



UNIwersytet
Warszawski

Wydział Biologii

Instytut Mikrobiologii
Zakład Mikrobiologii Molekularnej
Prof. dr hab. Katarzyna Brzostek



Warszawa, dn. 18.01. 2022

Ocena rozprawy habilitacyjnej pt.: „Modelowanie białek i ich kompleksów z ligandami oraz zastosowanie wyników do opracowania terapeutyków i szczepionek” oraz dorobku naukowego i organizacyjnego dr. Wiesława Świątnickiego w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego

Recenzję dorobku habilitacyjnego dr. Wiesława Świątnickiego wykonałam w związku z uchwałą Rady Naukowej Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda PAN we Wrocławiu, o czym zostałam poinformowana pismem z dn. 17 grudnia 2021 r. Niniejszej oceny dokonałam na podstawie kompletu dokumentów, które otrzymałam pocztą elektroniczną.

Informacje o kandydacie do stopnia doktora habilitowanego

Pan dr Wiesław Świątnicki ukończył studia magisterskie w 1981 roku na Wydziale Chemii, Uniwersytetu Wrocławskiego, specjalność Chemia Fizyczna. W latach 1989-1995 odbył studia doktoranckie w USA, na Wydziale Biochemii i Biologii Molekularnej Uniwersytetu Florydzkiego w Gainesville. Stopień doktora (Ph.D.) otrzymał w 1995 roku za rozprawę doktorską pt. „Analiza mechanizmu enzymatycznego i kinetyki proteazy 3C z wirusowego zapalenia wątroby typu A, enzymu procesującego białka wirusowe”. W latach 1996-2000 zatrudniony był na stanowisku adiunkta na Uniwersytecie Case’a i Western Reserve w Cleveland, a 8 kolejnych lat (2000-2008) pracował naukowo w Instytucie Chorób Zakaźnych Armii USA w bazie wojskowej Fort Detrick w Frederick. W latach 2008-2010 realizował projekt badawczy w ośrodku naukowym armii USA, tj. w Centrum Chemiczno-Biologicznym Edgewood koło Aberdeen, a następnie (2010-2011) pracował naukowo na Uniwersytecie Służb Mundurowych w Bethesda. Do Polski dr Świątnicki powrócił w 2012 roku

ul. Ilji Miecznikowa 1, 02-096 Warszawa
tel.: 22 55 41305 , faks: 22 55 41 402
e-mail: k.brzostek@uw.edu.pl

jako Lider Merytoryczny w projekcie badawczym, który realizował do 2015 roku we Wrocławskim Centrum Badań EIT+. Od 2015 roku do chwili obecnej pracuje na stanowisku naukowym w Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN we Wrocławiu.

Lektura życiorysu naukowego/zawodowego pozwala scharakteryzować Habilitanta jako naukowca o bardzo dużym doświadczeniu, realizującego badania w różnych ośrodkach naukowych w USA oraz w kraju.

Ocena rozprawy habilitacyjnej stanowiącej podstawę postępowania habilitacyjnego

Rozprawa habilitacyjna (Osiągnięcie naukowe) dr. Świątlickiego składa się z jedenastu wieloautorskich, oryginalnych artykułów naukowych, opublikowanych w latach 1997-2017 w czasopismach indeksowanych w bazie Web of Science Report o łącznym współczynniku oddziaływania IF **42,5 (570 pkt. MNiSW)**, (dane podane przez Habilitanta). Prace ukazały się w dobrych i bardzo dobrych czasopismach, o wysokiej randze naukowej, takich jak: Nature Structural Biology (1 publikacja) Journal of Biological Chemistry (5 publikacji), Protein Expression and Purification (2 publikacje), FEMS Microbiology Letters (1 publikacja), PLoS One (1 publikacja), Acta Biochimica Polonica (1 publikacja). Liczba cytowań przedstawionych prac, zgodnie z załączonymi danymi, wynosi **1043**, co świadczy o wysokiej wartości naukowej prezentowanych treści i dużym zainteresowaniu środowiska naukowców. Na podkreślenie zasługuje fakt, że w sześciu publikacjach Habilitant jest pierwszym autorem, a w pięciu autorem korespondencyjnym, co dowodzi Jego znaczącej roli w sformułowaniu koncepcji badań, ich realizacji, analizie i interpretacji wyników oraz w przygotowaniu manuskryptu do druku. Potwierdzają to załączone oświadczenia, zarówno Habilitanta jak i współautorów. Habilitant ocenił swój wkład w powstanie dziewięciu publikacji na 75%, a dwóch na odpowiednio 50% i 20%. 10 z 11 oryginalnych prac naukowych składających się na Osiągnięcie Habilitanta jest afiliowana w amerykańskich ośrodkach naukowych, jedna publikacja z 2017 roku posiada afiliację Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN we Wrocławiu.

