



prof. dr hab. Krzysztof Pyrc
Uniwersytet Jagielloński
Gronostajowa 7a
30-387 Kraków

Ocena dorobku naukowego i rozprawy habilitacyjnej pt.: „Zastosowanie adenowirusów onkolitycznych w terapii przeciwnowotworowej” oraz osiągnięć w zakresie działalności dydaktycznej i organizacyjnej dr Łukasza Kuryka, w związku ze wszczęciem postępowania habilitacyjnego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki o zdrowiu.

Ocena została przygotowana w oparciu o dostarczone materiały:

- 1) Wniosek przewodni oraz szczegółowe dane wnioskodawcy.
- 2) Dyplom doktora w dziedzinie biofarmacji wraz z tłumaczeniem oraz dyplomy studiów podyplomowych i dodatkowych.
- 3) Autoreferat zawierający:
 - a) Dane biograficzne kandydata.
 - b) Tytuł osiągnięcia naukowego.
 - c) Listę publikacji wchodzących w skład zgłaszanego Osiągnięcia Naukowego przedstawionego w Rozprawie Habilitacyjnej.
 - d) Omówienie Osiągnięcia Naukowego przedstawionego w Rozprawie Habilitacyjnej poddawanej ocenie.
 - e) Omówienie pozostałych osiągnięć habilitanta
 - f) Omówienie aktywności naukowej, dydaktycznej i organizacyjnej kandydata.
- 4) Wykaz osiągnięć naukowych.
- 5) Wykaz opublikowanych prac naukowych oraz opis pozostałego dorobku naukowego wraz z analizą bibliometryczną.
- 6) Oświadczenia współautorów określające indywidualny wkład w powstanie poszczególnych publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego.
- 7) Skany dokumentów potwierdzających poszczególne osiągnięcia.

Przekazane dokumenty spełniają wymogi formalne zawarte w ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym i są wystarczające do dokonania oceny.

Wykształcenie i praca zawodowa

Dr Łukasz Kuryk jest absolwentem dwóch kierunków studiów II stopnia – Biotechnologii oraz Ochrony Środowiska na Uniwersytecie Śląskim w Katowicach; w obu przypadkach uzyskał tytuł magistra. Po studiach rozpoczął pracę w Zakładzie Wirusologii Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego PZH – PIB i równolegle podjął badania w Finlandii na Uniwersytecie Helsińskim, które zaowocowały obroną pracy doktorskiej pt. „Strategies to enhance efficacy of oncolytic virotherapy” w 2016 roku. W latach 2012-2015 pracował w Oncos Therapeutics w Finlandii, a następnie w Targovax, gdzie w latach 2017-2022 był dyrektorem działu klinicznego. Od 2016 roku ponownie związany jest z Zakładem Wirusologii PZH – PIB, obecnie na stanowisku adiunkta. Od 2022 roku pracuje również w Valo Therapeutics w Finlandii.

Uzupełniając swoje wykształcenie, w 2020 roku ukończył roczne studia typu MBA w Instytucie Podstaw Informatyki Polskiej Akademii Nauk, a w 2022 roku studia podyplomowe „Niekommercyjne Badania Kliniczne – projektowanie, realizacja i zarządzanie” na Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu.

Poniżej przedstawiono ocenę dorobku dr. Łukasza Kuryka, uwzględniając jego osiągnięcia naukowo-badawcze, dydaktyczne, popularyzatorskie oraz współpracę międzynarodową. Należy jednak już na wstępie zwrócić uwagę, że zgodnie z obowiązującym prawem i wytycznymi Rady Doskonałości Naukowej, finalna rekomendacja opiera się na trzech kluczowych kryteriach: posiadaniu stopnia doktora, posiadaniu w dorobku osiągnięcia naukowego, które stanowi znaczny wkład w rozwój dyscypliny, oraz wykazaniu się istotną aktywnością naukową, realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, ze szczególnym uwzględnieniem instytucji zagranicznych.

