



UNIWERSYTET MEDYCZNY W LUBLINIE



Wydział Farmaceutyczny

Katedra i Zakład Farmakologii

z Farmakodynamiką

ul. Chodźki 4A (Collegium Pharmaceuticum)

20-093 Lublin

tel. (081) 448 7250

Lublin, dnia 7 grudnia 2020 roku

Opinia

o dorobku naukowym, dydaktycznym i działalności organizacyjnej

dr n. farm. Bartłomiej Grzegorz Kałaski, adiunkta w Zakładzie Farmakodynamiki

Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej

Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne

Podstawa formalna wykonania recenzji: recenzent Komisji Habilitacyjnej powołanej przez Senat Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku w dniu 29 października 2020 r.

Dokumentami dla dokonania oceny były załączniki 1-7 przesłane w formie papierowej i elektronicznej (pendrive) obejmujące: dane wnioskodawcy, kopię dokumentu potwierdzającego posiadanie stopnia doktora, autoreferat przedstawiający opis dorobku i osiągnięć naukowych w języku polskim, wykaz osiągnięć naukowych albo artystycznych, stanowiących znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny, kopie prac wchodzących w skład przedstawianego osiągnięcia naukowego oraz oświadczenia wnioskodawcy i współautorów wskazujące na ich merytoryczny wkład w powstanie każdej pracy, kopie

dokumentów potwierdzające określone osiągnięcia, w szczególności dotyczące staży naukowych, grantów, publikacji powstałych w wyniku prowadzenia badań w więcej niż jednej jednostce naukowej, analizę bibliometryczną dorobku naukowego przygotowaną przez Bibliotekę Główną Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z dnia 21.04.2020 r.

Dorobek naukowy i przebieg kariery zawodowej

Pan dr Bartłomiej Kałaska w 2011 roku uzyskał tytuł zawodowy magistra farmacji na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, a w 2017 r. stopień doktora nauk farmaceutycznych. Już w trakcie czwartego i piątego roku studiów (lata 2009-2010) Habilitant brał aktywny udział w Studenckim Kole Naukowym przy Zakładzie Farmakodynamiki Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, opracowując nowy lek przeciwzakrzepowy o działaniu śródbłonkowym, co pozwoliło mu nabrać doświadczenia w pracy ze zwierzętami. W roku 2013 rozpoczął Interdyscyplinarne Studia Doktoranckie w Języku Angielskim na Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku, w ramach których prowadził badania dotyczące próby powiązania wybranych produktów degradacji tryptofanu szlakiem kinureninowym ze stanem tkanki kostnej w doświadczalnej niewydolności nerek, a także badania dotyczące oceny profilu metabolomicznego po dootrzewnowej infuzji kwasu chinolinowego. Interdyscyplinarne Studia Doktoranckie w Języku Angielskim umożliwiły Habilitantowi poznanie innowacyjnych wielkoskalowych technik badawczych i obliczeniowych oraz ich zastosowanie w genomice, proteomice i metabolomice. Był to prestiżowy projekt Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku realizowany w ramach funduszy Krajowego Naukowego Ośrodka Wiodącego.

W latach 2010-2015 Kandydat rozpoczął pracę w Zakładzie Farmakodynamiki na macierzystym Wydziale, początkowo jako badacz w dwóch projektach, finansowanym ze

środków Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego w ramach Projektu Operacyjnego - Innowacyjna Gospodarka oraz finansowanym ze środków Narodowego Centrum Nauki. Od roku 2015 do chwili obecnej zatrudniony jest w w/w Zakładzie, początkowo na stanowisku asystenta, a od 2019 roku adiunkta.

W tym miejscu wspomnieć również należy o pełnieniu przez Kandydata bardzo zaszczytnej funkcji Prodziekana ds. Ewaluacji i Nauki Kolegium Nauk Farmaceutycznych UM w Białymstoku w obecnej kadencji.

Dorobek naukowy Habilitanta obejmuje **15** prac oryginalnych, znajdujących się w bazie Journal Citation Reports, 4 prace przeglądowe, 45 streszczeń zjazdowych (27 na zjazdach międzynarodowych, 18 krajowych), jeden patent międzynarodowy; sumaryczny *impact factor* jest znaczący i wynosi **57.722 i 1770** pkt. MNiSW przy znacznej liczbie cytowań = **162** (przy indeksie $h = 7$). Powyższe potwierdza, że Jego prace naukowe dotyczą istotnych zagadnień i są szeroko cytowane przez innych badaczy. Jeśli chodzi o udział w konferencjach, Habilitant może się wykazać faktem wygłoszenia wystąpień ustnych, w tym dwóch międzynarodowych, dodatkowo nagrodzonych, co świadczy o wpływie Jego badań na rozwój dziedzin nauk medycznych i nauk o zdrowiu.