Motywy przewodnim rozprawy habilitacyjnej jest analiza struktury przestrzennej białek, które są związane z patogenezą chorób infekcyjnych ludzi i zwierząt. Prace Habilitanta wpisują się w nurt nowoczesnych badań dotyczących topologii, dynamiki i plastyczności struktur przestrzennych białek oraz tworzonych kompleksów, co warunkuje ich biologiczną funkcję. Głębsza analiza publikacji wskazuje wyraźnie na dwa główne nurty badań; celem pierwszego jest poznanie struktury ludzkich białek prionowych oraz mechanizmów, które determinują wirulencję formy infekcyjnej PrP^{sc}, drugi skoncentrowany jest na molekularnej charakterystyce białek bakteryjnych warunkujących wirulencję patogenów, ocenie ich stabilności, immunogenności, poznawania struktur i oddziaływań w celu określenia ich potencjalnej funkcji biologicznej czy też pomocnych przy projektowania leków i szczepionek.

Badania nad białkami prionowych Habilitant podjął po uzyskaniu stopnia naukowego doktora w 1995 roku i prowadził je w amerykańskich placówkach naukowych w latach 1996-2000. Cztery publikacje dotyczące tej problematyki weszły w skład rozprawy habilitacyjnej. Białka PrP (ang. *Prion Protein*), to ważne fizjologicznie glikoproteiny błonowe komórek centralnego układu nerwowego, które mogą występować w dwóch postaciach; fizjologicznej oznaczanej jako PrP^C oraz w formie patologicznej, jako PrP^{Sc} (od „scrapie”, choroby zakaźnej owiec). Forma PrP^{Sc} odpowiedzialna jest za występowanie chorób prionowych, definiowanych jako przewlekłe, śmiertelne zwyrodnienia tkanki nerwowej mózgu, tzw. gąbczaste encefalopatie. Zgodnie z teorią prionową zaproponowaną w 1982 r. przez Stanleya Prusiner transformacja fizjologicznej postaci białka PrP (PrP^C) w formę infekcyjną (PrP^{Sc}) polega na zmianie konformacji z α -helikalnej w strukturę β -kartki co skutkuje m. in. przejściem rozpuszczalnej formy PrP^C - łatwo degradowanej przez proteinazę K, w nierozpuszczalne agregaty białkowe odporne na trawienie tym enzymem. Pierwsza praca Habilitanta z tego cyklu, to próba odpowiedzi na pytanie jakie czynniki indukują zmianę konformacji białka z normalnej w patologiczną (Swietnicki i wsp., J. Biol. Chem., 1997). Cel badań został sformułowany trafnie oraz adekwatnie do stanu wiedzy i pytań jakie nurtowały badaczy pod koniec XX wieku. Praca z białkiem prionowym nastroczała naukowcom wiele problemów. Bakteryjne systemy ekspresyjne nie pozwalały na izolację niesfałdowanych dużych fragmentów PrP. Opracowanie przez Habilitanta systemu ekspresyjnego, który pozwolił na produkcję rozpuszczalnego białka odpowiadającego stosunkowo dużemu fragmentowi ludzkiego białka prionowego (reszty aa 90-231) było ważnym krokiem na drodze do dalszych badań. Analiza spektroskopowa fragmentu huPrP (90-231) wytypowanego do ekspresji na podstawie analizy bioinformatycznej struktury drugorzędowej białka oraz modelowania cząsteczki w oparciu o dane krystalograficzne białka mysiego wykazała, że stabilność i konformacja *in vitro* silnie zależą od pH sugerując, że kwaśne pH może być impulsem do tranzycji pomiędzy stanami konformacyjnymi charakterystycznymi dla PrP^C i PrP^{Sc} *in vivo*. Pogłębione analizy biofizyczne, które służyły charakterystyce białka, a także opracowanie systemu do produkcji dużej ilości rozpuszczalnego PrP były ważnym etapem na drodze do zrozumienia molekularnych zdarzeń prowadzących do otrzymania patologicznej formy PrP^{Sc}. Większość chorób prionowych (~85%) jest spowodowana spontaniczną zmianą konformacji z PrP^C do PrP^{Sc}, co prowadzi do kumulacji nieprawidłowego białka w ośrodkowym układzie nerwowym oraz degeneracji kolejnych komórek nerwowych. Jednakże 15% chorób prionowych to choroby dziedziczne, związane ze specyficznymi mutacjami genu *PRNP*. Kolejne badania Habilitanta były poświęcone weryfikacji hipotezy, według której mutacje w białku PrP^C destabilizują natywną strukturę PrP^C co ułatwia konformacyjną konwersję białka prionowego w formę infekcyjną (Swietnicki i wsp. J. Biol. Chem, 1998). Trzy mutacje, tj. P102L, E200K i M129/D178N odpowiadające trzem różnym postaciom dziedzicznej choroby prionowej wprowadzono do sekwencji DNA kodującej białko huPrP(90-231), a następnie korzystając z wcześniej opracowanej metodologii

