



Prof. dr hab. Barbara Nawrot
Zakład Chemii Bioorganicznej
Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych PAN
Sienkiewicza 112
90-363 Łódź
tel: 042-681 6970
email: bnawrot@bio.cbmm.lodz.pl

Łódź, 24 lipca 2012 r.

**Recenzja rozprawy habilitacyjnej Dr. Jacka Jemielitego
pt. „Synteza i właściwości analogów końca 5' mRNA z modyfikowanym łańcuchem
trifosforanowym”**

Niniejszą recenzję wykonałam na prośbę Dziekana Wydziału Chemicznego Uniwersytetu Warszawskiego, Prof. dr hab. Pawła J. Kuleszy, jako osoba powołana do komisji habilitacyjnej Dr J. Jemielitego przez Centralną Komisję ds. Stopni i Tytułów.

Oceny dokonałam według obowiązujących uregulowań prawnych, biorąc pod uwagę przede wszystkim dorobek naukowy i wkład Kandydata w rozwój uprawianej dyscypliny naukowej oraz możliwość samodzielnego prowadzenia badań naukowych.

Podstawą oceny był zestaw opublikowanych artykułów stanowiących rozprawę habilitacyjną, zestaw załączonych dokumentów, w tym omówienie najważniejszych osiągnięć naukowych i tematyki badawczej oraz zwięzłe przedstawienie badań opublikowanych w pracach wchodzących w skład rozprawy habilitacyjnej.

1. Informacje podstawowe o kandydacie

Jacek Jemielity ur. 22 lipca 1973 roku w Wysokiem Mazowieckiem ukończył studia na Wydziale Chemicznym Uniwersytetu Warszawskiego w roku 1997. Po pięciu latach uzyskał stopień doktora nauk chemicznych w zakresie chemii organicznej. Promotorem rozprawy p.t. „Enzymatyczne syntezy znakowanych związków aromatycznych i ich wykorzystanie w badaniu mechanizmu reakcji katalizowanej przez liazę fenyloalaninową” była prof. dr hab. Marianna Kańska. W lutym 2002 r. podjął pracę w Zakładzie Biofizyki, Instytutu Fizyki Doświadczalnej na Wydziale Fizyki UW, początkowo jako specjalista naukowo-techniczny, a od października 2002 r. jako adiunkt. W instytucji tej pracuje do chwili obecnej.

2. Charakterystyka dorobku naukowego

Po doktoracie Dr Jacek Jemielity dołączył do interdyscyplinarnego Zespołu prof. dr hab. Edwarda Darżynkiewicza, zajmującego się strukturą i funkcją kapu (czapeczki) stanowiącego 5'-końcowy fragment dojrzałej cząsteczki mRNA. Dr Jemielity bardzo szybko zmienił swój profil zainteresowań - stał się aktywnym i twórczym członkiem tego „rozpędzonego tematycznie” Zespołu. Swoje zainteresowania rozwijał dzięki kontaktom z kolegami z Zespołu (biologami, biochemikami i biofizykami), oraz dzięki licznym kontaktom ze współpracownikami prof. Darżynkiewicza z zagranicy, w tym szczególnie z Prof. Robertem Rhoadsem z Louisiana State University. Ponadto, z sukcesem współpracował ze studentami, którzy często wykonywali prace magisterskie pod jego kierunkiem.

Główne kierunki badawcze, którymi przez ostatnie 10 lat zajmował się Dr Jemielity, koncentrowały się wokół zagadnień związanych z syntezą analogów kapu i ich zastosowaniem do badań funkcji 5'-końca mRNA w procesach dojrzewania mRNA, regulacji translacji, stabilności enzymatycznej oraz transportu wewnątrzkomórkowego. Dostępność syntetycznych analogów kapu pozwoliła na ich różnorodne wykorzystanie, przede wszystkim do badań biofizycznych i biochemicznych. Stanowiły także substraty do otrzymywania w warunkach *in vitro* funkcjonalnie aktywnych transkryptów mRNA. Te z kolei były użytecznymi modelami do badań procesów biologicznych, w które zaangażowany jest

kap. Dr Jemielity zmierzył się w tym czasie z problemami syntetycznymi w pozyskiwaniu „delikatnej” cząsteczki kapu, zawierającego dwa newralgiczne elementy struktury - łańcuch polifosforanowy i dodatnio naładowaną resztę m7G. Te elementy struktury wymagają wysoce specyficznych warunków, zarówno syntezy, jak i oczyszczania. Opracowane przez Dr. Jemielitego procedury spełniały te oczekiwania i stanowiły podstawę do rozwoju tematyki kapu.

