

Prof. dr hab. Anna Herman-Antosiewicz  
Katedra Biologii i Genetyki Medycznej  
Wydział Biologii Uniwersytetu Gdańskiego  
ul. W. Stwosza 59  
80-308 Gdańsk  
tel: 58 523 6034

Gdańsk, 31 maja 2021 r.

### **Recenzja osiągnięcia naukowego oraz pozostałego dorobku**

**Pana dr Macieja Maurycego Łałowskiego w związku z postępowaniem w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki biologiczne**

#### **Wykształcenie i praca zawodowa**

Pan dr Maciej Łałowski ukończył studia z biologii na Wydziale Biologii Uniwersytetu Warszawskiego w 1991 r. (praca magisterska pt. *Przemieszczanie się 3-0-monoglukozydu kwasu [3-3H]-oleanolowego do ścian komórkowych w liściach nagietka, jego zmiany i lokalizacja produktów w protoplazmie, ścianie komórkowej i przestrzeni pozakomórkowej*). Następnie ukończył studia podyplomowe na Wydziale Geografii. Stopień doktora nauk biologicznych uzyskał w grudniu 1997 r. na podstawie rozprawy pt. *Charakterystyka składu peptydów amyloidu  $\beta$  i czynników towarzyszących w złożach amyloidu w mózgu starczym i chorobie Alzheimerera*. Promotorem pracy była pani prof. dr hab. Joanna Strosznajder, a przewód był przeprowadzony w Instytucie Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie. W tej jednostce był zatrudniony najpierw na stanowisku asystenta (do 1998 r.), a potem adiunkta (do 1999 r.) w Zakładzie Komórkowej Transdukcji Sygnału. W trakcie wykonywania pracy doktorskiej przez ponad 4 lata przebywał w Department of Pathology, New York Medical Center w USA. Staże podoktorskie odbył w Uniwersytecie w Helsinkach w latach 1998-2002 oraz w Max Planck Institute of Genetics and Max Delbrück for Molecular Medicine w Berlinie w latach 2002-2005. Tam też był zatrudniony do końca lipca 2008 r., a następnie w Uniwersytecie w Helsinkach, gdzie w listopadzie 2011 r. został uhonorowany tytułem docenta biochemii medycznej. Z tą uczelnią jest związany do dziś. Od sierpnia 2020 r. jest też zatrudniony na etacie adiunkta w Zakładzie Proteomiki Biomedycznej Instytutu Chemii Bioorganicznej Polskiej Akademii Nauk w Poznaniu.

#### **Ocena osiągnięcia naukowego**

Podstawą ubiegania się o stopień doktora habilitowanego przez pana dr Macieja Łałowskiego jest osiągnięcie pt. *Analiza interakcji białkowych oraz zaburzonych ścieżek sygnałowych w patologii neuronalnych cereidolipofuscynoz*. Składa się na nie 10 publikacji (9 prac eksperymentalnych i 1 praca

przeglądowa), które zostały opublikowane w latach 2005-2020 w czasopismach z listy Journal Citation Reports. Suma punktów IF (wartość z roku poprzedzającego publikację) wynosi 63,627; a punktów MNiSW – 314 (lub 970, jeśli liczyć według punktacji czasopism z 2019 r.). Były one cytowane 1707 razy. Wszystkie te publikacje są efektem pracy zespołowej. W jednej Habilitant jest na 3 pozycji, w pozostałych - jest autorem korespondującym lub współkorespondującym.

Identyfikacja sieci interakcji białko-białko jest, obok genomiki, transkryptomiki, proteomiki, metabolomiki, ważnym obszarem pozyskiwania informacji o biologii komórek, co ma szczególne znaczenie w przypadku badań stanów patologicznych. Pozwala poznać funkcje białek i ich partnerów w procesach komórkowych, a więc odpowiedzialnych za konkretny fenotyp komórki. Jeśli badane są stany patologiczne, wiedza o oddziaływaniach białek może być kluczowa dla poznania molekularnych mechanizmów leżących u podłoża chorób i opracowania nowych terapii ich leczenia. Osiągnięcie naukowe pana dr Macieja Łałowskiego dotyczy badań oddziaływań między białkami w genetycznie uwarunkowanych, rzadkich chorobach neurodegeneracyjnych, tj. cereidolipofuscynozach neuronalnych (NCL), gdzie w komórkach chorego, szczególnie w neuronach, dochodzi do spichrzania materiału o cechach lipofuscyny i ceroidu, a to z kolei prowadzi do degeneracji komórek i postępującego uszkodzenia w obrębie OUN. Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia pana dr Łałowskiego dokumentują szereg ważnych odkryć.