otrzymano trzy zmutowane formy białka prionowego huPrP(90-231). W oparciu o wyniki przeprowadzonych analiz wnioskowano, że mutacje nie wywierają jednolitego wpływu na termodynamiczną stabilność białka (tylko E200K, skutkowała lekką destabilizacją), a zatem nie wszystkie dziedziczne formy choroby prionowej można wytłumaczyć koncepcją destabilizacji termodynamicznej zmutowanego białka PrP^C. Przedmiotem kolejnych pogłębionych studiów był efekt mutacji E200K na strukturę konformacyjną białka PrP^C (Zhang i wsp., J. Biol. Chem. 2000). Wyniki spektroskopii NMR (Spektroskopia Magnetycznego Rezonansu Jądrowego) nie wykazały zmian w strukturze przestrzennej wynikającej ze substytucji reszty Glu²⁰⁰ w Lys²⁰⁴, a jedynie w powierzchniowym potencjale elektrostatycznym, co pozwoliło Habilitantowi na wysunięcie wniosku o możliwości zakłócenia równowagi monomer-dimer charakterystycznej dla fizjologicznej postaci białka PrP^C. Wyniki tych badań pozwoliły także na postawienie hipotezy, że niektóre mutacje mogą indukować nieprawidłowe interakcje PrP^C z białkami pomocniczymi/chaperonami lub błonami komórki. Wyniki badań krystalograficznych, które ukazały się w *Nature Structural Biology*, periodyku o najwyższej randze międzynarodowej (Knaus i wsp., 2001), wykazały, że białko może istnieć w dwóch konformacjach wzajemnie konwertujących, tj. jako monomer i jako dimer. Interpretując otrzymane wyniki zasugerowano także, że mutacje obserwowane w rodzinnej postaci chorób prionowych mogą zaburzać tę konwersję i stabilizować formę dimeru. O ważkości uzyskanych wyników świadczy wysoka liczba cytowań tej publikacji (415 cyt.).

Podsumowując, nasze obecne zrozumienie chorób prionowych można przypisać szerokiemu zakresowi badań w biochemii i chemii strukturalnej. Nie mam wątpliwości, że prace Habilitanta, w tym modelowanie molekularne i badania spektroskopowe peptydów stanowiły ważny krok na drodze do zrozumienia mechanizmu konwersji białek prionowych.

