



# UNIwersytet Medyczny

## IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

dr hab. Żaneta Czyżnikowska  
Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej  
Wydział Farmaceutyczny  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Wrocław 10.12.2020

### **Recenzja** **w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego** **dr Bartłomiejowi Grzegorzowi Kałasce**

Recenzja została opracowana w związku z powołaniem mnie przez Radę Doskonałości Naukowej na recenzenta w postępowaniu habilitacyjnym dr Bartłomieja Kałaski prowadzonym przez Kolegium Farmaceutyczne Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

#### **Informacje ogólne**

Swoją karierę naukową dr Bartłomiej Kałaska związał z Uniwersytetem Medycznym w Białymstoku. Studia wyższe Kandydat ukończył w 2011 roku dysertacją „Ocena wpływu telmisartanu, agonisty receptora PPAR gamma na przeżywalność komórek raka sutka”. Również w tym roku uzyskał prawo wykonywania zawodu farmaceuty. Na podstawie rozprawy doktorskiej pt.: „Kinureniny a biomechanika i geometria kości w przewlekłej chorobie nerek u szczura” otrzymał w 2017 roku stopień doktora nauk farmaceutycznych w ramach Interdyscyplinarnych Studiów Doktoranckich w języku angielskim na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej oraz Wydziale Lekarskim z Oddziałem Stomatologii. Od roku 2019 jest zatrudniony na stanowisku adiunkta w Zakładzie Farmakodynamiki Kolegium Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

## **Rozprawa habilitacyjna**

Osiągnięcie naukowe będące podstawą niniejszego postępowania habilitacyjnego zatytułowane „Opracowanie skutecznej i bezpiecznej terapii przeciwzakrzepowej z udziałem modyfikowanych polimerów” stanowi cykl pięciu spójnych tematycznie prac oryginalnych. Prace wchodzące w skład osiągnięcia habilitacyjnego zostały opublikowane w latach 2015-2020, były cytowane przez 10 niezależnych autorów, a sumaryczny współczynnik oddziaływania czasopism, w których zostały opublikowane wyniósł 20,04. Pewnym mankamentem wpływającym na całokształt mojej oceny jest fakt, iż dwie z pięciu wskazanych jako osiągnięcie prac, ukazały się przed uzyskaniem przez Kandydata stopnia doktora. Zwyczajowo ocenie poddaje się dorobek po doktoracie i w moim odczuciu prace te nie powinny zostać uwzględniane w postępowaniu habilitacyjnym. Jednak ze względu na fakt, iż nie jest to formalnie zabronione poddam ocenie wszystkie wskazane przez Habilitanta jako osiągnięcie prace.

Dla wszystkich publikacji przedstawione zostały wymagane oświadczenia znakomitej większości współautorów, które częściowo pozwalają ocenić udział Habilitanta w ich powstawaniu. Nie do końca jednak jasny jest dla mnie wkład pozostałych autorów. We wszystkich pracach eksperymentalnych dr Kałaska jest pierwszym autorem, jednak uwagę moją przykuł fakt, iż we wszystkich publikacjach współtwórcami koncepcji pracy są również prof. Maria Nowakowska, dr hab. Andrzej Mogielnicki i prof. Krzysztof Szczubiałka. Ponadto dr Kałaska nie jest samodzielnym autorem do korespondencji w żadnej ze wskazanych prac. W pracach H<sup>1</sup>-H<sup>4</sup> autorami do korespondencji są prof. Szczubiałka i dr hab. Mogielnicki, a w pracy H<sup>5</sup> prof. Szczubiałka dzieli tę rolę z Habilitantem. Przedstawiony jako osiągnięcie dorobek naukowy Kandydata powinien jednoznacznie wskazywać na zdolność młodego naukowca do postawienia własnego problemu naukowego i jego samodzielnego rozwiązania. Być może należałoby w autoreferacie podkreślić wyraźny wpływ Habilitanta na wybór tematyki i jej realizację. Tego aspektu mi tutaj zabrakło.

Motywym przewodnim wskazanego jako osiągnięcie cyklu prac było opracowanie skutecznego sposobu neutralizacji działania heparyny po uzyskaniu pożądanego działania antykoagulacyjnego. Poprawa skuteczności i bezpieczeństwa terapii przeciwzakrzepowej stanowi istotny problem kliniczny ze względu na ilość wskazań do stosowania antykoagulantów oraz przewlekły charakter takiego leczenia. Zagadnienie to rozwijane jest w wielu akademickich ośrodkach na całym świecie. Ma to swoje naukowe uzasadnienie, bowiem stosowanie jedyne zatwierdzonego w tym celu środka, siarczanu protaminy często

obarczone jest licznymi poważnymi działaniami niepożądanymi takimi jak reakcje alergiczne, nadciśnienie płucne czy zapaść sercowo-naczyniowa.