Praca w *Cell* z 2005 r. (IF<sub>2004</sub>=29,389; MNiSW<sub>2019</sub>=200; 1603 cytowania wg Web of Science w momencie sporządzania recenzji, Habilitant jest na 3 pozycji wśród autorów), co prawda nie dotyczy NCL, ale pokazuje warsztat pod kolejne badania ludzkiego interaktomu. Przy użyciu zautoamatyzowanego drożdżowego systemu dwuhybrydowego przebadano ponad 25 mln potencjalnych par interakcji białek, a zawężenie wyników po analizach bioinformatycznych dało 911 sieci interakcji z udziałem 401 białek. Przydatność tego modelu przetestowano, mapując patologiczne białka lub niescharakteryzowane dotąd geny i odkryto m.in., że białka CRMP1 i ANP32A oddziałują z Axin 1, co moduluje ważny dla przeżycia komórek szlak Wnt.

W pracy, która została opublikowana w *Neurobiology and Disease* w 2013 r. (IF<sub>2012</sub>=45,624; MNiSW<sub>2019</sub>=100, 15 cytowań) porównano proteom w synaptosomach myszy zdrowej i pozbawionej genu katepsyny D (Ctsd<sup>-/-</sup>), co jest przyczyną ceroidolipofuscynozy typu 10 (CLN10), która dotyka już niemowlęta. Analizy bioinformatyczne interakcji i dodatkowe analizy immunologiczne konkretnych białek pokazały, że brak katepsyny D negatywnie wpływa na dynamikę cytoszkieletu tubulinowego oraz płytki przylegania, a przez to zaburza migrację, adhezję i polaryzację neuronów. Może to tłumaczyć molekularny mechanizm tej choroby.

Praca w *Journal of Proteom Research* z 2013 r. (IF<sub>2012</sub>=5,056; MNiSW<sub>2019</sub>=100; 24 cytowania) pokazuje pracochłonne podejście eksperymentalne dla znalezienia białek oddziałujących z białkiem błonowym CLN3, które odpowiada za typ 3 ceroidolipofuscynozy objawiający się degeneracją kory mózgowej. Badania wykonano na modelu komórek nerwiaka niedojrzałego SH-SY5Y, w których nadprodukowano CLN3. Zidentyfikowano wiele nieopisanych dotąd białek oddziałujących z CLN3, a zaangażowanych m.in. w transport przezbłonowy, biosyntezę lipidów i związków azotowych oraz

pobudliwość neuronów, przekaz sygnałów z udziałem białek G i fałdowanie białek w ER. Zbadano też, jakie białka oddziałują z CLN5, odpowiedzialnego za ceroidolipofuscynozę typu 5, którego funkcja również nie jest w pełni poznana. Połączony interaktom obu białek obejmował składniki lipofuscyny, białka zaangażowane w przebieg choroby oraz takie, które związane są z autofagią, co sugeruje podobny mechanizm obu chorób.

Kontynuacją badań z użyciem tego modelu komórkowego są 2 publikacje w *Journal of Proteomics* (IF<sub>2014</sub>=3,888; MNiSW<sub>2019</sub>=100; 18 cytowań) i *Data in Brief* (MNiSW<sub>2019</sub>=40; 3 cytowania) z 2015 r., w których szukano białek oddziałujących z białkową tiosterazą palmitoilową, PPT1, której defekt jest obserwowany w ceroidolipofuscynozie typu 1. Badania te pokazały, że oprócz znanej roli tego białka w kierowaniu aksonów i metabolizmie lipidów, PPT1 odgrywa rolę w migracji neuronów i sygnalizacji z receptorów dopaminy, a wśród białek, z którymi oddziałuje są białka mitochondrialne lub związane z neurodegeneracyjną. Niektóre z partnerów PPT1 są w mózgu palmitoilowane, np. CRMP1, DBH i MAP1B, więc mogą stanowić substraty komórkowe PPT1.