Ocena osiągnięcia naukowego

Przedstawione do oceny Osiągnięcie Naukowe stanowi cykl siedmiu publikacji oryginalnych oraz dwóch prac przeglądowych, zaprezentowanych pod wspólnym tytułem „Zastosowanie adenowirusów onkolitycznych w terapii przeciwnowotworowej”. Wszystkie artykuły ukazały się w czasopismach zaliczanych do listy Journal Citation Reports (JCR). Łączny współczynnik oddziaływania (impact factor) tych publikacji wynosi 45,17. Zgodnie z danymi z bazy Web of Science, do dnia 26 stycznia 2024 roku, prace te były cytowane ponad 300 razy, co stanowi znaczący osiągnięcie, biorąc pod uwagę, że zostały one opublikowane w okresie 2016-2023. Z informacji zawartej w autoreferacie wynika, że cykl publikacji podzielony jest na trzy wzajemnie uzupełniające się części, skupiające się na problematyce efektywności, bezpieczeństwa oraz optymalizacji produkcji wektorów onkolitycznych.

W tym aspekcie zgadzam się, że przedstawione publikacje stanowią spójny i jednotematyczny zbiór, który zasługuje na miano Osiągnięcia Naukowego. Jednakże, za nieco niefortunne uważam określenie Osiągnięcia jako sumy trzech osiągnięć, co byłoby niezgodne z zapisami prawa.,

Dr Kuryk jest pierwszym autorem w ośmiu z dziewięciu prac wchodzących w skład Osiągnięcia Naukowego. Równocześnie, jest on również autorem korespondencyjnym w znaczącej większości prac. Uwzględniając ten fakt, oraz załączone oświadczenia współautorów, można jednoznacznie stwierdzić, że dr Kuryk miał wiodący i kluczowy udział w przygotowaniu manuskryptów. Materiały zostały przygotowane poprawnie pod względem edytorskim i graficznym.

Poniżej krótko opisałem każdą z prac wchodzących w skład przedłożonego Osiągnięcia Naukowego.

1. **Kuryk, L.**; Haavisto, E.; Garofalo, M.; Capasso, C.; Hirvonen, M.; Pesonen, S.; Ranki, T.; Vassilev, L.; Cerullo, V. Synergistic anti-tumor efficacy of immunogenic adenovirus ONCOS-102 (Ad5/3-D24-GM-CSF) and standard of care chemotherapy in preclinical mesothelioma model. **International journal of cancer (Wiley)**. 2016, 139, 1883- 1893.

Artykuł skupia się na skuteczności nowego podejścia terapeutycznego w leczeniu złośliwej mezoteliomy (MM). MM to rzadki typ nowotworu, głównie indukowany ekspozycją na azbest. Obecnie nie istnieją skuteczne metody leczenia MM. W badaniu zastosowano kombinację standardowej chemioterapii oraz ONCOS-102, chimericzny adenowirus onkolityczny kodującym ludzki GM-CSF. ONCOS-102

wykazał skuteczność i zaobserwowano synergistyczny efekt terapeutyczny wektora z chemioterapią.

Badanie pokazało, że połączenie ONCOS-102 z chemioterapią może być obiecującym podejściem w leczeniu MM, sugerując potrzebę dalszych badań klinicznych w tym obszarze.

2. **Kuryk, L***; Vassilev, L.; Ranki, T.; Hemminki, A.; Karioja-Kallio, A.; Levalampi, O.; Vuolanto, A.; Cerullo, V.; Pesonen, S. Toxicological and bio-distribution profile of a GM-CSF-expressing, double-targeted, chimeric oncolytic adenovirus ONCOS-102 - Support for clinical studies on advanced cancer treatment. **PloS one (PLOS)**. 2017, 12, e0182715.

Artykuł przedstawia wyniki badań dotyczących toksyczności i biodystrybucji wektora ONCOS-102. Badanie miało również na celu wystąpienie o zgody na rozpoczęcie badań klinicznych. Badanie przeprowadzono na modelu zwierzęcym (chomik syryjski). Chomiki otrzymywały ONCOS-102 poprzez wstrzyknięcia dosercowe, dootrzewnowe lub podskórne. Dodatkowo jedna grupa otrzymywała dootrzewnowe wstrzyknięcia Cyklofosfamidu. Kontrolne zwierzęta otrzymywały roztwór NaCl. Nie zaobserwowano niekorzystnych skutków wielokrotnego podawania ONCOS-102, w tym wpływu na wagę ciała, spożycie pokarmu, parametry hematologiczne i wyniki badań biochemicznych, histopatologię w czasie 6 miesięcy podawania i 3 miesięcznego okresu rekonwalescencji.