Habilitant konsekwentnie realizował postawione sobie cele. Jednym z nich było wyselekcjonowanie skutecznego kationowo-modyfikowanego polimeru pochodzenia naturalnego, który w badaniach *in vivo* będzie charakteryzował się korzystnym profilem bezpieczeństwa oraz będzie wykazywał neutralizujące działanie antykoagulacyjne heparyny niefrakcjonowanej. W pracy oznaczonej jako H<sup>1</sup> przeanalizowane zostały właściwości czternastu modyfikowanych pochodnych polimerów zsyntetyzowanych w zespole Pana Profesora Szczubiałki. Habilitant wykazał, że osiem z nich w badaniach *in vitro* wykazywało zdolność do wiązania się heparyną. Badanie *in vivo* prowadzone na szczurach wykazało zaś, że połowa z wyselekcjonowanych w pierwszym etapie związków nie zaburza podstawowych czynności zwierząt i może zostać poddana dalszym analizom. W oparciu o rutynowe pomiary czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji i określeniu aktywności anty-Xa heparyny Habilitant wykazał, że związki te, skuteczne odwracały jej działanie antykoagulacyjne i przeciwzakrzepowe. Badanie zaowocowało wyselekcjonowaniem pochodnej dekstranu podstawionego chlorkiem glicydylotrimetyloamoniowym, która działała w sposób skuteczny nie wywołując jednocześnie reakcji alergicznej. W przedstawionych oświadczeniach do tej pracy nie znalazłam jasnej informacji kto był inicjatorem prowadzonych eksperymentów i zaprojektował grupę analizowanych związków, a to w moim mniemaniu stanowi jedno z ważniejszych osiągnięć tej części badań.

Kolejnym celem Habilitanta było opracowanie związku dodatkowo neutralizującego działanie heparyn drobnocząsteczkowych oraz fondaparynuksydu, dla których wciąż brakuje na rynku środka niwelującego ich aktywność. Wyselekcjonowany w pierwszym etapie badań Dex40-GTMAC3 wykazywał niewystarczającą skuteczność względem heparyn drobnocząsteczkowych. We współpracy z prof. Shin-Ichi Yusa zaprojektowana została nowa seria związków blokowych opartych na jednostkach glikolu polietylenowego i poli-2-metakryloiloksyetylofosforylocholine, których włączenie do struktury polimerów miało na celu wzrost ich trwałości oraz ograniczenie efektów niepożądanych. Podjednostka kationowa miała za zadanie wiązać i neutralizować naładowane ujemnie heparyny. Uzyskane rezultaty zostały zaprezentowane w pracy oznaczonej jako H<sup>2</sup>. Badania, w których uczestniczył Habilitant obejmowały ocenę skuteczności i bezpieczeństwa polimeru HBC. Związek ten charakteryzował się zdolnością do wiązania heparyny oraz enoksaparyny. Wyniki uzyskano w oparciu o przeprowadzone *in vitro* pomiary aPPT i badanie aktywności

przeciwno czynnikowi Xa. Podobne rezultaty uzyskano w badaniach *in vivo*. Dodatkowo związek ten charakteryzował się niską toksycznością.

Kolejny etap badań (praca H<sup>3</sup>) obejmował zaprojektowanie i syntezę polimerów, których antykoagulacyjne działanie neutralizowane będzie przy użyciu opracowanego wcześniej polimeru HBC. Synteza czterech polimerów blokowych zawierających blok poli(2-akroilamido-2-metylopropanosulfonianu sodowego) odpowiedzialny za ich właściwości antykoagulacyjne została wykonana w laboratorium kierowanym przez profesora Shin-Ichi Yusa. Koniugacja otrzymanych związków z blokami PEG i PMPC wpływała na biodostępność i obniżenie toksyczności. Podawany HBC stanowił dopełnienie układu kontroli hemostazy. Udział Habilitanta w tej części projektu obejmował ocenę parametrów hemostatycznych w badaniach *in vitro* w osoczu szczura i *in vivo* po podaniu związku zwierzętom. Trzy z zaprojektowanych polimerów wykazywały istotny wpływ na parametry krzepnięcia. Dr Kałaska podjął również próbę wyjaśnienia mechanizmu ich działania, analizując wpływ zsyntetyzowanych pochodnych, między innymi na parametry takie jak stężenie antytrombiny, poziom metabolitów prostacykliny oraz agregację płytek krwi. Następnie Habilitant dokonał oceny profilu bezpieczeństwa zaprojektowanych polimerów. Na podstawie uzyskanych rezultatów wyselekcjonowany został kopolimer o pożądanych właściwościach, którego działanie było łatwo neutralizowane przy pomocy opracowanego wcześniej HBC.