W pracy w *NeuroMolecular Medicine* z 2016 r. (IF<sub>2015</sub>=3,692; MNiSW<sub>2019</sub>=70; 15 cytowań) przy użyciu różnych metod biofizycznych i analiz bioinformatycznych dokonano analizy ilościowej i wizualizacji białek w mózgu myszy *Ppt1*<sup>-/-</sup> w różnych stadiach choroby CLN1. Uzyskane wyniki odniesiono do sytuacji w ludzkich fibroblastach skóry od pacjentów z CLN1. U myszy przedobjawowych zmiany w stosunku do myszy zdrowych dotyczyły białek procesów metabolicznych, neurytogenezy i dynamiki mikrotubul. Na etapie objawowym zmiany dotyczyły mitochondriów, transportu pęcherzyków synaptycznych i sygnalizacji z udziałem białka RhoA, a na etapie zaawansowanej choroby - dodatkowo śmierci komórki i rozpadu osłonki mielinowej. Dane te mogą mieć znaczenie w diagnostyce i dla projektowania terapii celowanych.

W pracy w *Cellular and Molecular Neurobiology* z 2017 r. (IF<sub>2016</sub>=2,939; MNiSW<sub>2019</sub>=100; 11 cytowań). Habilitant badał, jakie zmiany w transkryptomie zachodzą podczas różnicowania komórek SH-SY5Y w kierunku fenotypu neuronalnego. Analizy pokazały, że podczas tego procesu ekspresja przynajmniej 2 tys. genów jest zmieniona, wśród nich nieopisane dotąd geny. Co ciekawe, zauważono, że proces różnicowania nie zachodzi jednakowo we wszystkich komórkach. Ważnym wnioskiem z tych obserwacji jest też to, że tak znaczne różnice ekspresji genów, a zatem później zmiany oddziaływań białkowych mające miejsce podczas procesów komórkowych, mogą mieć wpływ na fenotyp choroby neurodegeneracyjnej.

W kolejnej pracy, opublikowanej we *Frontiers in Molecular Neuroscience* w 2017 r. (IF<sub>2016</sub>=5.076; MNiSW<sub>2019</sub>=140; 3 cytowania), stosując ten sam model komórkowy, nadprodukowano PPT1 wt lub warianty zmienione, jakie odnotowano u osób chorych na CLN1. Różnicowanie komórek nie wpływało na ekspresję *PPT1*, natomiast ekspresja *PPT1* lub jego zmutowanych wersji modulowała transkryptom komórek. Zauważono, że zmutowane wersje białka miały negatywny wpływ na geny związane z różnicowaniem i funkcjonowaniem neuronów. Wśród nich były takie, które kodują białka zaangażowane we

wzrost aksonów i funkcje synaps oraz podlegają palmitoilacji, czyli mogą być potencjalnymi substratami PPT1.

Publikacja w *Cell Death Discovery* z 2020 r. (IF<sub>2019</sub>=4,114; MNiSW<sub>2019</sub>=20; 1 cytowanie) dotyczy choroby CLN5. Analizowano w niej proteomy oraz funkcje mitochondriów w komórkowych i mysich modelach tej choroby oraz w fibroblastach pacjentów. Odkryto znaczne różnice w profilach białek mitochondrialnych, które również dotyczyły stadium choroby. Przekładało się to na zaburzony metabolizm mitochondriów, szczególnie na poziomie kompleksów łańcucha oddechowego oraz zwiększony poziom mitofagii. Wyniki te są istotne dla poznania patogenezы tej choroby oraz projektowania nowych jej terapii.

