



Poznań, 20/12/2020

Ocena

dotycząca dorobku naukowo-badawczego w tym osiągnięcia naukowego stanowiącego podstawę habilitacji oraz aktywności dydaktyczno-organizacyjnej dr. n. farm. Bartłomieja Kałaski, adiunkta w Zakładzie Farmakodynamiki, na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, w związku z postępowaniem o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk farmaceutycznych.

Recenzja została sporządzona w oparciu o materiały dostarczone przez Dziekana Kolegium Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Przedstawiony do oceny komplet dokumentów odpowiada ustawowym wymogom postępowania o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego, a ocena całościowego dorobku Kandydata oparta jest na podstawie art. 219 ust. 1., pkt. 2b ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* (Dz. U. 2018 r. poz. 1668 ze zm.).

Przebieg pracy zawodowej

Pan dr Bartłomiej Kałaska jest absolwentem Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. W roku 2011 uzyskał tytuł zawodowy magistra farmacji. W roku 2013 rozpoczął Interdyscyplinarne Studia Doktoranckie w Zakładzie Farmakodynamiki na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej oraz Wydziale Lekarskim z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Pod kierunkiem Pana prof. dr. hab. Dariusza Pawlaka rozwijał swoje zainteresowania naukowe związane z biomechaniką i geometrią kości w przewlekłej chorobie nerek. W roku 2017 Kandydat obronił pracę doktorską

pt. „*Kinureniny a biomechanika i geometria kości w przewlekłej chorobie nerek u szczura*”, w dziedzinie nauk farmaceutycznych, pod promotorstwem prof. dr. hab. Dariusza Pawlaka.

W latach 2010-2013 Kandydat obejmował stanowisko badacza w projekcie pt. „*Śródbłonek naczyniowy w chorobach cywilizacyjnych: od badań poznawczych do oferty innowacyjnego leku o działaniu śródbłonkowym*” finansowanym ze środków Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego w ramach Projektu Operacyjnego - Innowacyjna Gospodarka. Następnie w latach 2013-2015 pełnił funkcję badacza w projekcie pt. „*Opracowanie nowej, bezpiecznej i kontrolowanej terapii przeciwzakrzepowej z udziałem modyfikowanych kationowo polimerów w modelach indukowanej doświadczalnie zakrzepicy tętniczej i żyłnej*” finansowanym ze środków Narodowego Centrum Nauki

Od roku 2015 do 2018 Kandydat był zatrudniony w Zakładzie Farmakodynamiki Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, UM w Białymstoku, na stanowisku asystenta. Od 2019 do chwili obecnej jest w tym samym zakładzie zatrudniony na stanowisku adiunkta.

Na uwagę zasługuje niewątpliwie mocny punkt w przebiegu kariery naukowej Habilitanta, jakim jest zagraniczny staż naukowy na Uniwersytecie CEU w Madrycie będący efektem wieloletniej współpracy z Center for Metabolomics and Bioanalysis, która została nawiązana podczas realizacji projektu finansowanego z dotacji podmiotowej MNiSW. Wskazuje to na łatwość w podejmowaniu współpracy naukowej z pozauczelnianymi ośrodkami naukowymi, a także dowodzi dążenia do ciągłego podnoszenia kompetencji naukowych, w tym rozszerzania wiedzy oraz zdobywania nowych doświadczeń w zakresie zaawansowanych technik analitycznych. Warto podkreślić, że efektem pobytu były dwie publikacje oryginalne opublikowane w wysoko punktowanych czasopismach.

Ponadto Habilitant aktywnie uczestniczył w różnego rodzaju sympozjach i kongresach naukowych. Systematycznie podnosił też swoje kompetencje dydaktyczne poprzez uczestnictwo w kursach dokształcających z zakresu farmakologii, farmakoterapii oraz opieki farmaceutycznej. Jest także członkiem takich organizacji jak Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne oraz Międzynarodowe Towarzystwo Zakrzepicy i Hemostazy. Ponadto pełnił funkcje opiekuna oraz kierownika prac magisterskich.

Ocena dorobku naukowo-badawczego

Całkowity dorobek naukowy Pana dr. Bartłomieja Kałaski, wg analizy bibliometrycznej Biblioteki Głównej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, na dzień złożenia dokumentów o wszczęcie postępowania habilitacyjnego obejmuje: 15 prac oryginalnych o łącznej punktacji IF = 52,151 i punktacji MNiSW = 1600. Ponadto Habilitant jest współautorem czterech prac przeglądowych o łącznej punktacji IF = 5,571 (MNiSW = 170). Kandydat prezentował wyniki badań na 27 międzynarodowych oraz 18 krajowych konferencjach zagranicznych. Indeks Hirscha jest równy 7.