Jak już wspominałam przedmiotem studiów Habilitanta były też białka bakteryjne. Za jedno z ważniejszych prac Habilitanta uważam tę dotyczącą funkcjonalnej charakterystyki superantygeny Spe-C *Streptococcus pyogenes*, paciorkowca będącego czynnikiem etiologicznym wielu postaci chorobowych (zapalenie gardła, płonica, liszajec zakaźny, róża, zespół wstrząsu toksycznego), (Swietnicki i wsp., J. Biol. Chem., 2002). Ze względu na wysoką zapadalność na infekcje we wszystkich regionach świata, a także na wysoki odsetek zakażeń o ciężkim przebiegu *S. pyogenes* jest zaliczany do groźnych ludzkich patogenów. Niezwykle ważną rolę w patogenezie zakażeń *S. pyogenes* pełnią superantygeny, powodujące nadmierną mobilizację układu immunologicznego i niespecyficzną, poliklonalną aktywację limfocytów T. Przedmiotem pogłębionych studiów fizykochemicznych Habilitanta były różnorodne aspekty strukturalne oddziaływań superantygeny Spe-C z cząsteczkami głównego układu zgodności tkankowej klasy II (MHCII), obecnymi na komórkach prezentujących antygen, a także z receptorami komórek T (TCR), aby lepiej zrozumieć mechanizm ich stymulacji. Habilitanta interesował zwłaszcza związek między wiązaniem cynku a stabilnością i dimeryzacją Spe-C w oddziaływaniach z MHCII. Modelowanie struktury Spe-C oraz

wyniki analiz metodami biofizyki molekularnej, m.in. metodą dichroizmu kołowego czy powierzchniowego rezonansu plazmonowego oraz ich umiejętna interpretacja umożliwiły uzyskanie wartościowych danych, które sugerowały mniejszą niż zakładano funkcjonalną rolę cynku w oddziaływaniach superantygeny z MHCII. Ponadto zaproponowano alternatywne miejsce wiązania, niezależne od cynku, które może mieć znaczenie dla stymulacji TCR, ale wówczas gdy biologicznie aktywna forma Spe-C jest monomerem, a nie homodimerem.

Cykl publikacji Habilitanta dotyczący molekularnej charakterystyki białek bakteryjnych budujących System Sekrecji 3 Typu (T3SS) u *Yersinia pestis* ma dużą wartość poznawczą, ale także aplikacyjną, przede wszystkim ze względu na obiekt badawczy, tj. pałeczkę dżumy, której epidemie w minionych stuleciach spowodowały zniszczenia społeczne i gospodarcze na skalę nieporównywalną z żadnym innym czynnikiem zakaźnym (może z wyjątkiem ospy). Chociaż obecnie *Y. pestis* nie stanowi poważnego problemu zdrowotnego, wciąż około 2000 przypadków rocznie jest zgłaszana na całym świecie, co więcej WHO ostatnio sklasyfikowało dżumę jako powracającą chorobę zakaźną. Ponadto groźby ataków bioterrorystycznych oraz pojawienie się szczepów *Y. pestis* opornych na kilka antybiotyków stosowanych w terapii dżumy skłaniają do ciągłych badań nad nowymi metodami leczenia oraz profilaktyki. Jak wynika z afiliacji prac, Habilitant realizował badania naukowe poświęcone tej tematyce w wiodącym laboratorium Departamentu Obrony USA. System Sekrecji 3 Typu po raz pierwszy opisany na początku lat 90-tych u trzech patogennych gatunków z rodzaju *Yersinia*, tj. *Y. pestis* oraz dwóch ludzkich enteropatogenów *Y. enterocolitica* oraz *Y. pseudotuberculosis*, a następnie u innych Gram-ujemnych patogenów m.in. u enteropatogennej *Escherichia coli* (EPEC), *Pseudomonas aeruginosa*, czy *Shigella flexneri* warunkuje wirulencję bakterii w wyniku sekrecji i translokacji toksycznych białek bezpośrednio z komórki bakteryjnej do cytozolu komórki gospodarza. W pierwszej pracy z tego cyklu badań (Swietnicki i wsp. J. Biol. Chem., 2004) przedstawione zostały wyniki analiz nad interakcjami białkowych kompleksów binarnych utworzonych przez składowe T3SS, tj. oczyszczone do homogenności metodami chromatograficznymi białka efektorowe, translokatorowe, opiekuńcze czy też regulatorowe. Habilitant analizował kompleksy binarne metodą powierzchniowego rezonansu plazmonowego połączoną z analizą MALDI-ToF-MS. Dzięki charakterystyce interakcji molekularnych wytypował kilkanaście par białek, wśród nich znane wcześniej pary białek efektorowych czy regulatorowych z białkami opiekuńczymi (YopH-SycH, YopE-SycE, YscM1-SycH, YscM2-SycH), ale także nowe kompleksy, które poddał dalszej charakterystyce. Za ważne osiągnięcie Habilitanta uważam wykazanie, że białko regulatorowe YscM2 *Y. enterocolitica* i jego homolog LcrQ u *Y. pestis* tworzą trwałe kompleksy z białkiem opiekuńczym SycE, białko YscE z białkiem regulatorowym procesu translokacji TyeA i z regulatorem YmoA, a także zidentyfikowanie innych nieznanych wcześniej oddziaływań białek YscE, YopK, YopH i LcrH. Chcę podkreślić fakt, że klasyczne układy eksperymentalne, oparte o analizę szczepów z delecją genów kodujących