Bogate doświadczenie w badaniu komórek układu nerwowego przy użyciu metod biologii systemów zostało wykorzystane przez Habilitanta w powstaniu pracy przeglądowej na ten temat, opublikowanej w *Expert Review of Proteomics* w 2017 r. (IF<sub>2016</sub>=3,849; MNiSW<sub>2019</sub>=100; 5 cytowań). Jest to bardzo wartościowa pozycja, w której omówione zostały m.in. różne metody analizy proteomu, frakcjonowania subkomórkowego, obrazowania mózgu, co może być zastosowane w badaniach układu nerwowego, szczególnie w stanach chorobowych.

Prace eksperymentalne składające się na osiągnięcie naukowe są na wysokim poziomie koncepcyjnym i metodologicznym. We wszystkich Habilitant miał wiodący udział na wszystkich etapach ich powstania. W większości były one finansowane z grantów, którymi kierował. Powstały we współpracy z zespołami z różnych państw. Fakty te świadczą o dojrzałości naukowej pana dr Łałowskiego. Zwraca w nich uwagę wykorzystanie i doskonalenie narzędzi do badań sieci oddziaływań białkowych, co może być z powodzeniem implementowane przez innych badaczy. Wyniki uzyskane z użyciem tych metod są oryginalne i wnoszą istotny wkład w poznanie mechanizmów leżących u podłoża chorób z grupy CLN. Odkrycia te mają też potencjał do wykorzystania w diagnostyce oraz projektowaniu leków na te choroby. Uważam, że osiągnięcie to z powodzeniem spełnia wymagania określone w art. 219 ust. 1 pkt 2 oraz w art. 219 ust. 2 Ustawy z dn. 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce.

### **Ocena działalności naukowej**

Pozostały dorobek publikacyjny pana dr Macieja Łałowskiego to 49 prac, z czego 8 powstało przed uzyskaniem stopnia doktora, a także 4 rozdziały w książkach.

Problematyka prac przed doktoratem dotyczy różnych aspektów amyloidoz i większość powstała dzięki pobytowi w laboratorium prof. Blas Frangione w New York Medical Center, USA. Są tu prace w prestiżowych czasopismach, jak *Annals of Neurology* (IF<sub>1994</sub>=7,624), *Lancet* (IF<sub>1995</sub>=17,49) czy *Journal of Biological Chemistry* (IF<sub>1997</sub>= 6,963), a łączny IF tych publikacji wynosi 48,587, liczba cytowań 545.

Tematyka prac opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora również dotyczy chorób neurodegeneracyjnych (choroba Alzheimera, Huntingtona), ale też chorób serca czy nerek, nowotworów, czy wpływu estrogenu na mięśnie. Początkowo badania te ukierunkowane były na konkretne geny i białka, a następnie zgłębiały dynamikę proteomów i interakcje białek przy użyciu doskonalonych metod

fizykochemicznych i bioinformatycznych, przy czym Habilitant miał znaczny wkład w opracowanie i wdrożenie tych metod. Większość powstała w kooperacji z zespołami międzynarodowymi. W 4 z nich Habilitant jest pierwszym (lub równorzędnym) autorem, a w 3 - autorem korespondującym (lub współkorespondującym). Wśród tych prac są publikacje w wysoko punktowanych czasopismach jak: *Human Molecular Genetics* (IF<sub>2003</sub>=8,726), *Molecular Cell* (IF<sub>2003</sub>=16,835), *Nature Methods* (IF<sub>2008</sub>=13,651), *PNAS* (IF<sub>2008</sub>=9,380), *Nature Communications* (IF<sub>2012</sub>=10,015 i IF<sub>2017</sub>=12,353), *Molecular and Cellular Proteomics* (IF<sub>2013</sub>=7,254), *Cell Reports* (IF<sub>2014</sub>=8,358), *Cellular and Molecular Life Sciences* (IF<sub>2019</sub>=7,014). Sumaryczny IF dla tych prac wynosi 206,086 i były cytowane ponad 1500 razy.

Dorobek publikacyjny uzupełnia 49 doniesień konferencyjnych i na zaproszenia zespołów z innych jednostek. Wśród nich jest 29 wykładów, w tym 10 wykładów plenarnych.