Kolejna praca z cyklu (H<sup>4</sup>) stanowi kontynuację badań nad właściwościami HBC. W tym wypadku habilitant wykazał się umiejętnością biegłego wykorzystania eksperymentalnych technik takich jak izotermiczne miareczkowanie kalometryczne, technika dynamicznego rozpraszania światła oraz kolorymetryczna metoda z wykorzystaniem barwnika Azur A. Uzyskane rezultaty wskazywały na zdolność pełnego związania siarczanu heparanu, który stanowi istotny czynnik stymulujący powstawanie wielu jednostek chorobowych. Oznaczenia koagulologiczne potwierdziły zahamowanie aktywności siarczanu heparanu przez HBC.

Badania nad bezpieczeństwem i skutecznością HBC były konsekwentnie kontynuowane i zostały opisane w pracy oznaczonej jako H<sup>5</sup>. Tym razem Habilitant skupił się na możliwości wykorzystania opracowanego polimeru jako potencjalnego antidotum neutralizującego działanie dostępnych na rynku heparyn drobnocząsteczkowych. Ocenie poddany został stopień neutralizacji enoksaparyny, nadroparyny, dalteparyny i tinzaparyny. Obiecujące wyniki uzyskano zarówno dla osocza szczura jak i ludzkiego. Badania toksyczności wykonane przez Habilitanta nie wykazały istotnego wpływu uzyskanych kompleksów HBC-HDCz na żywotność komórek śródbłonna naczyniowego człowieka i kardiomiocytów

szczura. Analiza została poszerzona o szczegółową charakterystykę wpływu podanych związków na takie parametry żywych zwierząt jak stan futra i błon śluzowych, działanie ośrodkowego układu nerwowego, układu oddechowego i poziom aktywności motorycznej. W materiale sekcyjnym analizowano makro i mikroskopowe zmiany narządów. Na podstawie uzyskanych danych udało się ustalić bezpieczną dawkę HBC, która nie powodowała znaczących zmian patologicznych, co jest niewątpliwie jednym z większych osiągnięć Habilitanta i pozwoli zapoczątkować próbę wprowadzenia zaproponowanego polimeru w fazę badań klinicznych.

Przedstawione w osiągnięciu naukowym rezultaty zawierają istotne elementy nowości naukowej co pozwala na jego pozytywną ocenę merytoryczną. Wnioski przedstawione w podsumowaniu zostały oparte na wnikliwej analizie wyników badań doświadczalnych i zostały opublikowane w renomowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Ponadto uzyskane rezultaty poza dużą wartością poznawczą mają również znaczenie aplikacyjne. Niewątpliwie Habilitant posiada szeroką wiedzę na temat eksperymentalnych technik służących do oceny parametrów układu krzepnięcia krwi oraz badania profilu bezpieczeństwa związków ze szczególnym uwzględnieniem działania układu sercowo-naczyniowego. Wspomniane przeze mnie metody badawcze zostały wybrane w sposób właściwy i w pełni nadają się do realizacji postawionego celu badań. Dodatkowo na uwagę zasługuje fakt, iż część wyników prezentowanych na polu międzynarodowym została wyróżniona na Kongresie Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy w 2015 roku oraz podczas Światowego Kongresu Biomateriałów w Montrealu w 2016 roku.

#### **Dorobek naukowy**

Aktualnie baza Web of Science wskazuje na 32 pozycje powiązanych z nazwiskiem Kandydata co wskazuje na dużą aktywność naukową (19 prac punktowanych). Punktacja wszystkich prac wynosi 1254, a *impact factor* czasopism, w których się ukazały to 66.784. Indeks-H tych prac wynosi 8, a liczba cytowań to odpowiednio 188 prac z autocytoowaniami i 137 bez autocytoowań. W 10 punktowanych pracach Habilitant jest pierwszym autorem. Oceniając całkowity dorobek Pana Kałaski stwierdzam, iż jest on wystarczający, a duża ilość cytowań i wysoki indeks Hirscha wskazują na znaczny odzew w środowisku naukowym i świadczą o potencjale naukowym Kandydata.

Dr Kałaska rozwija swoje badania w ramach współpracy krajowej (Uniwersytet Jagielloński w Krakowie, Polska Akademia Nauk oddział we Wrocławiu, Politechnika Łódzka) oraz międzynarodowej (Uniwersytet Hyogo w Japonii) o czym świadczą liczne

publikacje o zasięgu ogóln światowym. Po uzyskaniu stopnia doktora odbył krótkoterminowy staż naukowy w Centrum dla Metabolomiki i Bioanalizy Uniwersytetu San Pablo w Madrycie, który zaowocował ukazaniem się oryginalnej pracy w *Journal of Chromatography B*.