analizowane białka, czy bakteryjne i drożdżowe systemy dwuhybrydowe, nie mogły dostarczyć informacji o ilościowych oddziaływaniach między białkami, które wskazał Habilitant. Warto też dodać, że znaczenie biologiczne niektórych zidentyfikowanych binarnych oddziaływań po latach poznano, ale wciąż wiele z nich czeka na wyjaśnienie. Zagadnieniu kolejności sekrecji białek poświęcona jest kolejna publikacja Habilitanta (Raab i Swietnicki, P. Exp. Pur., 2007). Według modelu jednoetapowej sekrecji białka translokatorowe YopB i YopD muszą być dostarczone jako pierwsze, aby utworzyć funkcjonalny por w komórce ssaka, którym dostarczone będą białka efektorowe YopE-HMNOPT. Habilitant zaproponował, że translokatory YopB i YopD podobnie jak białka efektorowe Yop są dostarczane w stanie częściowo rozwiniętym, stabilizowanym przez wiązanie z określonymi białkami opiekuńczymi. Dowodów na weryfikację tej hipotezy dostarczyła m.in. biofizyczna charakterystyka fragmentu peptydu YopD 150-287 aa przeprowadzona kombinacją metod biofizycznych. Podsumowując Habilitant wykazał, że mechanizm kolejności sekrecji białek T3SS u *Y. pestis* zależy od powinowactwa chaperonów do białek efektorowych oraz ich dostępności.

W epoce zagrożenia epidemiami zwłaszcza szczepami opornymi na standardowe antybiotyki stosowane w leczeniu podejmowane są ciągłe wysiłki w celu poszukiwania nowych metod leczenia jak i profilaktyki. Tematyka ta znalazła odzwierciedlenie w kolejnych publikacjach dr. Świętnickiego. Zastosowanie szczepionek w profilaktyce chorób od wielu dziesięcioleci odgrywa kluczową rolę w obronie przed patogenami, niestety obecnie nie jest dostępna żadna szczepionka, która mogłaby być stosowana w profilaktyce dżumy. Ostatnio podjęto wysiłki w celu opracowania szczepionki podjednostkowej chroniącej przed objawami dżumy dymienicznej i płucnej. Kluczową rolę w skuteczności szczepionki podjednostkowej odgrywa wybór antygeny. Strategia, którą zaproponował Habilitant (Swietnicki i wsp. P. Exp. Pur., 2005) zakłada wykorzystanie do immunizacji oczyszczonego natywnego antygeny, którym jest białko YscF *Y. pestis*, ważny element strukturalny "molekularnej strzykawki". Badania sugerują, że polimeryzacja białka YscF skutkuje tworzeniem "igły" na szczycie aparatu sekrecyjnego, o średnicy zapewniającej transport częściowo niesfałdowanych białek efektorowych Yop. Wybór antygeny można uznać za bardzo zasadny, gdyż potencjalne przeciwciała anty YscF mogą łatwo reagować z białkiem YscF eksponowanym na powierzchni komórki bakteryjnej, ponadto mogą blokować dostarczanie efektorowych białek Yop. Punktem wyjścia do badania właściwości YscF było otrzymanie białka hybrydowego YscF-His6, które jak wykazały badania, w określonych warunkach fizykochemicznych (optymalnych) może przybrać stabilną oligomeryczną strukturę trzeciorzędową, ściśle powiązaną z aktywnością biologiczną białka YscF (stan natywny). Przeprowadzone analizy immunogenności i skuteczności preparatu szczepionkowego (badania na mysim modelu dżumy dymienicznej) sugerowały, że białko YscF może być składnikiem szczepionki podjednostkowej obok innych antygenów np białka otoczkowego F1 i LcrV. Inną strategię związaną z profilaktyką dżumy zaproponował Habilitant w pracy z 2012 roku (Joel Bozue i wsp., FEMS Microbiol. Letters, 2012). Szczepionki podjednostkowe