Dr Jemielity w ciągu 10 lat pracy Zakładzie Biofizyki był zaangażowany w szereg projektów badawczych finansowanych ze środków MNiSzW, NCBIr, NCN oraz innych, takich jak: NIH Fogarty International Research Collaboration czy Howard Hughes International Research Scholars Program. W większości z nich Dr Jemielity był / jest głównym wykonawcą. Jeden z projektów aktualnie realizowanych kierowany jest przez Habilitanta (MNiSzW 2010-2013). W kolejnym, finansowanym przez NCBIr, Dr Jemielity jest autorem merytorycznej części projektu i głównym wykonawcą. Warto także podkreślić udaną współpracę międzynarodową pomiędzy Zespołem prof. Darżynkiewicza i firmą farmaceutyczną BioNTech AG z Mainz w Niemczech. W sponsorowanym przez tę firmę projekcie Dr Jemielity pełni funkcję koordynatora ze strony polskiej.

Dr Jacek Jemielity jest współautorem 46 prac z listy filadelfijskiej o łącznej wartości IF ponad 160, a także 21 prac spoza listy JCR oraz 5 zgłoszeń patentowych (w tym 3 międzynarodowych w trybie PCT). Liczba cytowań prac ze współautorstwem Dr. Jemielitego wynosi 488 (na 24 lipca 2012 r.) a indeks H=14. Ponadto, Dr Jemielity jest współautorem licznych prezentacji konferencyjnych - sam wziął udział w ponad 40 konferencjach, wygłosił 7 wykładów na konferencjach naukowych, w tym 3 na międzynarodowych. Dorobek ten jest znaczący i wnosi istotny wkład w rozwój wiedzy o funkcji końca 5' informacyjnych RNA w procesach komórkowych. Pokazuje także, że Habilitant jest aktywnym badaczem, o dużym doświadczeniu w realizacji i prowadzeniu projektów naukowych, a poziom prowadzonych przez niego badań pozwala z jednej strony na publikowanie wyników w czasopiśmie o wysokim IF, a z drugiej strony umożliwia uzyskiwanie finansowania z prestiżowych instytucji krajowych i zagranicznych.

3. Ocena rozprawy habilitacyjnej

Podstawę rozprawy habilitacyjnej Dr Jemielitego stanowi zestaw 12 monotematycznych oryginalnych prac (według listy pozycje 1-12) opublikowanych w latach 2003-2012 w czasopiśmie o zasięgu światowym, takich jak *RNA* (2003, 2007, 2008), *Biochemistry* (2004), *Tetrahedron Lett.* (2005, 2007), *Bioorganic and Medicinal Chemistry* (2006, 2012), *Organic and Biomolecular Chemistry* (2009), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* (2009), *New Journal of Chemistry* (2010) i *ChemBioChem* (2009) oraz jednej pracy typu *Perspectives* opublikowanej w *New Journal of Chemistry* (wraz z trzema innymi autorami), o łącznym IF > 47. W skład rozprawy habilitacyjnej włączone zostały także trzy zgłoszenia patentowe (według listy 1P-3P). Ponadto, Dr Jemielity wskazał 5 publikacji uzupełniających (1U-5U) opublikowanych w prestiżowych czasopiśmie takich jak *Gene Therapy*, *Mol. Cell*, *RNA* czy *J. Biol. Chem.* o łącznym IF >44. Oceniany materiał dotyczy syntezy różnorodnych analogów kapu i ich aplikacji do badań biofizycznych i biochemicznych, także po ich wbudowaniu do transkryptów mRNA.

W ośmiu pracach z listy podstawowej Dr Jemielity jest autorem do korespondencji, w pozostałych występuje jako pierwszy (1 praca oryginalna i praca przeglądowa) lub drugi autor (4 prace). Do dokumentów dołączone są oświadczenia współautorów każdej z publikacji. Oczywiście pojawia się pytanie, jaki wkład w powstanie każdej z tych publikacji wniósł sam Habilitant, w kontekście faktu, że są to badania interdyscyplinarne, prowadzone zespołowo, często we współpracy z badaczami z zagranicy. Wszyscy współautorzy deklarują wiodącą rolę Habilitanta w zakresie prac syntetycznych, a więc projektowaniu struktur i inicjowaniu badań, proponowaniu rozwiązań syntetycznych i kierowaniu pracami. Najbardziej znamienne są tutaj sformułowania z oświadczenia profesora Edwarda Darżynkiewicza, że „rola Dr. Jemielitego we wszystkich pracach syntetycznych była zdecydowanie wiodąca, poczynając od pomysłu, a kończąc na przygotowaniu manuskryptów”. Podkreśla także, że Dr Jemielity aktywnie uczestniczył w powstawaniu prac związanych z zastosowaniem syntetycznych analogów kapu do badań biologicznych i biofizycznych poprzez

„kreowanie pomysłów, niekoniecznie wyłącznie syntez, lecz również aplikacje zsyntetyzowanych związków”.

