

Warszawa, 26.04.2023 r.

dr hab. Roman Szczęsny
Pracownia Biologii RNA

**Ocena osiągnięć Pana doktora Umesh Kalathiya
w związku z postępowaniem w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego
w dziedzinie nauki ścisłe i przyrodnicze w dyscyplinie nauki biologiczne**

1. Ocena przedłożonych dokumentów

Ocenę osiągnięć Pana dr inż. Umesh Kalathiya wykonano na podstawie następujących materiałów załączonych do wniosku: (1) podsumowania osiągnięć naukowych Habilitanta oraz informacji o przebiegu kariery zawodowej i współpracy naukowej, (2) wykazu opublikowanych artykułów naukowych wraz z informacją o udziale Habilitanta w ich powstaniu, (3) kopii siedmiu publikacji wchodzących w skład cyklu powiązanych tematycznie artykułów naukowych, (4) oświadczeń współautorów o ich udziale w powstaniu prac stanowiących osiągnięcie naukowe. Do wniosku załączono również kopię dyplomu potwierdzającego nadanie stopnia doktora i spełnienie wymogu opisanego w Art. 219 ust. 1 pkt 1 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce.

Stwierdzam, że otrzymane materiały pozwalają na przeprowadzenie oceny osiągnięć Habilitanta.

2. Podstawowe informacje o przebiegu kariery zawodowej

Pan dr inż. Umesh Kalathiya jest absolwentem Wydziału Chemii Politechniki Wrocławskiej. Tytuł zawodowy magistra inżyniera uzyskał w 2012 r. W 2015 r. odbył trzymiesięczny staż w Zakładzie Systemów o Dużych Mocach Obliczeniowych dla Bioinformatyki i Biologii Obliczeniowej Indyjskiego Instytutu Technologicznego w New Delhi, Indie. Stopień naukowy doktora nauk chemicznych w zakresie biotechnologii uzyskał w 2018 r. za pracę zatytułowaną „Molecular properties of TRF1 and TRF2 proteins dimer forming TRFH domains and their interactions with TIN2 or Apollo peptides”, którą wykonał pod kierunkiem prof. dr. hab. inż. Macieja Bagińskiego na Wydziale Chemicznym Politechniki Gdańskiej. Po uzyskaniu stopnia doktora Pan Kalathiya rozpoczął pracę na stanowisku

naukowym w Międzynarodowy Centrum Badań nad Szczepionkami Przeciwnowotworowymi Uniwersytetu Gdańskiego.

Efektym aktywności naukowej dr. inż. Umesh Kalathiya na Politechnice Wrocławskiej oraz Politechnice Gdańskiej są artykuły naukowe o zasięgu międzynarodowym. Na podstawie przedstawionych materiałów należy uznać, że Habilitant wykazał się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni, tym samym spełnił wymóg określony w Art. 219 ust. 1 pkt 3 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce.

3. Ocena osiągnięcia naukowego

3.1 Artykuły naukowe stanowiące osiągnięcie naukowe

Na osiągnięcia naukowe dr. inż. Umesh Kalathiya podsumowane jako „Molekularne podstawy innowacyjnych strategii projektowania nowych szczepionek lub leków poprzez analizę cech strukturalnych różnorodnych białek funkcjonalnych” składa się jeden cykl siedmiu spójnych tematycznie artykułów naukowych. Sześć publikacji ma charakter eksperymentalny, a jedna praca to artykuł przeglądowy. Prace wchodzące w skład cyklu artykułów naukowych zostały opublikowane w czasopiśmie z wykazu wskazanego w Art. 219 ust. 1 pkt 2 lit. b. Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. Należy podkreślić, że Habilitant jest współautorem 23 artykułów naukowych nie wchodzących w skład przedstawionego cyklu artykułów naukowych, ale również mających udział w rozwoju dyscypliny nauki biologicznej.

Publikacje przedstawione jako cykl artykułów naukowych mają charakter wieloautorski. W pięciu pracach Habilitant jest pierwszym lub równorzędnym pierwszym autorem. We wszystkich pracach dr. inż. Umesh Kalathiya jest autorem korespondencyjnym lub jednym z autorów korespondencyjnych. O wiodącej roli Habilitanta w powstaniu prac przedstawionych jako cykl artykułów naukowych stanowi wspomniana pozycja na liście autorów, przedstawiony w załącznikach do Wniosku szczegółowy opis roli Habilitanta w powstaniu prac oraz treść obecnej w większości z prac sekcji opisującej rolę poszczególnych autorów (ang. *author contribution*). Informacje te są poparte dołączonymi do Wniosku oświadczeniami współautorów. Na podstawie dostępnych informacji stwierdzam, że dr. inż. Umesh Kalathiya miał wiodącą rolę w zaplanowaniu, wykonaniu, analizie i opisie badań zaprezentowanych w publikacjach przedstawionych jako cykl spójnych tematycznie artykułów naukowych (dalej **osiągnięcie naukowe**).