Z danych bibliometrycznych dostępnych na stronie biblioteki Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wynika, iż Habilitant po uzyskaniu stopnia doktora prezentował rezultaty swoich badań na 8 krajowych i 3 międzynarodowych konferencjach naukowych. Nie znalazłam jednak informacji czy były to wystąpienia ustne czy prezentacje posterowe i czy Habilitant był osobą prezentującą.

Środki na badania naukowe Habilitant pozyskiwał wielokrotnie w ramach działalności statutowej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku i subwencji Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego jako kierownik i wykonawca projektów. Dodatkowo, habilitant wykazywał się dobrą skutecznością w zdobywaniu środków finansowych ze źródeł zewnętrznych, co pozwoliło mu na prowadzenie badań na światowym poziomie. Na uwagę zasługuje fakt, iż po uzyskaniu stopnia doktora jako kierownik z powodzeniem rozliczył projekt „Produkty degradacji tryptofanu szlakiem kinureinowym, a biomechanika i metabolizm kości w przewlekłej chorobie nerek.” finansowany ze środków Narodowego Centrum Nauki (Preludium 10). Dodatkowo jest wykonawcą w projektach Opus 11 i Opus 16 będących w toku realizacji.

Działalność naukowa habilitanta była wielokrotnie nagradzana zarówno przed jak i po doktoracie nagrodami JM Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (6 nagród naukowych), stypendiami Ministra Zdrowia i Szkolnictwa Wyższego (dwa wyróżnienia) oraz międzynarodowymi wyróżnieniami za wybitne prace naukowe.

Habilitant wielokrotnie był powoływany na recenzenta artykułów w tematycznych periodykach naukowych o zasięgu międzynarodowym.

### **Aktywność dydaktyczna, popularyzacja nauki i aktywność organizacyjna**

W mojej opinii aktywność dydaktyczna Habilitanta spełnia wymagania stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego. Potwierdza to Jego duża aktywność, będąca nie tylko realizacją obowiązków pracownika dydaktycznego uczelni, lecz także wykazywana w ramach Studenckiego Koła Naukowego przy Zakładzie Farmakodynamiki rola opiekuna studentów. Dr Kałaska pełni tę funkcję z sukcesem, angażując studentów w prowadzone przez siebie projekty naukowe. Rezultaty badań uzyskane przy współpracy ze studentami prezentowane były wielokrotnie przez młodych adeptów nauki na konferencjach krajowych oraz

w publikacjach o zasięgu międzynarodowym. Habilitant pełnił rolę opiekuna i promotora kilku prac magisterskich i recenzenta 2 prac magisterskich. Od 2013 roku prowadzi zajęcia z przedmiotu „Farmakologia i farmakodynamika” dla studentów IV roku Farmacji Kolegium Farmaceutycznego. Od 2019 roku prowadzi wykłady z tego samego przedmiotu. Za swoją aktywność dydaktyczną został doceniony przez studentów zyskując pierwsze miejsce w konkursie na „Najlepszego Nauczyciela Akademickiego” oraz nagrodą dydaktyczną Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Na uwagę zasługuje również fakt, iż Kandydat podnosił swoje kompetencje zawodowe i dydaktyczne w ramach wielu kursów prowadzonych przez Studium Kształcenia Podyplomowego Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Brał udział w tłumaczeniu 4 rozdziałów monografii „Farmakologia ogólna i kliniczna” autorstwa Bertram G. Katzung i współpracowników wydanej w 2012 roku.

Działalność organizacyjna Kandydata związana jest przede wszystkim organizacją i współprowadzeniem wydarzeń o charakterze naukowym. Dwukrotnie Habilitant brał udział w prowadzeniu sesji podczas Kongresu Młodych Naukowców oraz angażował się w organizację Światowego Kongresu Biomateriałów. Jest członkiem Towarzystw Naukowych i Okręgowych Izb Aptekarskich.

### **Podsumowanie**

W oparciu o analizę dotychczasowych osiągnięć Habilitanta stwierdzam, iż jego dorobek naukowy, aktywność dydaktyczna i organizacyjna spełnia kryteria stawiane kandydatom ubiegającym się o stopień doktora habilitowanego w dziedzinie nauk farmaceutycznych. Przedstawione mi do oceny osiągnięcia naukowe stanowiące serię pięciu oryginalnych prac stanowi znaczny wkład w rozwój prezentowanej dziedziny, a Habilitant wykazał się zdolnością zaplanowania i prowadzenia eksperymentu oraz umiejętnością pracy w zespole. Wnoszę zatem o przyjęcie wniosku i dopuszczenie Pana Bartłomieja Kałaskę do dalszych etapów postępowania.

*Czyżwicka*  
*Łowicki*  
*10.12.2020*