



Łódź, 22.01.2024

Prof. dr hab. Maciej Cedzyński,
Pracownia Immunobiologii Zakażeń,
Instytut Biologii Medycznej PAN

Recenzja w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki o zdrowiu Dr. Łukaszowi Kurykowi

Dr Łukasz Kuryk jest absolwentem Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach, gdzie uzyskał tytuły magistra biotechnologii (2010) oraz magistra ochrony środowiska (2011). Ukończył także studia podyplomowe MBA – Innovation and Data Analysis [Instytut Podstaw Informatyki PAN/Wodbury School of Business UVU (USA)] oraz Niekommercyjne Badania Kliniczne – projektowanie, realizacja i zarządzanie (Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu). Stopień doktora, nadany przez University of Helsinki (Finlandia), otrzymał w 2016 roku, na podstawie rozprawy zatytułowanej: „Strategies to enhance efficacy of oncolytic virotherapy”. Od 2015 roku jest zatrudniony (obecnie na stanowisku adiunkta) w Zakładzie Wirusologii Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego PZH – Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie oraz, od 2022 roku, jako pracownik badawczo-rozwojowy, w firmie Valo Therapeutics opracowującej nowe metody terapii, z siedzibą w Helsinkach. W latach 2012-2022 pracował także w dwóch innych firmach o zbliżonym profilu.

Jako osiągnięcie naukowe wyszczególnione w art. 219, ust. 1, p. 2 obowiązującej ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, Dr Łukasz Kuryk przedstawił cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych „Zastosowanie adenowirusów onkolitycznych w terapii przeciwnowotworowej”. Cykl ten obejmuje 7 artykułów oryginalnych i 2 przeglądowe, opublikowane w latach 2016-2023, w czasopismach o współczynniku oddziaływania (impact factor, IF) od 2.766 do 6.639 (sumaryczny IF: 45.17). Kandydat jest pierwszym autorem 8 i ostatnim 1 z publikacji oraz autorem korespondującym 8 prac włączonych do cyklu. Potwierdza to znaczący wkład Dr Łukasza Kuryka w prowadzone badania i powstanie wieloautorskich artykułów.

Szczegółowy opis przedstawionego osiągnięcia obejmuje 3 spójne zagadnienia: (1) opracowanie nowych metod leczenia czerniaka i międzybłoniaka jako terapii skojarzonej z wykorzystaniem wirusów onkolitycznych, przeciwciał przeciwko receptorowi PD-1 i chemioterapeutyków oraz charakterystyka mechanizmów działania tej terapii; (2) badania przedkliniczne w celu oceny bezpieczeństwa opracowanej metody; (3) opracowanie procesu otrzymywania i metod charakteryzowania wektorów onkolitycznych.

Wirusy onkolityczne mają zdolność selektywnego wnikania do komórek nowotworowych, namnażania się w nich, indukowania lizy i stymulowania przeciwnowotworowej odpowiedzi odpornościowej. Stosowanie takich wirusów, zwłaszcza w skojarzeniu z innymi lekami, takimi jak przeciwciała monoklonalne, chemioterapeutyki i/lub radioterapią może przyczynić się do opracowania nowych strategii leczenia, skutecznych nawet w zaawansowanych stadiach raka. Możliwość wykorzystania onkolitycznych adenowirusów w połączeniu z inhibitorami punktów kontrolnych układu odpornościowego i chemoterapią w leczeniu czerniaka i międzybłoniaka jest przedmiotem badań prowadzonych przez Habilitanta. Przemysłany plan prac i jego konsekwentna realizacja umożliwia przebycie drogi od konstrukcji wektorów do badań klinicznych, z potencjałem na wdrożenie proponowanych procedur do praktyki, jeśli badania te zakończą się sukcesem.



Do najważniejszych osiągnięć Dr Łukasza Kuryka w ramach pierwszego zagadnienia, udokumentowanych w publikacjach oryginalnych A1, A5, A8, A9, należy zaliczyć jego znaczący udział w:

