

Kraków, 19 luty 2024 r.

Prof. dr hab. n. med. Maciej Siedlar
Zakład Immunologii Klinicznej
Katedra Immunologii Klinicznej i Transplantologii
Instytut Pediatrii, Wydział Lekarski UJCM
Ul. Wielicka 265
30-663 Kraków

Recenzja dotycząca osiągnięcia naukowego: „Zastosowanie adenowirusów onkolitycznych w terapii przeciwnowotworowej” oraz istotnej aktywności naukowej dr. Łukasza Kuryka, w postępowaniu habilitacyjnym w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki o zdrowiu.

Dr Łukasz Kuryk obecnie zatrudniony jest na stanowisku adiunkta w Narodowym Instytucie Zdrowia Publicznego PZH – Państwowym Instytucie Badawczym (PIB) w Warszawie, w Zakładzie Wirusologii. Jest/był zatrudniony także w podmiotach komercyjnych (również na stanowiskach kierowniczych): Valo Therapeutics, Targovax i Oncos Therapeutics; Hellsinki, Finlandia oraz poprzednio, do roku 2015, w Narodowym Instytucie Zdrowia Publicznego PZH – PIB. Ukończył Wydział Biologii i Ochrony Środowiska, Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach uzyskując w 2010 roku dyplom magistra biotechnologii w zakresie: „biotechnologii roślin i mikroorganizmów”, a w 2011 – dyplom magistra ochrony środowiska tejże Uczelni, w zakresie: „fizykochemicznych metod ochrony środowiska”. Stopień Doktora Nauk (PhD) uzyskał w 2016 roku, w *University of Helsinki*, Helsinki, Finlandia, na *Faculty of Pharmacy*, w zakresie: *Industrial PhD (Biopharmaceutics)*, po zaliczeniu: *Doctoral Program in Biomedicine*, w *Doctoral School of Health Sciences*. Tytuł rozprawy doktorskiej brzmiał: *Strategies to enhance efficacy of oncolytic virotherapy*. W 2020 roku uzyskał tytuł MBA w zakresie *Innovation and Data Analysis*, w Instytucie Podstaw Informatyki Polskiej Akademii Nauk (PAN) oraz *Woodbury School of Business UVU (USA)*. Tytuł rozprawy podyplomowej brzmiał: *Artificial intelligence in medicine*. W 2022 roku ukończył również na Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu studia podyplomowe: „Niekomercyjne Badania Kliniczne – projektowanie, realizacja i zarządzanie”. Kandydat posiada habilitację uzyskaną w roku 2021 we Włoszech, w ramach Narodowej Habilitacji Naukowej (*Abilitazione Scientifica Nazionale*), przeprowadzonej przez Włoskie Ministerstwo Edukacji, Uniwersytetów i Badań (*Ministry of Education, University and Research [MIUR]*), w dyscyplinie Biochemia Kliniczna i Kliniczna Biologia Molekularna (*Biochemica Clinica e Biologia Molecolare Clinica*).

Do oceny przedłożono osiągnięcie naukowe p.t.: „Zastosowanie adenowirusów onkolitycznych w terapii przeciwnowotworowej”” stanowiące spójny cykl dziewięciu publikacji (znajdujących się w bazie JCR, we wszystkich pracach Kandydat jest Autorem wiodącym; 7 publikacji oryginalnych, 2 publikacje przeglądowe), o łącznej punktacji IF= 45,17 pkt. (830 pkt. MEiN).

Osiągnięcie dotyczy terapii onkolitycznej, rozumianej jako potencjalna metoda efektywnego leczenia nowotworów z udziałem różnych czynników indukujących niszczenie komórek transformowanych. W szczególności zagadnienia dotyczące wirusoterapii onkolitycznej, stanowiące osnowę osiągnięcia naukowego Habilitanta, skupiały się na wirusach (przede wszystkim - adenowirusach), tak genetycznie zmodyfikowanych, aby posiadały zdolność zakażenia, replikacji i zabijania docelowych komórek nowotworowych, jednocześnie bez uszkodzania zdrowych komórek budujących tkanki organizmu gospodarza. Ponadto Kandydat zajmował się wysoce interesującą - z punktu widzenia klinicznego - strategią polegającą na kombinacji onkolitycznej terapii wirusowej, równoległe z zastosowaniem inhibitorów tzw. „immunologicznych punktów kontroli”, co w domyśle mogło wspomagać efektywność samej wirusoterapii. Eksperymenty oparte są na badaniach prowadzone w warunkach *in vitro* oraz *in vivo* na modelach zwierzęcych, w tym humanizowanych, a także wykorzystują dane pochodzące z obserwacji klinicznych.