uważane są za najbezpieczniejsze, lecz ich immunogenność w porównaniu do szczepionek zawierających całe komórki patogenu, jest dużo niższa. Stąd zainteresowanie Habilitanta opracowaniem szczepionki w oparciu o żywy, atenuowany szczep *Y. pestis*. W celu atenuacji *Y. pestis* CO92 dokonano delecji fragmentu genu *yscN* kodującego katalityczną domenę ATPazy YscN. Enzym jest niezbędny do procesu translokacji, a także usuwania czaperonów związanych z niektórymi białkami Yop. Habilitant następnie udowodnił, że inaktywacja białka YscN skutkuje zahamowaniem procesu sekrecji białek Yop oraz antygeny LcrV i prowadzi do atenuacji szczepu. Kolejno wykazał, że immunizacja atenuowanym szczepem *Y. pestis* CO92 Δ *yscN* stymuluje humoralną odpowiedź immunologiczną, dającą stosunkowo wysoką ochronę przed zakażeniem dzikim typem *Y. pestis* CO92. Otrzymane wyniki potwierdziły poprawność koncepcji zmierzającej do otrzymania atenuowanej szczepionki, ponadto sugerowały, że białko YscN może być celem terapeutycznym dla opracowania swoistych inhibitorów wyłączających funkcjonowanie enzymu. Celem kolejnych badań było zaprojektowanie efektywnych i selektywnych inhibitorów białka YscN *Y. pestis*, które blokowałyby aktywność tego enzymu (Swietnicki i wsp., Plos One, 2011). Zastosowana strategia polegała na racjonalnym projektowaniu inhibitorów metodami *in silico* oraz biologicznej ewaluacji skuteczności zsyntetyzowanych ligandów. Efektem dwustopniowej selekcji kandydatów, wytypowanych *in silico*, była analiza 37 związków, z których trzy (nr 7812, 7832 i 7086) aktywnie blokowało działanie enzymu (N-końcowa katalityczna domena YscN w fuzji z MBP) *in vitro* oraz proces sekrecji *in vivo* (sekrecja efektoru YopE). Otrzymane wyniki potwierdziły, że białko YscN może być celem dla opracowania nowej terapii opartej na inhibitorach ATPazy YscN. Podobnie kompleksową strategię projektowania inhibitorów zastosowano dla ATPazy EscN T3SS z enteropatogennej *E. coli* (Bzdion i wsp., Acta Bioch. Polon., 2017). Szczegółowa charakterystyka doprowadziła do wyselekcjonowania związku WEN05-03 nietoksycznego dla komórek eukariotycznych o wysokiej aktywności hamującej ATPazę EscN. Wykazanie skuteczności strategii terapeutycznych z użyciem niskocząsteczkowych inhibitorów ukierunkowanych na ATPazy YscN *Y. pestis* i EscN z enteropatogennej *E. coli* oraz perspektywa ich zastosowania w przypadku homologicznych ATPaz funkcjonujących w T3SS u innych Gram-ujemnych patogenów uważam za jedno z ważniejszych osiągnięć Habilitanta. O dużym ładunku aplikacyjnym tych prac świadczy fakt opatentowania wyników badań (PAT. 226024), kolejny wniosek czeka na rozstrzygnięcie (App. P.409676).

Podsumowując badania prezentowane w rozprawie habilitacyjnej były wielowątkowe, bardzo wartościowe merytorycznie i w moim przekonaniu wniosły istotny wkład w rozumienie różnych aspektów strukturalnych białek oraz złożonych interakcji molekularnych. Habilitant dzięki szerokiej wiedzy i doświadczeniu z zakresu biofizyki, modelowania molekularnego i przewidywania właściwości białek lub układów ponadcząsteczkowych, zaproponował modele interakcji między

białkami oraz ich ligandami. Pogłębione studia fizykochemiczne białek były możliwe dzięki zastosowaniu nowoczesnych narzędzi i technik biofizyki molekularnej.