3.2 Tematyka badań i główne osiągnięcia badawcze

Wzrastająca liczba zachorowań na nowotwory oraz doświadczenie pandemii COVID-19 w szczególności zwracają uwagę na potrzebę rozwoju nowych strategii terapeutycznych, w tym opracowanie nowych szczepionek. Kluczowym aspektem w opracowaniu nowych strategii terapeutycznych jest znajomość molekularnych podstaw patogenezy. Opracowanie nowego lub bardziej efektywnego i bezpiecznego leku w dużym stopniu opiera się na znajomości mechanizmu działania i struktury białka/enzymu stanowiącego cel terapeutyczny. Wykorzystanie współczesnych technik *in silico* umożliwiających badanie/przewidywanie struktur białek, w tym białek związanych

z ligandem, przyczyniło się do usprawnienia projektowania nowych leków lub optymalizacji leków już stosowanych.

Badania przeprowadzone przez dr. inż. Umesh Kalathiya wpisują się w ogólnoświatowy trend poszukiwania nowych celów terapeutycznych oraz opracowania leków. Wykorzystując metody *in silico*, zwłaszcza dynamikę molekularną i dokowanie molekularne, a także metody proteomiczne i analizę mutacji występujących w komórkach nowotworowych Habilitant przeprowadził badania kilku wybranych przez siebie białek i procesów. Co ważne, wybrane przez Habilitanta obiekty badań stanowią spójny cykl. Badania nad białkiem UPF1 będącym kluczowym elementem mechanizmu degradacji mRNA zależnej od przedwczesnego kodonu terminacji translacji (NMD) pozwoliły m.in. zaproponować cechy strukturalne, które można wykorzystać do opracowania związków hamujących proces NMD, tym samym prowadząc np. do powstawania białek stanowiących źródło neoantygenów odróżniających komórki nowotworowe od normalnych. W kolejnym kroku dr. inż. Umesh Kalathiya podjął się zbadania białek TAP1 - TAP2 niezbędnych do prawidłowego prezentowania antygenów przez cząsteczki głównego układu zgodności tkankowej (MHC) klasy I. W badaniach tych Habilitant przeprowadził analizę wpływu mutacji w genach kodujących białka TAP1 i TAP2 obserwowanych w nowotworach. Przeprowadzone analizy pozwoliły zaproponować, że niektóre mutacje prowadzą do zmiany „elastyczności” kompleksu transporterów TAP1-TAP2, co może wpływać na prezentowanie antygenów przez białka MHC i tym samym w przypadku komórek nowotworowych upośledzać ich rozpoznawanie przez komórki układu odpornościowego.

Podobnie, analizie zostały poddane mutacje występujące w genach kodujących białka UPF1 i UPF2, których produkty białkowe uczestniczą w szlaku degradacji RNA NMD. W efekcie tych badań Habilitant zaproponował reszty aminokwasowe, których zmiana obserwowana w nowotworach, może zaburzać oddziaływanie UPF1-UPF2 i wpływać na szlak NMD. Warto zwrócić uwagę, że w przypadku białka UPF1 Habilitant przeprowadził serię analiz mającą na celu zrozumienie specyficzności oddziaływania UPF1 z substratem RNA. Z wcześniejszych badań wiadomo było, że u człowieka istnieją dwie izoformy UPF1 różniące się 11-aminokwasowym fragmentem pętli regulatorowej, co wpływa na aktywność białka UPF1 w rozplataniu dwuniciowych struktur kwasów nukleinowych oraz hydrolizę ATP. Wykonane przez Habilitanta analizy potwierdziły istnienie wcześniej proponowanych konformacji zamkniętej i otwartej UPF1. Co ważne, przeprowadzone przez Habilitanta badania pozwoliły wskazać reszty aminokwasowe najprawdopodobniej odpowiedzialne za preferencyjne wiązanie substratów bogatych w sekwencje GC lub AU.