W cyklu publikacji można wyróżnić trzy nurty: i) dotyczący opracowanie - w ramach badań przedklinicznych - efektywnych metod leczenia czerniaka złośliwego oraz międzybłoniaka opłucnej, z wykorzystaniem wirusów onkolitycznych wykazujących właściwości immunogenne, w terapii kojarzonej z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych anty-PD-1 i/lub chemioterapii, a także badania mechanizmu działania wzmiankowanych terapii na poziomie komórki, organizmu zwierzęcia eksperymentalnego oraz odpowiedzi odpornościowej w mikrośrodku samego guza nowotworowego (*Int J Cancer* 2016, 139, 1883 - 1893, doi:10.1002/ijc.30228; *Oncoimmunology* 2019, 8, e1532763, doi:10.1080/2162402X.2018.1532763; *J Cancer* 2022, 13, 2884 - 2892, doi:10.7150/jca.71992; *Molecular Therapy - Oncolytics* 2023, doi:10.1016/j.omto.2023.01.002), ii) oceniający bezpieczeństwo potencjalnej terapii z stosowaniem adenowirusów onkolitycznych w badaniach przedklinicznych na modelach zwierzęcych (*Int J Cancer* 2016, 139, 1883 - 1893, doi:10.1002/ijc.30228; *PloS one* 2017, 12, e0182715, doi:10.1371/journal.pone.0182715; *Oncoimmunology* 2019, 8, e1532763, doi:10.1080/2162402X.2018.1532763; *Molecular Therapy - Oncolytics* 2023, doi:10.1016/j.omto.2023.01.002) oraz iii) związany z opracowaniem i zoptymalizowaniem procesu produkcji wirusów onkolitycznych w skali laboratoryjnej wraz z wdrożeniem metod analitycznych niezbędnych do charakterystyki transgenów przenoszonych przez wektory

adenowirusowe (*Cancer Gene Ther* 2019, 26, 26-31, doi:10.1038/s41417-018-0038-x; *Int J Mol Sci* 2019, 20, doi:10.3390/ijms20030621). Szerokie omówienie podstaw teoretycznych podejmowanej przez Kandydata tematyki naukowo-badawczej zawarte jest w publikacjach przeglądowych/monografiach (*Cancers* 2020, 12, doi:10.3390/cancers12103057; *Frontiers in oncology* 2022, 12, 916839, doi:10.3389/fonc.2022.916839).

Podsumowując, do istotnych osiągnięć naukowych wpływających z prowadzonych przez Kandydata badań można zaliczyć: i) skonstruowane określonych adenowirusów wywierających selektywny efekt onkolityczny oraz wykazujących właściwości immunopotencjalizujące, ii) opisanie synergistycznego efektu bójkowego względem komórek nowotworowych, po zastosowaniu tak skonstruowanych wirusów onkolitycznych, w połączeniu z wybranymi chemioterapeutykami oraz inhibitorami immunologicznych punktów kontroli, iii) wdrożenie modyfikacji genetycznych dotyczących adenowirusów onkolitycznych, co umożliwia dodatkową aktywację limfocytów T cytotoksycznych *in situ*, iv) zoptymalizowanie procesu wytwarzania wirusów onkolitycznych oraz v) udowodnienie bezpieczeństwa ewentualnej terapii wirusami onkolitycznymi. Wybrane rezultaty przeprowadzonych badań są prawnie chronione międzynarodowymi patentami.