Z obowiązku recenzenta muszę dodać, że lektura Osiągnięcia habilitacyjnego przygotowana przez Habilitanta nie ułatwiała oceny. Całość została napisana w sposób nieco chaotyczny, a w opisie (wersja w języku polskim) znalazły się liczne błędy językowe. Dane bibliometryczne przedstawione zostały w sposób utrudniający ich analizę oraz ocenę. Podane wartości IF dla publikacji (str. 2-5) są z 2019 roku, a nie 2021 czy 2020 jak napisał Habilitant. W wykazie tym brakuje też pkt. MNiSW. W tabeli zbiorczej (str. 13) widnieje punktacja MNiSW, ale nie wiadomo z którego roku pochodzą dane. Dziwi też podanie przez Habilitanta 2 cytacji dla pracy Swietnicki i wsp., J. Biol. Chem., 2002, podczas gdy według bazy WoS jest ich 13.

Ocena całkowitego dorobku naukowego, w tym szczególnie w okresie po uzyskaniu stopnia doktora nauk biologicznych

Całkowity dorobek naukowy dr. Wiesława Świętnickiego obejmuje współautorstwo 31 prac, w tym 27 publikacji oryginalnych oraz 4 publikacji poglądowych. Habilitant jest współautorem 3 artykułów przed uzyskaniem stopnia doktora o sumarycznym IF **52,8**, i **50** pkt. MNiSW.

Suma wartości IF wszystkich publikacji wynosi **186,24**, liczba punktów MNiSW – **2220**. Sumaryczny IF prac wchodzących w skład rozprawy habilitacyjnej to **42,5** (**570** pkt. MNiSW), a pozostałych publikacji po doktoracie **90,94** (**1600** pkt. MNiSW). Liczba cytowań w literaturze światowej wynosi **2186** (**2156** bez autocytacji), a indeks Hirscha według bazy Web of Science – **19**.

Wysoko oceniam zestaw publikacji naukowych, które nie weszły do rozprawy habilitacyjnej, a które opublikowane zostały w bardzo dobrych czasopismach naukowych. Publikacje te są intensywnie cytowane (**1143** razy) co świadczy o bardzo dużym zainteresowaniu społeczności naukowej badaniami Habilitanta. Tematyka badań Habilitanta po doktoracie jest szeroka i wielowątkowa. Nurtem przewodnim większości prac są zagadnienia związane z charakterystyką molekularną białek i ich oddziaływań z ligandami. Tematyka siedmiu prac oscyluje wokół komórkowej funkcji białka prionowego PrP^C. Publikacje są efektem badań Habilitanta podczas pracy na stanowisku stypendysty Post-Doc, na Uniwersytecie Case Western Reserve w latach 1996-2000. Wyniki prezentowanych badań sugerują, że PrP^C ma zdolność wiązania RNA, może pełnić funkcję białka opiekuńczego DNA, podobnie jak retrowirusowe białka nukleokapsydowe, czy też uczestniczyć w transferze nici DNA. Na dorobek publikacyjny składają się m. in. artykuły naukowe, które powstały podczas pracy Habilitanta w Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN i są efektem współpracy z ośrodkami naukowymi w kraju (Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu) oraz za granicą (Południowy Instytut Badawczy (SRI International) z siedzibą w Menlo Park w Kalifornii). Analiza wyników badań dotyczących charakterystyki glikolipidów *Porphyromonas*

gingivalis, bakterii odpowiedzialnej za rozwój paradontozy u ludzi (Swietnicki i wsp., Pathogens, 2021), doprowadziła do zaproponowania ścieżki biosyntezy swoistego O-antygeny LPS oraz opracowania modeli strukturalnych enzymów biorących udział w biosyntezie antygeny. Dwie prace Habilitanta oprócz walorów poznawczych, niosą też spory ładunek aplikacyjny, gdyż ich efektem była identyfikacja potencjalnych inhibitorów systemu sekrecji II typu *Pseudomonas aeruginosa* (Swietnicki i wsp., Biochem. Biophys. Res. Commun., 2019) oraz aktywnych związków wobec *Staphylococcus aureus* i *Proteus mirabilis* (Swietnicki i wsp., 2018 Biochem. Biophys. Res. Commun.).