Parametry bibliometryczne całego dorobku publikacyjnego Habilitanta, to łączny IF= 318,3; liczba punktów MNiSW=1438 (lub 6460, jeśli liczyć wg listy z 2019 r.); liczba cytowań (bez autocytowań) – 3777 i Indeks Hirscha=21, według bazy Web of Science w momencie przygotowania dokumentacji. Parametry te świadczą o bardzo wysokim poziomie aktywności naukowej.

Warte jest podkreślenia, że działalność naukowa Habilitanta jest realizowana w ramach współprac badaczy z wielu ośrodków (Norwegia, Szwecja, Izrael, Niemcy, Włochy, Kanada, Wielka Brytania i Polska) oraz dzięki grantom, w których pan dr Łałowski pełnił lub pełni wiodącą rolę, jako główny wykonawca lub kierownik. Kierował On grantem Akademii Fińskiej w latach 2009-12 (pt. *A systematic analysis of molecular complexes underlying aggregation/misfolding disorders of Finnish inheritance*); The Magnus Ehrnrooth Foundation w latach 2013-2014 (*Diagnostic, proteomic and therapeutic approaches towards vascular pathologies in the brain*) oraz grantami Komisji Europejskiej i Akademii Fińskiej – lata 2016-2019 (pt. *Propagation behaviour of peripheral amyloid-β towards brain structures: effects of the blood-brain barrier*) i lata 2018-2021 (pt. *Microglial control of synaptic function in stress response and vulnerability to depression*). Uczestniczył w realizacji (również jako jeden z liderów) 5 innych projektów, w tym sponsorowanych przez EU i realizowanych w konsorcjach (DEM-CHILD), Marie Skłodowska-Curie Actions Research and Innovation Staff Exchange (RISE), Helmholtz Systems Biology Initiative, Jusélius Foundation, Alcohol Foundation.

Pan dr Łałowski odbył długoterminowy staż przed doktoratem (1992-1996) w Department of Pathology, New York Medical Center, New York w USA, pod kierunkiem prof. Blas Frangione oraz 2 staże podoktorskie: w University of Helsinki (Neuroscience Program and Department of Pathology, Haartman Institute w Finlandii, grupa prof. Olli Carpen) w latach 1998-2002 i w Max Delbrück for Molecular Medicine (Department of Neuroproteomics, grupa prof. Ericha W. Wankera) w Berlinie w latach 2002-2005. Ten ostatni pobyt przedłużył się do 2008 r. z racji kierowania projektem naukowym mającym na celu generację i analizę funkcjonalną przeciwciał przeciwko białkom związanym z chorobą Huntingtona. Od tego czasu cały czas pracuje za granicą, głównie w Uniwersytecie w Helsinkach. Wszystkie te staże zaowocowały współpracami i bardzo dobrymi publikacjami

Habilitant jest rozpoznawalny w międzynarodowym środowisku naukowym, o czym świadczy fakt, że jest zapraszany do recenzowania manuskryptów prac naukowych w m.in. takich czasopismach jak *Nature Methods*, *Nature Scientific Reports*, *Science*, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, *Neurobiology of Disease*, *Human Mutation*, *Human Molecular Genetics*, *Journal of Neuroscience*, *Journal of Neurochemistry*, *Journal of Biological Chemistry*, *Journal of Proteomics* i wielu innych związanych z neurobiologią i badaniami proteomu. Również wielokrotnie recenzował projekty grantowe (dla BMBF/NGFN2, Narodowego Centrum Nauki, ERANET; UKRI MRC council i FEBS). Jest edytorem i recenzentem czasopisma *Molecular Neuroscience*.

Pan dr Łałowski ma doświadczenie we współpracy z sektorem gospodarczym. W latach 2017-2019 kierował projektem pt. *Systematic approaches towards analysis of drug penetration and action on tissues* dla firmy Pfizer. Jest współautorem 2 patentów międzynarodowych związanych z metodami badań sieci białkowych.

Uważam, że pan dr Łałowski bardzo aktywnie działa na polu nauki. Jego dorobek naukowy jest bogaty i wartościowy. Bez wątplenia wnosi istotny wkład w rozwój dyscypliny nauk biologicznych.