Do najbardziej istotnych osiągnięć Habilitanta zaliczam:

1. Zainicjowanie nowego kierunku modyfikacji struktury kapu, w obszarze mostka oligofosforanowego, w tym:

A. wydłużenie mostka tri- do tetra- i pentaosforanowego (publikacja 1,2)

B. wprowadzenie reszty metylenowej w miejsce atomu tlenu w wiązaniu pirofosforanowym kapu i analogów z wydłużonym mostkiem fosforanowym (publikacja 5,6)

C. wprowadzenie atomu siarki w miejsce niemostrkowych atomów tlenu w pozycje α , β lub γ mostka trifosforanowego (publikacja 8,9, zgłoszenie patentowe 1P) oraz w pozycje α , β , γ lub δ mostka tetraosforanowego (publikacja 10)

D. wprowadzenie selenu w pozycję β analogu kapu $m_2^{7,2'}$ - GpppG i uzyskanie transkryptu mRNA z taką czapeczką (publikacja 11)

E. wprowadzenie grupy imidowej (NH) w miejsce atomu tlenu w wiązaniu pirofosforanowym kapu i analogów z wydłużonym mostkiem fosforanowym (publikacja 12)

2. Opracowanie metod syntezy analogów kapu opartych na kondensacji zaktywowanych P-imidazolidów nukleotydów z komponentami nukleofilowymi (tj. mono- i oligofosforanami oraz ich tio i seleno-analogami, a także z analogami metyleno-bis-fosfonianowymi i imidofosforanowymi) w obecności nadmiaru $ZnCl_2$ w DMF.

3. Opracowanie warunków oczyszczania nukleotydów, także w skali kilkudziesięciomiligramowej i ich konwersji do pożądanej soli oraz opracowanie metod rozdziału mieszanin diastereomerycznych siarkowych analogów kapu.

4. Wykazanie (jako współautor), że siarkowe, selenowe i boranowe analogi kapu są wbudowywane do transkryptów mRNA, wydłużają ich czas życia i zwiększają wydajność translacji (publikacje 8,9,11, zgłoszenia patentowe 1P, 2P i 3P). Cechy te podnoszą potencjał zmodyfikowanych cząsteczek mRNA jako potencjalnych leków w terapii genowej np. chorób wirusowych czy nowotworowych oraz w immunoterapii przeciwnowotworowej. Warto podkreślić, że w zakresie tego ostatniego zastosowania firma BioNTech zakupiła licencję dwóch patentów 1P i 2P i rozpoczęła badania kliniczne nad szczepionkami przeciwnowotworowymi z użyciem mRNA znakowanego jednym z siarkowych analogów kapu, co jest wielkim sukcesem naukowym zarówno Dr. Jemielitego, jak i Kolegów z Zespołu.

4. Charakterystyka dorobku dydaktycznego

Dr Jemielity jest wysoce aktywny na polu działalności dydaktycznej z młodzieżą. Warto podkreślić, że ta forma aktywności jest dla Habilitanta wielkim wyzwaniem, a jednocześnie przynosi mu najwięcej satysfakcji. Dr Jemielity dotychczas wypromował 6 magistrów; wszyscy obronili swoje prace magisterskie z wyróżnieniem. Obecnie 3 dalsze prace magisterskie są wykonywane pod jego kierunkiem. Jest także promotorem 5 prac licencjackich ukończonych i 6 w trakcie realizacji. Sprawował w sposób nieformalny opiekę nad wykonywaniem jednej pracy doktorskiej (mgr J. Kowalskiej), a obecnie pełni funkcję promotora pomocniczego dwóch dalszych rozpraw doktorskich.