3. Kuryk, L*; Moller, A.W.; Jaderberg, M. Quantification and functional evaluation of CD40L production from the adenovirus vector ONCOS-401. **Cancer Gene Ther (Springer Nature)** 2019, 26, 26-31.

Artykuł skupia się na ocenie ilościowej i funkcjonalnej produkcji ligandu CD40 (CD40L) przy transdukcji wektorem ONCOS-401. CD40 to jedna z cząsteczek kostymulujących, które są wyrażane na komórkach prezentujących antygen i wiążą się z ligandem CD40 (CD40L) na komórkach pomocniczych T, aktywując kaskadę sygnałową. Efektem jest szeroka indukcja odpowiedzi immunologicznych i zapalnych. Biorąc pod uwagę ważną rolę CD40/40L w regulacji odpowiedzi immunologicznej, interakcja ta jest wykorzystywana w badaniach nad stworzeniem efektywnych szczepionek przeciwnowotworowych.

W manuskrypcie opisano stworzenie funkcjonalnego systemu reporterowego z wykorzystaniem komórek eukariotycznych oraz ilościowego testu ELISA.

4. **Kuryk, L***; Moller, A.W.; Vuolanto, A.; Pesonen, S.; Garofalo, M.; Cerullo, V.; Jaderberg, M. Optimization of Early Steps in Oncolytic Adenovirus ONCOS-401 Production in T-175 and HYPERFlasks. **Int J Mol Sci (MDPI)** 2019, 20,

Artykuł skupia się na optymalizacji procesu produkcji adenowirusa onkolitycznego ONCOS-401. W badaniu wykorzystano komórki A549 transdukowane ONCOS-401. Autorzy przetestowali różne warunki, w tym czas inkubacji po zakażeniu, wielkość inokulum i metodę zbierania i określono optymalne wartości.

Badanie dostarcza istotnych informacji na temat optymalizacji wczesnych etapów produkcji ONCOS-401, co ma znaczenie dla dalszego rozwoju tej terapii onkolitycznej.

5. **Kuryk, L***; Moller, A.W.; Jaderberg, M. Combination of immunogenic oncolytic adenovirus ONCOS-102 with anti-PD-1 pembrolizumab exhibits synergistic antitumor effect in humanized A2058 melanoma huNOG mouse model. **Oncoimmunology (Taylor&Francis)** 2019, 8, e1532763.

Artykuł opisuje badanie skuteczności skojarzonego stosowania ONCOS-102 z pembrolizumabem w leczeniu czerniaka. Badanie przeprowadzono na liniach komórkowych czerniaka oraz na humanizowanych myszach NOG. Pembrolizumab to przeciwciało anty-PD-1, które blokuje interakcje PD-1/PD-L1, blokując hamowanie aktywności komórek T. Badanie wykazało, że pojedyncze podanie ONCOS-102 znacząco redukowało objętość guza u myszy. Terapia skojarzona z pembrolizumabem nasilała ten efekt, podczas gdy sam pembrolizumab nie wykazał znaczących korzyści terapeutycznych. Nie zaobserwowano istotnych działań niepożądanych.

6. **Kuryk, L***; Bertinato, L.; Staniszewska, M.; Pancer, K.; Wieczorek, M.; Salmaso, S.; Caliceti, P.; Garofalo, M. From Conventional Therapies to Immunotherapy: Melanoma Treatment in Review. **Cancers (MDPI)** 2020, 12.

Artykuł jest pracą przeglądową, podsumowującą stan wiedzy w dziedzinie immunoterapii nowotworów, ze szczególnym uwzględnieniem stosowania wirusów onkolitycznych i inhibitorów punktów kontrolnych w terapii czerniaka.

7. **Kuryk, L***; Rodella, G.; Staniszewska, M.; Pancer, K.W.; Wieczorek, M.; Salmaso, S.; Caliceti, P.; Garofalo, M. Novel Insights Into Mesothelioma Therapy: Emerging Avenues and Future Prospects. **Front. Oncol. (Frontiers)** 12:916839.

Artykuł stanowi przegląd literatury w temacie terapii mezoteliomy, ze szczególnym naciskiem na nowe terapie.

8. Garofalo, M.; Pancer, K.W.; Wieczorek, M.; Staniszewska, M.; Salmaso, S.; Caliceti, P.; **Kuryk, L***. From Immunosuppression to Immunomodulation - Turning Cold Tumours into Hot. **J Cancer (IvySpring)** 2022, 13, 2884-2892.