#### **Działalność dydaktyczna i organizacyjna**

Pan dr Łałowski ma bardzo duże doświadczenie dydaktyczne. Podczas pracy w Uniwersytecie w Helsinkach organizował lub/i prowadził zajęcia laboratoryjne, wykłady, seminaria i zajęcia typu PBL dla studentów medycyny, m.in. w ramach kursu Basic Metabolism, Introduction to proteomics and metabolomics, Cell structure and function, Molecular Biology oraz Genome and Development, Immunological methods, Measurement techniques for Bioinformatics, Clinical proteomics for dummies, Proteomics and mass spectrometry imaging module. W Max Delbrück Center organizował kursy laboratoryjne dla doktorantów i stażystów podoktorskich dotyczące interaktomiki przy użyciu drożdżowego systemu dwuhybrydowego. Zaprojektował i prowadził wykłady z Proteomics and Protein-Protein Interactions w ramach programu MSc/PhD Program in Molecular Medicine at the Charité University Hospital w Berlinie. Zorganizował wiele różnych kursów dla doktorantów lub postdoków, m.in. w Uniwersytecie w Helsinkach - Advanced Courses in Proteomics and Protein Chemistry, Introduction to Basic Protein Chemistry and Proteomics with Clinical Applications, Special Course in Mass Spectrometry Imaging (MALDI-Imaging) i inne na zaproszenie badaczy z różnych ośrodków i fundacji naukowych.

Należy dodać, że doświadczenie dydaktyczne pan dr Łałowski zdobył jeszcze przed rozpoczęciem pracy na uczelni, gdy uczył biologii w 41 liceum w Warszawie (1989-1990)

Habilitant był opiekunem 3 magistrantów w Uniwersytecie w Helsinkach (Wydział Medyczny). Sprawował funkcję promotora pomocniczego dwóch doktorantów w Max Delbrück Center for Molecular Medicine oraz promotora doktoranta w Uniwersytecie w Helsinkach. Obecnie jest kopromotorem w 3 przewodach doktorskich w Uniwersytecie w Helsinkach i promotorem pomocniczym na Politechnice Śląskiej. Był też recenzentem 6 prac doktorskich (w Uniwersytetach w Helsinkach, Turku, Florencji).

Pan dr Łałowski angażuje się w prace organizacyjne uczelni, w których pracuje, nie tylko w projektowanie programów studiów, planowanie i organizację zajęć, ale też kompleksowy ich rozwój. Przez rok 2015 pełnił funkcję dyrektora Klinicznego Ośrodka Proteomicznego w kampusie Meilahti w Helsinkach.

Habilitant brał udział w organizacji konferencji naukowych (np. 1st Finnish Symposium on Biological Mass Spectrometry w 2015 r., Proteomics in Finland – Present and Future Technologies w 2016 r., 2nd Finnish Symposium on Biological Mass Spectrometry w 2017 r.). Jest członkiem, a od maja 2016 r., przewodniczącym Finnish Proteomics Society (FinnProt), również członkiem Federation of European Biochemical Societies (FEBS) i Society for Biochemistry, Microbiology and Biophysics in Finland (BioBio), Human Proteome organization (HUPO), Federation of European Neuroscience Societies oraz członkiem honorowym Polskiego Towarzystwa Proteomicznego. W latach 2019-2024 należał do FEBS Fellowships Committee, w latach 2010-2013 - do COST Action (BM0702): European Cooperation in Science and Technology on Kidney and Urine Proteomics, a w 2014-2018 do COST Action (BM1104): European Cooperation in Science and Technology on Mass Spectrometry Imaging: New tools for Healthcare Research. Był też członkiem inicjatywy EU FP7 DEM-Child (2012-2014).

#### **Wniosek końcowy**

Biorąc pod uwagę całokształt dorobku pana dr Macieja Łałowskiego, uważam, że nie tylko spełnia, ale nawet przewyższa wymogi stawiane do stopnia naukowego doktora habilitowanego określone w art. 187 Ustawy z dn. 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r., poz. 1668 z późn. zm.). W związku z tym wnioskuję o dopuszczenie pana dr Łałowskiego do dalszych etapów postępowania o nadanie Mu stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych, w dyscyplinie nauk biologicznych.

Anne Herman-Ambiewicz