Integralną część programu badawczego dr. inż. Umesh Kalathiya stanowią badania określające znaczenie zmian sekwencji aminokwasowej białek istotnych dla rozwoju nowotworów. W tym przypadku jako obiekt swoich badań Habilitant wybrał telomerazę (hTERT) - enzym odpowiedzialny za utrzymanie odpowiedniej długości telomerów. W wieku dorosłym hTERT jest nieaktywny w większości komórek somatycznych. Jednakże, ulega on aktywacji w komórkach nowotworowych; jego aktywność obserwuje się w przypadku 90% nowotworów. Z tego powodu hTERT jest istotnym

celem molekularnym terapii antynowotworowych. Dr inż. Umesh Kalathiya podjął się szczegółowej analizy wpływu mutacji centrum aktywnego na zmiany strukturalne hTERT, ze szczególnym uwzględnieniem wpływu tych zmian na oddziaływanie hTERT ze znanymi inhibitorami. W efekcie wykonanych prac badawczych Habilitant wskazał 16 reszt aminokwasowych istotnych dla powinowactwa badanych ligandów do hTERT. Uzyskane wyniki badań mogą okazać się ważne w opracowaniu nowych/zoptimalizowanych inhibitorów telomerazy.

Ważnym przedmiotem badań dr. inż. Umesh Kalathiya jest wirus SARS-CoV-2, w szczególności białko S, które odgrywa istotną rolę w oddziaływaniu wirusa z komórką gospodarza. Na podstawie przeprowadzonych badań Habilitant zaproponował, że trimeryczna forma białka S tworzy kieszeń o zachowanej strukturze. Po identyfikacji stabilnego/niezmiennego elementu strukturalnego Habilitant przeprowadził wirtualne przeszukanie, w którym analizował bibliotekę związków chemicznych zatwierdzonych przez Agencję Żywności i Leków USA. Przeprowadzone badania pozwoliły zaproponować mechanizm działania chitozanu i makrolidów. Identyfikacja w trimerze białka S stabilnego elementu strukturalnego może okazać się istotna dla projektowania związków przeciwko wirusom z rodziny koronawirusów. Kontynuując badania nad opracowaniem strategii anty-SARS-CoV-2 dr. inż. Umesh Kalathiya wykonał analizę dynamiki molekularnej „nanoklatki” zbudowanej z ferrytyny połączonej z domeną RBD białka S. Celem tych badań było określenie prawdopodobnej, optymalnej konfiguracji białka S i ferrytyny, m.in. poprzez sprawdzenie długości peptydu, który powinien łączyć domeną RBD i „nanoklatkę”. W wyniku tych prac zaproponowano, że 5-aminokwasowy peptyd łączący wydaje się zapewniać optymalne rozmieszczenie i konformację domeny RBD na powierzchni nanoklatki. Wyniki tych badań mogą być zostać wykorzystane w projektowaniu szczepionki przeciwko SARS-CoV-2.

Podsumowując, na podstawie przedstawionych we wniosku dokumentów stwierdzam, że dr. inż. Umesh Kalathiya wykazuje się umiejętnościami i doświadczeniem niezbędnym do samodzielnego prowadzenia badań. Posiada umiejętność pozyskiwania funduszy na badania, prowadzi współpracę z naukowcami z innych ośrodków, wykazuje się działalnością ekspercką stosowną do etapu kariery oraz umiejętnością opracowywania i przedstawiania wyników swoich badań. Badania, które podejmuje stanowią rozwinięcie dotychczas istniejącej wiedzy, a jednocześnie rezultaty prac badawczych dr. inż. Umesh Kalathiya mogą stanowić informacje dla badań prowadzonych przez innych naukowców. Sądzę, że wyniki badań dr. inż. Umesh Kalathiya mogłyby zyskać na znaczeniu gdyby w ramach tego samego projektu badawczego, przy współpracy z innymi badaczami, były poddawane weryfikacji eksperymentalnej.

4. Wniosek końcowy

Stwierdzam, że przedstawione do oceny osiągnięcia naukowe oraz całokształt dorobku naukowego Pana dr. inż. Umesh Kalathiya stanowi znaczny wkład w rozwój dyscypliny nauki biologiczne, co odpowiada wymaganiom określonym w art. 219 ust. 1 pkt 2. Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. W związku z tym **pozytywnie** opiniuję Wniosek i wnoszę do

Rady Dyscypliny Nauki Biologiczne Uniwersytetu Gdańskiego o nadanie Panu dr. inż. Umesh Kalathiya stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauki ścisłe i przyrodnicze w dyscyplinie nauki biologiczne.

Roman Szczygi