Artykuł skupia się na badaniu możliwości wykorzystania onkolitycznych wektorów adenowirusowych do przekształcenia mikrośrodowiska nowotworowego z immunosupresyjnego w immunomodulujące. W badaniu wykorzystano wektor AdV-D24-ICOSL-CD40L, który ekspresuje ICOSL i CD40L. Badanie przeprowadzono na modelu mysim. Wyniki wykazały, że podanie wektorów w skojarzeniu z przeciwciałem anti-PD1 prowadziło do synergicznego zahamowania rozwoju czerniaka i mezoteliomy. Efekt był ściśle powiązany z cytotoksycznymi limfocytami T CD8+ infiltrującymi nowotwór.

9. **Kuryk, L***; Møller, A.-S.W. Next generation of oncolytic viruses with the double transgenes PADI1 and TIMP-2 exhibit anti-tumor activity against melanoma in nude mouse and humanized NOG mouse models. **Molecular Therapy – Oncolytics (Elsevier)**. 2023. 28, 158 – 170.

Artykuł przedstawia badanie dotyczące skuteczności wektorów onkolitycznych w leczeniu czerniaka. Wektory ONCOS-207 (produkcja inhibitora metaloproteinaz tkankowych typu 2 - TIMP2) i ONCOS-209 (produkcja PADI1), a także ONCOS-210 i ONCOS-212 (produkcja obu), wykazały aktywność onkolityczną przeciwko czterem liniom komórkowym czerniaka in vitro. W badaniu na myszach podanie ONCOS-212 znacząco hamowało wzrost guza w porównaniu z kontrolą. Produkcja obu czynników dawała efekt synergistyczny.

Prace przedstawione przez autora są oryginalne, a ich znaczenie z naukowego i praktycznego punktu widzenia jest wysokie. Nowoczesne terapie przeciwnowotworowe to temat złożony, jednak jak najbardziej istotny i ważny z punktu widzenia współczesnej biomedycyny. Wszystkie prace zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym, które są uwzględniane w międzynarodowych bazach naukowych, w tym w Science Citation Index Web of Science. W mojej ocenie cykl publikacji spełnia ustawowe wymogi dotyczące spójności tematycznej oraz znacznego wkładu w rozwój danej dyscypliny naukowej.

Ocena dorobku naukowego

Dorobek naukowy dr Kuryka obejmuje zgodnie z autoreferatem 31 artykułów naukowych (poza pracami stanowiącymi dzieło), które są efektem licznych współprac międzynarodowych. Analizując cały dorobek naukowy, zauważalna jest różnorodność tematyczna badań, które wykraczają poza obszar wiroterapii onkolitycznej, obejmując nawet tematy tak odległe, jak opracowanie leków przeciwwgrzybiczych. Większość tych prac została opublikowana w czasopiśmie naukowych o dobrej lub bardzo dobrej renomie, ujętych w Journal Citation Reports (JCR).

Analiza bibliometryczna pokazuje, że dr Kuryk jest znaczącym autorem (pierwszym lub ostatnim) w 7 pracach nie włączonych do Osiągnięcia Naukowego. Dodatkowo, habilitant przedstawia, że na dzień złożenia dokumentów wszystkie prace były cytowane prawie 1000 razy (Web of Science). Analiza danych dostępnych w bazie WoS podaje natomiast, że współczynnik h habilitanta wynosi 18, co w mojej ocenie jest bardzo dobrym wynikiem uwzględniając etap kariery dr Kuryka.

Analiza kariery naukowej pozwala jednoznacznie stwierdzić, że habilitant jest osobą aktywną naukowo, który posiada doświadczenie z kilku różnych jednostek naukowych, a dodatkowo posiada bardzo cenne doświadczenie z sektora komercyjnego.