Na dorobek habilitacyjny zgłoszony przez Kandydata jako osiągnięcie naukowe składa się cykl pięciu prac oryginalnych o sumarycznej wartości współczynnika IF = 20,04 (MNiSW = 620). Należy zauważyć, że dwie z wymienionych prac ukazały się przed uzyskaniem przez Kandydata stopnia doktora, czyli w roku 2015 oraz 2016.

Ocena dorobku naukowego przed doktoratem

Habilitant bardzo wcześnie, bo już od czwartego roku studiów wykazywał się wyróżniającą aktywnością naukową, działając między innymi w Studenckim Kole Naukowym, a tym samym zdobywając pierwsze doświadczenia w prowadzeniu eksperymentów z wykorzystaniem modeli zwierzęcych oraz nabywając wiedzę i umiejętności praktyczne w zakresie różnych technik analitycznych i diagnostycznych dotyczących materiału biologicznego. Będąc na piątym roku studiów podjął pracę w ramach projektu finansowanego ze środków Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego, czego efektem była publikacja oryginalna o wysokim współczynniku IF. Należy jednocześnie podkreślić, że w pracy tej Habilitant był pierwszym autorem. W tym czasie Kandydat czynnie uczestniczył w organizacji trzech kongresów, zarówno jako wolontariusz, jak i koordynator sesji naukowych.

O niewątpliwej aktywności naukowej dr. Kałaski świadczy również to, że w latach 2013 – 2017 był członkiem licznych zespołów naukowych oraz uczestniczył w realizacji ośmiu projektów badawczych, zarówno jako wykonawca, ale też kierownik. Należy nadmienić, że w przeważającej większości były to znaczące projekty krajowe finansowane ze źródeł Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego, ale również projekt realizowany w ramach Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego.

Z przedstawionych danych wynika, że Habilitant w tym okresie rozwoju zawodowego był współautorem 10 publikacji, z których 9 znajduje się na indeksowanej liście JCR.

Ocena dorobku naukowego po doktoracie

Przystępując do oceny dorobku naukowego kandydata po osiągnięciu stopnia doktora chciałbym zauważyć, że przede wszystkim jest on związany z konsekwentną kontynuacją wcześniej podjętych badań oraz rozszerzeniem dotychczasowej wiedzy i doświadczeń w zakresie zagadnień związanych z krzepliwością krwi. Niewątpliwie Habilitant ugruntował w ten sposób swoją pozycję specjalisty we wspomnianym obszarze.

W tym czasie Habilitant oprócz prac wchodzących w cykl habilitacyjny był współautorem sześciu publikacji oraz uczestnikiem 15 konferencji naukowych. Warto również podkreślić, że dr Bartłomiej Kałaska pełnił funkcję organizatora sympozjum związanego z projektem Opus 11. Jako wyróżniającą aktywność należy wskazać uczestnictwo Habilitanta w realizacji 10 projektów badawczych. Warto dodać, że Habilitant w tym czasie był również recenzentem 8 publikacji naukowych.

Podsumowując ocenę dorobku naukowego Habilitanta przed i po doktoracie można zauważyć pewną dysproporcję. Wynika ona niewątpliwie z bardzo krótkiego okresu pomiędzy awansem na stopień doktora a rozpoczęciem procedury habilitacyjnej. Zakładam, że było to przyczyną zamieszczenia w cyklu habilitacyjnym dwóch prac (H1, H2) sprzed doktoratu, co zwyczajowo nie jest praktyką powszechnie stosowaną i może budzić pewne wątpliwości odnośnie tego, czy decyzja o złożeniu wniosku o rozpoczęcie postępowania habilitacyjnego nie była podjęta zbyt pochopnie. Zakładam jednak, że wspomniane prace nie stanowiły podstawy nadania stopnia doktora.

