zapalnego, który towarzyszy wielu chorobom lub stanowi podłoże molekularne wielu schorzeń. Habilitant wraz z kolegami skupia się na wyjaśnieniu roli enzymów proteolitycznych, cząsteczek sygnałowych, receptorów i czynników transkrypcyjnych w regulacji stanu zapalnego. Habilitant był i nadal jest zaangażowany w badania wyjaśniające jak modyfikacje potranslacyjne aminokwasów

białkowych wpływają na różnorodność funkcjonalną białek. W tych pracach dr Piotr Mydel skupia się na roli cytrulinacji i pyroglutaminacji w rozwoju stanu zapalnego i chorób zakaźnych. Badania roli modyfikacji białek w etiologii chorób o podłożu zapalnym jest podejściem nowatorskim, ponieważ grupy naukowe zajmujące się regulacją procesów zapalnych skupiają się głównie na zmianach na poziomie transkryptomu i proteomu zapominając, że również inne procesy mają znaczenie w przydatności funkcjonalnej białek. Należy podkreślić fakt, że badania Habilitanta zmierzają do praktycznego zastosowania uzyskanych wyników. Przykładem jest dążenie do opracowania testu mającego na celu nowe podejście do klasyfikacji pacjentów z pierwotnym zespołem Sjogrena.

Pozostałe osiągnięcia naukowo-badawcze są w nurcie osiągnięcia naukowego Habilitanta. Lista prac dr Piotra Mydla dotyczy generalnie podłoża molekularnego przewlekłego stanu zapalnego. Badania te są prowadzone zespołowo, a Habilitant sprawdza się jako osoba pracująca z sukcesem w Zespole jak również, jako osoba umiejętnie zarządzająca zasobami ludzkimi, poprzez zarządzanie licznymi projektami naukowymi.

Habilitant swoje badania realizuje uzyskując finansowanie z Komisji Europejskiej. W ciągu ostatnich 5 lat uczestniczył w 3 projektach europejskich, gdzie 2 razy występował jako koordynator i lider grupy badawczej na Uniwersytecie w Bergen oraz raz jako kierownik projektu, również na Uniwersytecie w Bergen.

Należy podkreślić fakt, ze dorobek dr Piotra Mydla jest sukcesywnie powiększany. Prace publikowane są w dobrych i bardzo dobrych czasopismach naukowych. Jest to dorobek jednorodny tematycznie, ważny również pod względem aplikacyjnym. Habilitant jest osobą bardzo aktywną, konsekwentnie dążącą do celu, która z rozmachem ale jednocześnie bardzo skrupulatnie próbuje wyjaśnić podłoże molekularne przewlekłego stanu zapalnego. O Jego aktywności świadczą liczne staże naukowe (wymienione w punkcie 1), odbywane w bardzo dobrych ośrodkach naukowych, a także fakt, że współpracuje z bardzo dobrymi zespołami naukowymi, czego owocem są publikacje naukowe i wspólne międzynarodowe projekty naukowe.

IV. Ocena osiągnięć dydaktyczno - organizacyjnych i popularyzatorskich

Dr Piotr Mydel był promotorem dwóch doktorantów, którzy obronili prace doktorskie odpowiednio w latach 2013 i 2015 na Uniwersytecie w Bergen oraz kopromotorem pracy doktorskiej obronionej na Uniwersytecie w Goteborgu. Obecnie jest promotorem dwóch doktorantów na Uniwersytecie w Bergen i kopromotorem w jednym doktoracie na Wydziale Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii UJ. W 2010 r. Habilitant był także promotorem pracy magisterskiej na Uniwersytecie w Goteborgu.

W październiku 2014 r. Habilitant, jako zaproszony prelegent prowadził seminaria na Krakowskiej Akademii im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego. Ponadto, do listy działań należy dopisać aktywność na rzecz popularyzacji nauki. Habilitant brał udział w

wywiadach naukowych i popularno-naukowych na łamach czasopism popularno-naukowych i w norweskiej telewizji.

Pan dr Piotr Mydel brał udział w organizacji 5 konferencji naukowych, w tym dwie były organizowane w Norwegii, a 3 w Polsce. Jak już zaznaczono powyżej, badania naukowe Habilitanta były finansowane z grantów europejskich, w których 2 razy występował jako koordynator, a raz jako kierownik zadania realizowanego przez grupę w Bergen.
Dr Piotr Mydel jest członkiem czterech towarzystw naukowych, w tym Norweskiego, Szwedzkiego i Skandynawskiego Towarzystwa Immunologicznego.

Ważnym elementem działalności organizacyjnej Habilitanta jest Jego udział od 2014 r. w panelu „Advisory Group for Horizon 2020" oraz w Radzie Wydziału (nie wiadomo jakiej instytucji!) oceniającej wnioski o dofinansowanie projektów badawczych w ramach wydziałowego programu grantów. Pan dr Piotr Mydel jest również recenzentem projektów badawczych dla Komisji Europejskiej w ramach programu Horizon 2020.

Na podkreślenie zasługuje fakt, że Pan dr Piotr Mydel aktywnie pracuje na rzecz społeczności naukowej. Jest recenzentem w następujących czasopismach naukowych: *Scandinavian Journal of Immunology, Plos Journal, Rheumatology, Arthritis Research and Therapy, Current Rheumatology Review* oraz *Rheumatology International.*

Podsumowując, działalność dydaktyczna Habilitanta jest dość ograniczona, co prawdopodobnie wynika z typu zatrudnienia na Uniwersytecie w Bergen, natomiast na pochwałę zasługuje fakt wypromowania dwóch doktorantów i opieka, którą sprawuje obecnie nad kolejnymi doktorantami. Podkreślić należy działalność organizacyjną dr. Piotra Mydla. Jest ona znacząca zarówno w zdobywaniu środków na badania naukowe z funduszy europejskich, jak również w recenzowaniu prac naukowych oraz obecności w panelach eksperckich. Kandydat na doktora habilitowanego jest osobą bardzo aktywną i ambitną, świetnie radzącą sobie w pracy zespołowej oraz pracy na rzecz środowiska naukowego.

V. Wnioski końcowe

Podsumowując, osiągnięcie naukowe, pozostałe osiągnięcia naukowo-badawcze, działalność dydaktyczną, organizacyjną i współpracę międzynarodową dr Piotra Mydla oceniam bardzo wysoko. Chociaż przedstawiona do oceny dokumentacja nie jest rzetelnie przygotowana to jednak wyżej wymienione osiągnięcia dr. Piotra Mydla upoważniają mnie do stwierdzenia, że Kandydat w pełni spełnia kryteria określone w art. 16 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach i tytule naukowym oraz stopniach i tytule naukowym w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595 z późn. zm.), co stanowi podstawę do nadania dr. Piotrowi Mydlowi stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk biologicznych, w dyscyplinie biochemia.