Całościowa ocena dorobku naukowego dr. Kuryka robi bardzo dobre wrażenie pod względem liczby publikacji w czasopiśmie z listy JCR oraz poziomu cytowalności. Jednoznacznie pokazuje to, że przedstawione dzieło nie jest jedynym jego osiągnięciem, a habilitant ma szerokie horyzonty i można założyć, że w przyszłości jego kariera naukowa będzie rozwijała się dynamicznie. Ponadto, analiza dorobku ujawniła, że habilitant wykazuje się znaczącą aktywnością naukową w więcej niż jednej instytucji naukowej. Jest to bardzo ważne w świetle obecnych regulacji i interpretacji Rady Doskonałości Naukowej i z czystym sumieniem mogę powiedzieć, że dr Kuryk w pełni spełnia wymogi stawiane kandydatom na stopień doktora habilitowanego.

Ocena działalności dydaktycznej, popularyzatorskiej oraz organizacyjnej.

Dorobek dydaktyczny i popularyzacyjny dr Kuryka jest stosunkowo ubogi i nie obejmuje prowadzenia zajęć ze studentami. Biorąc jednak pod uwagę, że dr Kuryk całe swoje życie zawodowe spędził w instytutach oraz firmach komercyjnych, nie jest to zaskakujące. Pozytywnym elementem w tym wypadku jest pewne doświadczenie

w zakresie mentoringu – habilitant pełnił rolę promotora pomocniczego dla trzech magistrów, którzy uzyskali już tytuły zawodowe, a obecnie pełni rolę promotora pomocniczego dla jednego magistranta oraz jednego doktoranta.

Dr Kuryk jest również aktywnym uczestnikiem życia akademickiego, co manifestuje się poprzez aktywny udział w międzynarodowych konferencjach naukowych, członkostwo w organizacjach naukowych oraz recenzowanie prac naukowych.

W kontekście aktywności organizacyjnej warto również zaznaczyć, że habilitant był i jest zaangażowany w liczne projekty badawcze. Szczególnie istotne są w tym wypadku projekty, których był autorem i w których sprawował funkcje kierownika. Do tych należy zaliczyć projekt Sonata, finansowany przez Narodowe Centrum Nauki (NCN) „Opracowanie nowej immunoterapii przeciwnowotworowej w leczeniu międzybłoniaka z użyciem adenowirusów onkolitycznych uzbrojonych w ligandy ICOS i CD40 w połączeniu z inhibitorami punktów kontrolnych anty-PD-1 i anty-CTLA-4”. Warto też wspomnieć o projekcie Sonatina (NCN) „Opracowanie nowych i efektywniejszych metod leczenia międzybłoniaka opłucnej z użyciem wirusa onkolitycznego kodującego ICOS ligand w połączeniu z inhibitorem punktu kontrolnego anty PD-1” oraz projekcie Miniatura (NCN), skupiającym się na opracowaniu nowych metod leczenia międzybłoniaka opłucnej z wykorzystaniem wirusów onkolitycznych.

Działalność dydaktyczna i popularyzatorska habilitanta, chociaż na niższym poziomie niż inne aspekty jego kariery, jest w mojej ocenie adekwatna, biorąc pod uwagę jego historię zatrudnienia. Z drugiej strony, imponująca jest jego międzynarodowa aktywność badawcza oraz organizacyjna.

Wnioski

Uwzględniając fakt, że zgodnie z art. 221 ust. 8 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z późniejszymi zmianami, recenzenci oceniają, czy osiągnięcia naukowe osoby ubiegającej się o stopień doktora habilitowanego odpowiadają wymaganiom określonym w art. 219 ust. 1 pkt 2 oraz przedstawioną interpretację Rady Doskonałości Naukowej (Poradnik: Recenzje w Postępowaniach o Awans Naukowy, str. 12), w finalnej konkluzji uwzględniono wyłącznie ocenę przedstawionego osiągnięcia naukowego oraz aktywności naukowej habilitanta w różnych jednostkach.

Uwzględniając moją ocenę przedstawionego osiągnięcia naukowego oraz bardzo dużą aktywność naukową w wielu jednostkach w kraju u za granicą, z przyjemnością **popieram wniosek o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne dr Łukaszowi Kurykowi.**

.....
prof. dr hab. Krzysztof Pyrc

prof. dr hab. Krzysztof Pyrc
Kierownik Laboratorium Wirusologii
Małopolskie Centrum Biotechnologii
Uniwersytetu Jagiellońskiego
ul. Gronostajowa 7a, 30-387 Kraków
e-mail: k.a.pyrc@uj.edu.pl
www: <http://www.virogenetics.info>
Tel.: +48 12 664 61 21; Tel.kom.: +48 692 696 863