Ocena osiągnięcia naukowego będącego podstawą postępowania habilitacyjnego

Przystępując do oceny osiągnięcia naukowego, chciałbym podkreślić, że podstawowe kryterium podlegające ocenie ma charakter jakościowy, świadczący o wkładzie wykonanych prac i uzyskanych wyników w rozwój danej dziedziny naukowej. Składowymi są tutaj zarówno poziom naukowy prowadzonych badań, jak i oddziaływanie na poruszony problem. Habilitant zgodnie z wymaganiami Ustawy o stopniach naukowych doktora habilitowanego, jako osiągnięcie naukowe przedstawił monotematyczny cykl pięciu prac (H1-H5), pt. „*Opracowanie skutecznej*

i bezpiecznej terapii przeciwzakrzepowej z udziałem modyfikowanych polimerów”, omówiony w sposób uporządkowany w całym Autoreferacie. Cykl obejmuje prace powstałe w latach 2015-2020. Wszystkie zostały opublikowane w punktowanych czasopismach naukowych, co przełożyła się na sumaryczny współczynnik $IF = 20,04$. Habilitant przedstawił wymagane ustawowo oświadczenia współautorów co do zakresu prowadzonych prac w prezentowanych publikacjach, który obejmował, między innymi formułowanie hipotez badawczych i planowanie badań, przeprowadzanie doświadczeń, wykonywanie analiz, jak również przygotowywanie manuskryptów i uczestnictwo w kolejnych etapach ich publikacji. Dr Kałaska otrzymane wyniki opublikował odpowiednio w: PLOS ONE ($IF=3,057$), Translational Research ($IF=4,652$), Biomacromolecules ($IF=5,667$), RSC Advances ($IF=3,049$) oraz Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics ($IF=3,615$).

W części wstępnej opisu osiągnięcia habilitacyjnego Kandydat w sposób zwięzły przedstawił zagadnienia związane ze stosowaniem heparyny niefrakcjonowanej (HNF). Wymienił najważniejsze jednostki chorobowe będące wskazaniami do stosowania tego leku, jak również wskazał na najczęściej występujące działania niepożądane, jakie pojawiają się po jego podaniu. Jednocześnie odniósł się do antykoagulantów z grupy heparyn drobnocząsteczkowych (HDCz), wskazując na ich skuteczność w takich schorzeniach zakrzepowo-zatorowych jak niestabilna dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego, zakrzepica żył głębokich oraz powikłania żyłne towarzyszące chorobom nowotworowym. Pomimo niewątpliwych zalet, takich jak lepsza biodostępność oraz wydłużony czas działania, zostało podkreślone, że HDCz nie stanowią jednorodnej grupy leków, co wiąże się między innymi z różną skutecznością czynników neutralizujących ich działanie. Jednocześnie habilitant wskazał na fakt, że siarczan protaminy, będący jedynym zarejestrowanym antidotum wobec heparyn, może powodować poważne objawy uboczne takie jak: hipotensja, nadciśnienie płucne, obrzęk płuc i wiele innych. Habilitant wyraźnie wskazał na potrzebę prowadzenia badań w zakresie wprowadzenia do leczenia nowych, bezpieczniejszych inaktywatorów HNF i HDCz. Powyższe przesłanki skłoniły Habilitanta do podjęcia się badań, których głównymi celami było: *i.* poszukiwanie skutecznej i bezpiecznej metody neutralizacji działania antykoagulacyjnego HNF z wykorzystaniem kationowo-modyfikowanych polimerów pochodzenia naturalnego; *ii.* poszukiwanie skutecznej i bezpiecznej metody neutralizacji działania antykoagulacyjnego HNF, enoksaparyny i fondaparynuksu z wykorzystaniem kationowych polimerów blokowych pochodzenia syntetycznego; *iii.* poszukiwanie nowych skutecznych i bezpiecznych syntetycznych antykoagulantów o budowie polimerowej neutralizowanych przy użyciu kationowego polimeru blokowego; *iv.* opracowanie skutecznej metody neutralizacji siarczanu heparanu przy użyciu HBC (*heparin-binding*

copolymer); v. zastosowanie HBC do neutralizacji działania antykoagulacyjnego 4 dostępnych na rynku HDCz.

Celem badań przedstawionych w publikacji H1, było wyselekcjonowanie polimeru pochodzenia naturalnego, modyfikowanego kationowo, jako kandydata do późniejszych badań klinicznych. Warto nadmienić, że badania prowadzono we współpracy z zespołem prof. Krzysztofa Szczubiałki na Wydziale Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego. Efektem było otrzymanie pochodnych dekstranu, hydroksypropylocelulozy, pullulanu i gamma-cyklodekstryny, zawierających grupy o charakterze kationowym. Łącznie uzyskano 14 związków, z których 8 przeszło do badań *in vivo* na szczurach rasy Wistar. Wyniki będące efektem prowadzonych badań wskazały, że największą skutecznością hamowania działania przeciwzakrzepowego oraz antykoagulacyjnego HNF oraz najkorzystniejszym profilem bezpieczeństwa charakteryzował się dekstran o masie 40 kDa podstawiony ugrupowaniami chlorku glicydylotrimetyloamoniowego (Dex40-GTMAC3). Bardzo obiecujące okazały się również informacje odnośnie mniejszej immunogenności tego polimeru, a co za tym idzie spodziewanej redukcji ryzyka wystąpienia reakcji alergicznych, często obserwowanych u pacjentów po zastosowaniu siarczanu protaminy.