Dwie prace przeglądowe opublikowane po doktoracie (Swietnicki, Curr. Opin. Biotechnol., 2006; Hale i Swietnicki, Drug Discovery Today, 2006) oraz jedna, która ukazała się przed doktoratem (Dunn i wsp., Methods Mol. Biol. 1994), a także rozdział w książce „Protein misfolding”, (editors: O’Doherty i Byrne. New York, 2008) rekapituluje stan wiedzy z zakresu technik analizy aktywności enzymatycznej oraz metod izolacji i oczyszczania białek w formie aktywnej. Dorobek naukowy Habilitanta uzupełnia 7 doniesień (jako mówca na 2 wystąpieniach plenarnych), prezentowanych na konferencjach w kraju jak i za granicą.

Podsumowując przedstawione osiągnięcia oraz wskaźniki bibliometryczne upoważniają mnie do stwierdzenia, że dorobek dr. Wiesława Świątńskiego jest bardzo wartościowy i stanowi istotny wkład do światowej wiedzy na temat molekularnych oddziaływań białek z ich naturalnymi i sztucznymi ligandami. Prace nad opracowaniem skutecznych szczepionek oraz związków o aktywności przeciwbakteryjnej, alternatywnych do antybiotyków, należą do ważnych wyzwań współczesnej biologii i medycyny.

Ocena osiągnięć organizacyjnych i popularyzatorskich oraz informacja o współpracy międzynarodowej Habilitanta

Z dostarczonymi materiałami wynika, że dr Wiesław Świątński ma doświadczenie w realizacji i kierowaniu projektami badawczymi. Kierował dwoma projektami badawczymi (w latach 2008-2010 i 2009-2010), oba finansowane przez DTRA, ośrodek naukowy Armii Stanów Zjednoczonych. Habilitant był także kierownikiem badań w ramach projektu BioMed, finansowanym przez Wrocławskie Centrum Badawcze EIT+ (2012-2015). Obecnie kieruje projektem finansowanym przez Narodowe Centrum Nauki (konkurs OPUS, 2017-2022). Dwa z finansowanych projektów badawczych dotyczyły tematyki rozprawy habilitacyjnej. Projekty naukowe były wyróżnione przez DTRA (2010), NCN i Wrocławskie Centrum Badawcze EIT+ (2012). Habilitant otrzymał też Nagrodę zespołową za prace naukowe na Spring Research Festival, Ft. Detrick, USA w 2004. Habilitant jest współautorem patentu (PAT.226024) oraz zgłoszenia patentowego (P.409676).

Dr Wiesław Świątński pracował od 1989 do 2011 roku w kilku instytucjach naukowych w USA, a w ostatniej dekadzie, pracując w Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN,

podjął współpracę z różnymi ośrodkami naukowymi w kraju (Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu, Zakład Farmakologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego) i za granicą (Południowy Instytut Badaczy (SRI) i Uniwersytet Stanforda, Kalifornia) oraz Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Giessen, Niemcy.

Habilitant był członkiem zespołu redakcyjnego (Journal of Nanotechnology, Journal of Chemistry, Clinics in Medicine) i wielokrotnie recenzentem publikacji naukowych nadesłanych do czasopism z listy JCR, a także pełnił funkcję edytora gościnnego w specjalnym wydaniu czasopisma Biomolecules i International Journal of Molecular Sciences (wydawca MDPI), co świadczy o jego ugruntowanej pozycji naukowej.

Habilitant uczestniczył w 6 krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych, dwie z nich organizował i był plenarnym mówcą (IITD PAN, 2018 i 2019 r.). Poprowadził wykład dla Studenckiego Koła Naukowego Wydziału Farmacji UWr oraz dał gościnny wykład na zaproszenie Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN.

Wniosek końcowy

Po zapoznaniu się z całą dokumentacją stwierdzam, że opublikowane wyniki badań dr. Wiesława Świętnickiego stanowią oryginalne osiągnięcie naukowe o charakterze poznawczym oraz aplikacyjnym i stanowią istotny i twórczy wkład w rozwój dyscypliny. Biorąc pod uwagę wysoki poziom merytoryczny rozprawy habilitacyjnej, pozostałych osiągnięć naukowych i organizacyjnych stwierdzam, że dr Wiesław Świętnicki spełnia wymogi stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego w rozumieniu ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1668 ze zm.) i wnioskuję o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk matematyczno-przyrodniczych, w dyscyplinie nauki biologiczne.