Jego aktywność na polu dydaktyki nie ogranicza się do wyżej omówionych działań. Sprawuje także opiekę nad kolejnymi siedmioma studentami, którzy prowadzą badania w jego laboratorium. Dr Jemielity, jako pracownik uniwersytecki prowadził i prowadzi liczne kursowe zajęcia ze studentami Wydziału Fizyki Uniwersytetu Warszawskiego. Ostatnio zaangażował się w stworzenie programu nowego kierunku studiów na Wydziale Fizyki pt. „Zastosowanie Fizyki w Biologii i Medycynie”. W ramach tego programu w latach 2009-2012 powadził wykłady z chemii bioorganicznej, chemii medycznej oraz kilka ćwiczeń z chemii bioorganicznej, biofizyki i chemii. Co warte wyróżnienia, Dr

Jemielity jest organizatorem Pracowni Chemicznej i od początku jej istnienia pełnił funkcję kierownika. W Pracowni tej prowadzi zajęcia z chemii bioorganicznej, a ostatnio przygotowuje program zajęć dla specjalności Biofizyka Molekularna.

Dr Jemielity jest również bardzo aktywny w działalności popularyzatorskiej (w Komitecie Redakcyjnym Ogólnopolskiej Olimpiady Chemicznej, opieka nad Studenckim Kołem Naukowym „Nukleotyd”, współpraca z Krajowym Funduszem na Rzecz Dzieci, czy Festiwal Nauki).

5. Działania innowacyjne i wdrożeniowe

Dr Jemielity jest współautorem 3 zgłoszeń patentowych międzynarodowych (PCT) oraz 2 zgłoszeń patentowych RP. Do innych form aktywności w upowszechnianiu badań należy zaliczyć te związane z recenzowaniem projektów badawczych w ramach konkursów 37, 39 i 40 z MNiSzW oraz manuskryptów publikacji do czasopism z listy filadelfijskiej (łącznie 3 recenzje).

6. Współpraca krajowa i międzynarodowa

Dr Jemielity odbył dwa krótkoterminowe staże naukowe, obydwa związane z uprawianą tematyką badawczą (inhibicja biosyntezy białka za pomocą analogów kapu oraz opracowanie chemicznej syntezy oligonukleotydów zawierających resztę kapu na końcu 5').

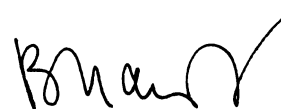
Efektywna współpraca zespołu prof. Darżynkiewicza, w tym i Dr. Jemielitego z zespołem z Uniwersytetu im. Jana Gutenberga w Mainz zaowocowała opracowaniem nowej szczepionki opartej na syntetycznym mRNA zakończonym na końcu 5' modyfikowaną resztą kapu, co stanowi przedmiot międzynarodowego zgłoszenia w trybie PCT (2010). Dr Jemielity jest jednym z trzech polskich współautorów tego zgłoszenia.

7. Wyróżnienia i odznaczenia

Osiągnięcia naukowe Dr Jemielitego zostały zauważone przez tygodnik Polityka (stypendium „Zostańcie z nami”), oraz wielokrotnie przez Władze Uczelni, gdzie otrzymywał nagrody za wysoki poziom badań naukowych.

Wniosek końcowy

Podsumowując, z całym przekonaniem stwierdzam, że Habilitant spełnia wszystkie warunki określone w Ustawie o Stopniach Naukowych i Tytule Naukowym z roku 2003 z późniejszymi zmianami. Jest aktywnym, młodym naukowcem otwartym na nowe obszary badań, pełnym pasji zarówno w prowadzeniu badań naukowych, jak i w pracy z młodzieżą. Jego dorobek naukowy, ilość publikacji oraz projektów, w które był i jest zaangażowany, a także dorobek dydaktyczny w pełni świadczą o świetnym przygotowaniu Habilitanta do prowadzenia samodzielnej pracy naukowo-badawczej w zakresie nauk chemicznych. Jest także, jako przyszły samodzielny pracownik naukowy, świetnie przygotowany do pracy dydaktycznej. W mojej ocenie najbardziej warta podkreślenia jest otwartość Dr. Jemielitego na nowe obszary badań, poszerzanie wiedzy w zakresie szeroko rozumianej chemii bioorganicznej, biologii i biofizyki, umiejętność współpracy z kolegami z Zespołu, przy jednoczesnej pełnej pasji pracy z młodszymi kolegami. Z praktycznego punktu widzenia zastosowanie tiofosforanowych analogów kapu do zwiększenia stabilności i efektywności translacyjnej mRNA zastosowanych jako szczepionki w immunoterapii raka uważam za znakomite osiągnięcie z udziałem Habilitanta. Dlatego też zwracam się do Rady Wydziału Chemicznego Uniwersytetu Warszawskiego z wnioskiem o dopuszczenie Dr. Jacka Jemielitego do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego. Jednocześnie pragnę podkreślić, że oceniania rozprawa habilitacyjna jest wzorcowa i dlatego też godna wyróżnienia.



Łódź, 24 lipca 2012 r.