Habilitant w publikacji H2 podjął się opracowania nowego środka neutralizującego działanie HNF, HDCz oraz fondaparynuksu w 100%. Biorąc pod uwagę to, że siarczan protaminy neutralizuje HDCz jedynie w 60%, natomiast nie wykazuje aktywności względem fondaparynuksu, założenie było w pełni uzasadnione i zgodnie ze stwierdzeniem mogłoby zostać uznane za przełomowe. Ze względu na fakt, że Dex40-GTMAC3 nie wykazał pełnej skuteczności względem HDCz, została nawiązana współpraca z prof. Shin-Ichi Yusa (Department of Applied Chemistry, University of Hyogo, Japonia), specjalistą w dziedzinie syntezy polimerów. Efektem wspólnych prac była synteza polimerów blokowych zawierających jednostki glikolu polietylenowego (PEG) lub poli-2-metakryloiloksyetylofosforylocholinę (PMPC) oraz poli(chlorku-3-metakryloilaminopropylo-trimetyloamoniowego, PMAPTAC). Zastosowanie bloków zbudowanych z PEG i PMPC miało na celu między innymi zmniejszenie toksyczności, immunogenności oraz wydłużenie czasu krążenia we krwi. Spośród pięciu otrzymanych polimerów na podstawie oceny bezpieczeństwa wyselekcjonowano jeden do dalszych badań, oznaczony symbolem HBC. Z kolei testy *in vitro* wykazały, że wybrany polimer całkowicie dezaktywował HNF, fondaparynuks w 80%, natomiast inaktywacja enoksaparyny wymagała zastosowania trzykrotnie większego stężenia. Co istotne działanie HBC widoczne było natychmiast po podaniu i utrzymywało się przez cały czas trwania eksperymentu. Nie stwierdzono również wpływu badanego polimeru na parametry biochemiczne, zmian narządowych. Nie wykazano też niekorzystnych efektów podania polimeru w badaniach

toksyczności ostrej i podostrej. Podsumowując, w pracy udowodniono, że kationowy polimer blokowy złożony z jednostek PEG i PMAPTAC w pełni neutralizuje nie tylko działanie antykoagulacyjne HNF, ale również enoksaparyny.

Kontynuacją wcześniejszych badań, były prace, których wyniki zostały przedstawione w kolejnej publikacji (H3). Ich celem było opracowanie nowych syntetycznych polielektrolitów ulegających neutralizacji przy użyciu HBC. Uzasadnieniem dla podjętej tematyki było uzyskanie kontroli procesu hemostazy przy użyciu dwóch klas syntetycznych, przeciwstawnie naładowanych kopolimerów blokowych. Grupę syntetycznych polianionów o potencjalnych właściwościach antykoagulacyjnych stanowiły polimery zawierające bloki poli(2-akryloilamido-2-metylopropanosulfonianu sodowego) (PAMPS). W pełni scharakteryzowane polimery zostały przebadane pod kątem wpływu na homeostazę zarówno w warunkach *in vitro*, jak i *in vivo*. Najważniejszym osiągnięciem opisywanej pracy było opracowanie systemu polimerów blokowych polikation-polianion kontrolującego krzepnięcie krwi. Wyselekcjonowany został syntetyczny kopolimer blokowy (PEG47-PAMPS108) o właściwościach antykoagulacyjnych i neutralnym wpływie na agregację płytek krwi oraz układ krążeniowo-oddechowy. Co więcej, działanie antykoagulacyjne PEG47-PAMPS108 zostało zneutralizowane przy użyciu syntetycznego kopolimeru blokowego o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie (HBC).

Badania realizowane w ramach kolejnej pracy (H4) dotyczyły oceny wpływu HBC na siarczan heparanu, substancji uczestniczącej w rozwoju wielu chorób takich jak nowotwory lub infekcje bakteryjne i wirusowe. Habilitant poprzez wykonanie testów *in vitro* takich jak, kolorymetryczna metoda wykorzystująca barwnik Azur A, techniki izotermicznego miareczkowania kalorymetrycznego, techniki dynamicznego rozpraszania światła oraz testów koagulologicznych, jednoznacznie wykazał, że polimer HPC mieć wartość terapeutyczną w różnorodnych zaburzeniach związanych z nadprodukcją siarczanu heparanu.