- wykazaniu skutecznej aktywności przeciwnowotworowej adenowirusa ONCOS-102 (kodującego GM-CSF) w skojarzeniu z chemioterapeutykami, przeciwko komórkom międzybłoniaka
- wykazaniu, że zastosowanie ONCOS-102 w połączeniu z pembrolizumabem (inhibitorem punktu kontrolnego, receptora PD-1) może wywoływać efekt leczniczy w czerniaku, także w zaawansowanym stadium
- konstrukcji wirusa AdV5/3-D24-ICOSL-CD40L (kodującego ICOSL i CD40L) i badaniach, które wykazały potencjał jego zastosowania w skojarzeniu z przeciwciałem przeciwko PD-1 w leczeniu czerniaka i międzybłoniaka
- konstrukcji wirusów ONCOS-207 (zawierającego gen kodujący tkankowy inhibitor metaloproteazy 2, TIMP-2), ONCOS-209 (niosącego gen kodujący deiminazę peptydyloargininową 1, PADI1), ONCOS-210 i ONCOS-212 (zawierających oba wymienione geny)
- wykazaniu ich aktywności przeciwnowotworowej przeciwko komórkom czerniaka i charakterystyce mechanizmów tej aktywności.

Uzyskane, obiecujące wyniki doświadczeń *in vitro* były podstawą opracowania schematów badań prowadzonych z wykorzystaniem modeli zwierzęcych (Mysz domowa, Chomik syryjski). Osiągnięcia Dr Łukasza Kuryka dotyczące tego obszaru (zagadnienie 2) zostały udokumentowane w pracach oryginalnych A1, A2, A5, A9. Badania te potwierdziły skuteczność wektora ONCOS-102 w skojarzeniu z innymi lekami, w odniesieniu do czerniaka i międzybłoniaka, jego immunogenność oraz brak kumulacji w tkankach i niekorzystnych efektów ubocznych przy wielokrotnym podawaniu zwierzętom laboratoryjnym. Także wspomniane wyżej wirusy onkolityczne z wbudowanymi genami kodującymi ICOSL i CD40L oraz TIMP-2 i/lub PADI1 podawane myszom przynosiły oczekiwane efekty i były dobrze tolerowane.

Wyniki omówionych badań umożliwiły dopuszczenie eksperymentalnych metod leczenia czerniaka i międzybłoniaka, z wykorzystaniem ONCOS-102, do badań klinicznych. Metody te, co bardzo istotne, uzyskały międzynarodową ochronę patentową.

Artykuły oryginalne oznaczone jako A3 i A4, dotyczące zagadnienia 3, omawiają:

- proces optymalizacji uzyskiwania wirusa ONCOS-401 z komórek linii A549, obejmujący określenie właściwej gęstości komórek, dawki infekcyjnej, czasu inkubacji i metody lizowania komórek
- opracowanie testów ELISA oraz Quanti-Blue umożliwiających, odpowiednio, oznaczenia ilości lub ilości i aktywności białka CD40L wytwarzanego przez tego wirusa

Omawiane, obejmujące wspomniane 3 zagadnienia osiągnięcie, w postaci cyklu spójnych tematycznie publikacji, uzupełniają dwa artykuły przeglądowe, dotyczące współczesnych i perspektywicznych metod leczenia czerniaka (A6) i międzybłoniaka (A7).

Poza artykułami włączonymi w skład omówionego cyklu, Dr Łukasz Kuryk opublikował (jako współautor) 24 prace oryginalne i 8 przeglądowych, o sumarycznym IF wynoszącym 135,9. Jest pierwszym autorem 4, ostatnim – 3 i autorem korespondującym 5 z nich. Wyniki jego badań były prezentowane na licznych konferencjach naukowych (w tym 20 doniesień przedstawianych osobiście oraz 1 wykład plenarny). Dorobek naukowy Habilitanta nie obejmuje monografii ani rozdziału książki. Dr Łukasz Kuryk jest natomiast, jak wspomniałem wyżej, współautorem 2 międzynarodowych patentów, związanych tematycznie z osiągnięciem wymienionym w artykule 219 ust. 1 p. 2 ustawy.



Niektóre inne, wymienione we wniosku, istotne osiągnięcia naukowe Kandydata, mieszczące się w ramach dyscypliny nauki o zdrowiu są ściśle związane z tematyką omówionego wyżej cyklu publikacji. Dotyczą one przede wszystkim charakterystyki wirusów onkolitycznych i oceny ich aktywności przeciwnowotworowej. Badania prowadzone przez Dr Łukasza Kuryka pozwoliły między innymi na wykazanie:

