



**Oddział Kliniczny Onkologii
Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie
Kierownik Oddziału oraz Katedry i Kliniki Onkologii
Uniwersytetu Jagiellońskiego – Collegium Medicum
Prof. dr hab. n. med. Piotr Wysocki**



30-688 Kraków, ul. Jakubowskiego 2
tel. 012 400 3200 fax 012 400 3217

Kraków, 2020-02-24

OCENA DOROBKU NAUKOWEGO I PRACY HABILITACYJNEJ

DR NAUK MEDYCZNYCH DARIUSZ PYTEL

Dr n biol. DARIUSZ PYTEL ukończył studia na Wydziale Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Łódzkiego w 2005 roku. Tytuł doktora nauk biologicznych w zakresie biochemii uzyskał na tym samym wydziale na podstawie rozprawy doktorskiej zatytułowanej „Oddziaływanie kinazy tyrozynowej BCR/ABL z glikozylazą uracylową DNA”. W latach 2005-08 odbywał staż doktorski na Wydziale Mikrobiologii i Immunologii Szkoły Medycznej Uniwersytetu Temple, Filadelfia, USA. W latach 2008-2014 odbywał staż podoktorski na Wydziale Biologii nowotworów Centrum Onkologii Instytutu Naukowego Szkoły Medycznej Perelman na Uniwersytecie Pensylwania, w międzyczasie odbywając roczny staż w Centrum Badań nad Lekami w Chorobach Neurodegeneracyjnych Uniwersytetu Harvard w Bostonie. Aktualnie, od 2014 roku, jest zatrudniony na Wydziale Biochemii i Biologii Molekularnej Centrum Onkologii Uniwersytetu Medycznego Południowej Karoliny w Charleston, USA.

Działalność naukowa

Łączny dorobek naukowy (wliczając prace stanowiące osiągnięcie naukowe) stanowi cykl 38 prac (26 artykułów oryginalnych, 12 prac przeglądowych) o sumarycznym współczynniku oddziaływania (impact factor) $IF = 135,13$, sumarycznej liczbie punktów MNiSW = 928 oraz łącznej liczbie cytowań wg bazy Web of Science (stan z dnia 13 marca 2019) = 668, a wskaźnik Hirscha wynosi 13.

Osiągnięcie naukowe cyklu habilitacyjnego stanowi cykl 5 publikacji (4 artykułów oryginalnych, 1 artykułu przeglądowego) o sumarycznym współczynniku oddziaływania $IF = 36.694$,



W trakcie swojej działalności naukowej dr Dariusz Pytel się na kilku istotnych zagadnieniach z zakresu onkologii: (i) roli kinazy PERK w patogenezie i terapii chorób nowotworowych (ii) roli kinazy BCRABL w oporności komórek białaczkowych na leki i promieniowanie jonizujące, (iii) znaczeniu nieprawidłowego fałdowania białek w biologii nowotworów; (iii) znaczeniu stresu retikulum endoplazmatycznego w procesie karcynogenezy.

Spośród interesujących obserwacji Habilitanta na uwagę zasługuje wykazanie wpływu imatynibu na hamowanie procesu naprawy DNA w komórkach białaczkowych. Dodatkowo dr Pytel wykazał, że utrata PERK w zwierzęcym modelu raka piersi powoduje zahamowanie proliferacji komórek nowotworowych wynikające ze zwiększonego poziomu uszkodzeń oksydacyjnych DNA. Habilitant zaobserwował, że sygnalizacja PERK/Nrf2 może chronić komórki nowotworowe przed stresem oksydacyjnym, a PERK może regulować homeostazę redoks komórek nowotworowych upośledzając w konsekwencji aktywację punktu kontrolnego uszkodzenia oksydacyjnego DNA. Habilitant badając rolę kinazy diacylglicerolu (DGK) hamuje selektywnie rozwój komórek Treg oraz tłumi sygnalizację RAS za pośrednictwem DAG. W komórkach czerniaka z mutacją *BrafV600E*, dr Pytel wykazał, że FBXO4, należący do nadrodziny białek F-box, charakteryzuje się potencjałem supresji proliferacji.

Dr Dariusz Pytel brał udział realizacji szeregu projektów badawczych na uczelniach w USA, które były finansowane przez szereg instytucji północnoamerykańskich takich jak National Institute of Health, National Center for Drug Discovery in Neurodegeneration, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, jak również przez Narodowe Centrum Nauki. W dokumentach dostępnych recenzentowi brak jest jednak wyszczególnienia czy Habilitant był głównym wnioskodawcą i wykonawcą czy raczej członkiem większego zespołu.

Ocena osiągnięcia naukowego

Osiągnięcie naukowe jest cyklem pięciu publikacji dotyczących roli kinazy PERK jako jednego z istotnych czynników kształtujących biologię nowotworu oraz potencjalnego celu terapeutycznego w onkologii.

Cykl prac przynosi kilka bardzo ciekawych obserwacji



- PERK wpływając na aktywację kinaz serynowo-treoninowych AKT oraz mTOR odgrywa rolę w aktywacji jednego z kluczowych szlaków transdukcji sygnału w komórkach nowotworowych PI3K-AKT-mTOR
- PERK działa antyapoptotycznie indukując ekspresję miR-211, który wycisza ekspresję pro-apoptotycznego białka CHOP
- całkowita supresja ekspresji PERK hamuje zależną od BRAF V600E transformację nowotworową w melanocytach
- drobnocząsteczkowy inhibitor PERK hamuje progresję komórek czerniaka z mutacją *BRAFV600E*
- utrata PERK hamuje wzrost komórek raka sutka w warunkach *in vitro* i *in vivo*

Przedstawione osiągnięcie naukowe będące cyklem pięciu publikacji, spełnia w zupełności wymagania stawiane kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego.

Osiągnięcia dydaktyczne i organizacyjne

Dr Dariusz Pytel, z uwagi na pracę na ośrodkach badawczych w USA nie jest bezpośrednio zaangażowany w dydaktykę uniwersytecką. Był natomiast opiekunem naukowym magistrat Nickpreet Singh w Szkole Medycznej Perelman na Uniwersytecie Pensylwania, USA. Habilitant był również opiekunem naukowym dwóch laureatów stypendium Fulbright dr Łukasza Markiewicza w Szkole Medycznej Perelman na Uniwersytecie Pensylwania, oraz dr Bartosza Muchy na Uniwersytecie Medycznym Południowej Karoliny. Dr Pytel jest aktualnie promotorem pomocniczym pracy doktorskiej mgr Wioletty Rozpędek realizowanej na Uniwersytecie Medycznym w Łodzi.

Habilitant był wielokrotnie recenzentem prac zgłaszanych do czasopism naukowych o zasięgu międzynarodowym ujętych w liście filadelfijskiej m.in. DNA and Cell Biology, Acta Ophthalmologica, Folia Histochemica et Cytobiologica, Molecular Biology Reports. Był dodatkowo redaktorem specjalnego wydania w czasopiśmie Oxidative Medicine and Cellular Longevity Journal.



Podsumowując stwierdzam, że dr n. biol. Dariusz Pytel spełnia ustawowe i zwyczajowe wymagania stawiane kandydatom do uzyskania stopnia naukowego doktora habilitowanego i wnioskuję o prowadzenie dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Prof. dr hab. n. med. Piotr Wysocki