Przedstawione obserwacje otwierają pole do dalszych, interesujących aktywności badawczych. Opublikowane wyniki są wartościowe, również z praktycznego punktu widzenia, a jako osiągnięcie naukowe stanowią istotny wkład Habilitanta do dyskusji m.in. nad rozwojem nowoczesnych terapii celowanych w przypadku różnego rodzaju nowotworów (tutaj: czerniaka i międzybłoniaka opłucnej), w kontekście zastosowania terapeutycznego przeciwciał monoklonalnych blokujących immunologiczne punkty kontroli, wirusów o potencjale onkolitycznym oraz określonych chemioterapeutyków, w modelowych badaniach przedklinicznych *in vitro* oraz *in vivo*. Obserwacje te mają istotne znaczenie translacyjne, a ich efekty były podstawą rozpoczęcia licznych, międzynarodowych badań klinicznych I/II fazy (technologie wdrożone w sześciu badaniach klinicznych). Docenić należy rzetelne molekularne, biologiczne i biochemiczne instrumentarium badawcze, ze wsparciem wybranych metod statystycznych, jak również intelektualną konsekwencję w dociekaniach naukowych. Powyższe osiągnięcie mieści się w zakresie proponowanej dziedziny i dyscypliny.

Odnosnie istotnej aktywności naukowej, według załączonej analizy bibliometrycznej, dorobek naukowy dr Łukasza Kuryka stanowi 41 prac naukowych o łącznym IF=181,082 (3225 pkt. MEiN) oraz 28 doniesień zjazdowych. Łączna liczba cytowań wg. ISI Web of Science Core Collection wynosi 919 (730 bez autocytowań), a indeks Hirsch'a = 17. Zasadnicza część najbardziej wartościowych prac powstała po uzyskaniu przez Habilitanta stopnia doktora. Dorobek ten w zupełności spełnia wymogi stawiane w postępowaniach

habilitacyjnych, jest naukowo konsekwentny i spójny, w wielu pracach Kandydat jest Autorem wiodącym, a także współautorem prac o IF>10 pkt.

Oprócz zainteresowań naukowych przedstawionych w cyklu prac składających się na osiągnięcie naukowe, aktywność badawcza Kandydata dotyczy również: i) dociekań skupiających się na charakterystyce genotypowej oraz molekularnej szczepów wirusa polio oraz enterowirusów izolowanych z próbek materiału środowiskowego, ii) różnorodnych, innych aspektów immunoterapii nowotworów, w tym np. efektu abskopalnego stosowanej terapii oraz immunoterapii raka jajnika, iii) eksperymentów dotyczących enkapsulacji wektorów onkolitycznych z wykorzystaniem mikropęcherzyków błonowych oraz iv) badań związanych z lekami przeciwgrzybicznymi w infekcjach o etiologii *Candida* spp.

Wszystkie wzmiankowane powyżej aktywności były realizowane w wielu zagranicznych (Niemcy, Finlandia, Włochy, Hiszpania, Szwajcaria) oraz krajowych jednostkach naukowych, włączając w to udział w wielośrodkowych konsorcjach badawczych oraz pracę (również na odpowiedzialnych stanowiskach kierowniczych) w międzynarodowych, biotechnologicznych jednostkach komercyjnych (Finlandia). Kandydat brał czynny udział w licznych krajowych i międzynarodowych kongresach naukowych, w tym na zaproszenie z wykładami w sesjach plenarnych, streszczenia wystąpień były publikowane w licznych międzynarodowych periodykach naukowych o wysokim współczynniku oddziaływania. Był recenzentem licznych (blisko stu) publikacji w międzynarodowych czasopismach naukowych. Pan dr Łukasz Kuryk pełnił rolę Kierownika w 3 grantach badawczych NCN (Sonata, Sonatina, Miniatura) oraz realizował badania w ośrodkach zagranicznych w ramach akcji *COST* oraz *Marie Skłodowska-Curie Innovative Training Networks*. Wielokrotnie nagradzany przez krajowe i międzynarodowe gremia naukowe. Habilitant jest promotorem pomocniczym w przewodzie doktorskim oraz był promotorem pomocniczym czterech prac magisterskich realizowanych na Uniwersytecie w Padwie/Włochy. Jest Członkiem wielu międzynarodowych towarzystw naukowych.

Na podstawie analizy przedstawionej mi do oceny dokumentacji, biorąc pod uwagę całość dorobku naukowego, w formalnej zgodzie z zapisami Art. 219. ust. 1. Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r., Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, pozwalam sobie z pełnym przekonaniem wystąpić z wnioskiem do Wysokiej Rady Naukowej, Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego PZH – Państwowego Instytutu Badawczego, o nadanie dr Łukaszowi Kurykowi stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki o zdrowiu.

Prof. dr hab. n. med. Maciej Siedlar