- indukowania odpowiedzi z udziałem limfocytów T rozpoznających mezotelinę przez zastosowanie wirusa ONCOS-102 w mysim modelu międzybłoniaka
- istotnej roli ekspresji receptora DSG2 na komórkach rakowych w terapii z użyciem tego wirusa (badania z użyciem komórek linii raka jajnika oraz kliniczne)
- abskopalnego efektu terapii skojarzonej z użyciem wirusa ONCOS-102 i przeciwciał przeciwko receptorowi PD-1 w czerniaku (z wykorzystaniem opracowanego modelu mysiego); odpowiednia publikacja (Kuryk i wsp., 2019; doi: 10.1002/jmv25501) jest uzupełnieniem artykułu oznaczonego jako A5 i zapewne mogła być włączona do cyklu jako stanowiąca fragment osiągnięcia wymienionego w artykule 219, ust. 1, p. 2 ustawy
- obiecującego potencjału terapeutycznego (również z efektem abskopalnym) stosowania ONCOS-102 i przeciwciał przeciwko PD-1 w badaniach klinicznych pacjentów z rozpoznaniem czerniaka opornego na wymienione przeciwciała w zaawansowanym stadium
- skutecznej aktywności przeciwnowotworowej wirusa AdV5/3-D24-ICOSL-CD40L i jego połączenia z przeciwciałem przeciwko PD-1 w stosunku do komórek czerniaka (model komórek linii nowotworowych i zwierzęcy); publikacja demonstrująca te dane (Garofalo i wsp., 2021; doi: 10.3390/pharmaceutics13040547) również mogła być włączona do cyklu, jako istotne uzupełnienie artykułu A8
- możliwości wykorzystania pęcherzyków zewnątrzkomórkowych pochodzenia nowotworowego jako nośników wirusów onkolitycznych.

Mniej związane z wiodącą tematyką badań Dr Łukasza Kuryka osiągnięcia naukowe (lecz również mieszczące się w zakresie dyscypliny nauki o zdrowiu) dotyczyły charakterystyki wirusów polio występujących w populacji polskiej (nie wykryto wówczas szczepów o nasilonej neurowirulencji) oraz oceny aktywności przeciwgrzybiczej nowych pochodnych sulfonowych. Jedna z tych pochodnych, określona jako S1 wykazuje silne działanie bójcze w stosunku do *Candida albicans*.

Wiele z opisanych osiągnięć Kandydata powstało dzięki jego uczestnictwie w pracach międzynarodowych zespołów, także podczas długotrwałego (3 lata) i licznych krótszych staży w instytucjach naukowych czy pracy w działach badawczo-rozwojowych przedsiębiorstw zajmujących się opracowaniem i wdrożeniem leków. Był beneficjentem projektu Miniatura, kierownikiem projektów Sonatina i Sonata oraz wykonawcą 2 projektów międzynarodowych. Otrzymał także kilka prestiżowych nagród i był stypendystą kilku międzynarodowych programów. Ponadto, pełnił rolę edytora gościnnego w czasopiśmie *Pharmaceutics*. Dorobek naukowy Dr Łukasza Kuryka został doceniony przez włoskie ministerstwo właściwe ds. nauki i szkolnictwa wyższego, które przyznało mu uprawnienia do zatrudnienia na stanowisku profesora w tamtejszych uczelniach (abilitazione scientifica nazionale/national scientific qualification) przez 11 lat.

Wniosek:

Na podstawie dokumentacji wniosku otrzymanego do oceny uważam, że **Dr Łukasz Kuryk spełnia warunek uzyskania stopnia doktora habilitowanego** określony w ustawie Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z 20 lipca 2018, z późniejszymi zmianami, wymieniony w artykule 219, ust. 1, p. 2



czyli posiada **osiągnięcia naukowe stanowiące znaczny wkład w rozwój dyscypliny nauki o zdrowiu, w tym cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych opublikowanych w określonych ustawą czasopismach**, a także wykazuje się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej instytucji naukowej. Na podkreślenie zasługuje znaczący udział Habilitanta w opracowaniu metody konstrukcji adenowirusów onkolitycznych, oceny ich kluczowych właściwości i zaproponowaniu nowych metod leczenia, dopuszczonych do badań klinicznych. Dr Łukasz Kuryk jest dojrzałym pracownikiem naukowym, mogącym kierować pracami zespołów i realizacją projektów badawczych. Ma także udokumentowaną zdolność nawiązywania dobrze ukierunkowanej współpracy z doświadczonymi badaczami w Polsce i innych krajach europejskich. Ważnym aspektem jego aktywności jest potencjał wdrożeniowy opracowanych rozwiązań.



Prof. dr hab. Maciej Cedzyński