W publikacji H5 Habilitant podjął się niezwykle ambitnego zadania polegającego na próbie opracowania uniwersalnego antidotum na wszystkie antykoagulanty stosowane parenteralnie, które mogłoby zostać doprowadzone do pierwszej fazy badań klinicznych. Najważniejszym osiągnięciem opisywanej pracy było opracowanie farmakologicznego „narzędzia” do pełnej neutralizacji HDCz. Wyniki zaawansowanej oceny bezpieczeństwa wskazały na potencjał terapeutyczny HBC podawanego w dawkach do 20 mg/kg. Co ważne, HBC zatrzymał krwawienie u szczurów po podaniu HDCz oraz doprowadził typowe parametry oceniające krzepnięcie krwi do poziomu wartości kontrolnych. Powyższe badania pozwoliły uzyskać dane niezbędne do zapoczątkowania procesu wprowadzenia HBC w fazę badań klinicznych i zastąpienia siarczanu protaminy w leczeniu. Badania nad siarczanem protaminy, andeksanetem alfa i ciraparantagiem

jasno wskazują, że wciąż jest miejsce w farmakoterapii zaburzeń zakrzepowo-zatorowych na skuteczniejszy, bezpieczniejszy i ogólnodostępny środek odwracający działanie antykoagulacyjne HDCz.

Podsumowując ocenę dorobku naukowego, ze szczególnym uwzględnieniem prac zgłoszonych do osiągnięcia habilitacyjnego należy wskazać bardzo wysoki poziom naukowy badań prowadzonych przez Habilitanta, ich pionierskość, ale, co zostało wyraźnie zaznaczone, duży potencjał aplikacyjny.

Ocena działalności dydaktycznej i organizacyjnej

Bardzo pozytywnie i wysoko oceniam działalność dydaktyczną dr. Bartłomieja Hałaski, która obejmuje między innymi prowadzenie zajęć ćwiczeniowych oraz wykładów z przedmiotu „Farmakologia i farmakodynamika” dla studentów kierunku Farmacja, jak również seminariów z przedmiotu „Farmakoterapia z naukową informacją o lekach” oraz wykłady na szkoleniach specjalizacyjnych. O wysokiej jakości prowadzonych przez Habilitanta zajęć świadczy uznanie ze strony studentów wyrażone w postaci nagrody Rektora UM w Białymstoku dla „Najlepszego Nauczyciela Akademickiego”. Warto podkreślić, że Habilitant pełni również funkcję opiekuna Studenckiego Koła Naukowego, którego członkowie uczestniczą w licznych projektach badawczych oraz są współautorami komunikatów zjazdowych i publikacji.

Podsumowanie oceny i wnioski końcowe

Podsumowując, chciałbym podkreślić, że bardzo wysoko oceniam profil badań prowadzonych przez Pana dr. Bartłomieja Kałaskę w odniesieniu do ich wartości naukowej, ale przede wszystkim potencjału aplikacyjnego. Innowacyjny charakter badań, zrealizowanych przez Habilitanta w bardzo krótkim czasie świadczy o umiejętności wykorzystania wiedzy międzyobszarowej, bardzo dobrej organizacji pracy oraz zdolności realizacji nowych wyzwań badawczych. Kandydat już od pierwszych lat działalności naukowej bardzo konsekwentnie rozwijał swoją wiedzę oraz prowadził prace badawcze w zakresie funkcjonowania układu krwionośnego. Stwierdzam, że dr n. farm. Bartłomiej Kałaska to w pełni ukształtowany, samodzielny pracownik naukowy, wszechstronny farmaceuta, sprawny organizator, doświadczony badacz, jak również ceniony dydaktyk.

W oparciu o ocenę dorobku naukowego, w tym osiągnięcia naukowego będącego podstawą postępowania habilitacyjnego, a także dostarczonych informacji o dorobku dydaktycznym i organizacyjnym, stwierdzam, że dokumenty przedstawione do oceny spełniają ustawowe wymogi stawiane Kandydatom do stopnia doktora habilitowanego.

Wnoszę zatem do Kolegium Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie Pana dr. Bartłomieja Kałaski do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego oraz popieram i pozytywnie opiniuję wniosek Habilitanta o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk farmaceutycznych.

dr hab. n. farm. Tomasz Osmałek

Tomasz Osmałek