Osiągnięcie naukowe zatytułowane „**Opracowanie skutecznej i bezpiecznej terapii przeciwzakrzepowej z udziałem modyfikowanych polimerów**” stanowi cykl spójnych tematycznie 5 prac oryginalnych opublikowanych w latach 2015-2020. Łączny współczynnik oddziaływania IF wymienionych prac wynosi 20.04, łączna punktacja MNiSW wynosi 620 pkt. We wszystkich pracach Kandydat jest pierwszym autorem, w jego udział w ich przygotowaniu był wiodący.

Podstawowymi celami badawczymi realizowanymi przez Habilitanta w toku przeprowadzanych badań było: i) poszukiwanie skutecznej i bezpiecznej metody neutralizacji działania antykoagulacyjnego heparyny niefrakcjonowanej (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 (HBC); iv) opracowanie skutecznej metody neutralizacji siarczanu heparanu przy użyciu HBC; v) zastosowanie HBC do neutralizacji działania antykoagulacyjnego 4 dostępnych na rynku heparyn drobnocząsteczkowych (HDCz).

W pierwszym etapie badań, przy współpracy z zespołem prof. Krzysztofa Szczubiałki (Wydział Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego) wyselekcjonowano w warunkach *in vivo* skuteczny i bezpieczny kationowo-modyfikowany polimer pochodzenia naturalnego, będący optymalnym kandydatem do badań klinicznych. Część badań na tym etapie przeprowadzono z użyciem szczurów szczepu Wistar pod kątem wpływu wyselekcjonowanych związków na ich parametry życiowe, a następnie modelu indukowanej prądem zakrzepicy tętniczej i żyłnej, u szczurów i myszy. Najważniejszym osiągnięciem na tym etapie pracy było wyselekcjonowanie do dalszych badań jednego modyfikowanego polimeru naturalnego (Dex40-GTMAC3) o korzystnym profilu bezpieczeństwa, skutecznie neutralizującego zarówno działanie przeciwzakrzepowe jak i antykoagulacyjne HNF. W porównaniu do siarczanu protaminy, Dex40-GTMAC3 posiadał mniejszą immunogenność, mógłby więc on być bezpieczniejszy u pacjentów narażonych na reakcje alergiczne po siarczanie protaminy.

Celem kolejnych badań było opracowanie nowego środka neutralizującego w 100% działanie nie tylko HNF, ale również HDCz i fondaparynuksu. Na tym etapie Habilitant

rozpoczął współpracę z prof. Shin-Ichi Yusa (Department of Applied Chemistry, University of Hyogo, Japonia), uznanym specjalistą w dziedzinie syntezy polimerów, w celu poszukiwania polimeru syntetycznego o większej skuteczności w stosunku do HDCz. Zastosowano innowacyjną metodę polimeryzacji z odwracalnym addycyjno-fragmentacyjnym przeniesieniem łańcucha. Na podstawie wstępnych badań oceniających bezpieczeństwo polimerów, jako najbardziej obiecujący, wyselekcjonowany został HBC, który w porównaniu do siarczanu protaminy okazał się istotnie statystycznie silniejszy w neutralizacji działania enoksaparyny oraz nie wykazywał znaczącej toksyczności ostrej ani przewlekłej. Najistotniejszym wynikiem przedstawionym w kolejnej publikacji była obserwacja, że kationowy polimer blokowy złożony z jednostek PEG i PMAPTAC w pełni neutralizuje nie tylko działanie antykoagulacyjne HNF, ale również enoksaparyny.

Celem kolejnego etapu badań było opracowanie nowych syntetycznych polielektrolitów ulegających neutralizacji przy użyciu HBC, we współpracy z prof. Shin-Ichi Yusa. Nadrzędnym zadaniem było uzyskanie kontroli procesu hemostazy przy użyciu dwóch klas syntetycznych, przeciwstawnie naładowanych kopolimerów blokowych. Po dokładnym scharakteryzowaniu kopolimerów blokowych oceniono ich wpływ na parametry hemostatyczne zarówno w warunkach *in vitro*, w osoczu szczura, jak i *in vivo*, po podaniu związków szczurom rasy Wistar. Najważniejszym osiągnięciem kolejnej 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, a jego działanie antykoagulacyjne zostało zneutralizowane przy użyciu syntetycznego kopolimeru blokowego o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie (HBC).

Kolejnym celem Kandydata było zbadanie, czy HBC może związać i zneutralizować siarczan heparanu w żywym organizmie. Zastosowano testy koagulologiczne do oceny stopnia hamowania siarczanu heparanu przez HBC w warunkach *in vivo*, u szczurów rasy Wistar. Wyniki wskazują, że HBC może mieć wartość terapeutyczną w różnorodnych zaburzeniach związanych z nadprodukcją siarczanu heparanu.

Kolejnym etapem badań był dalszy rozwój technologii w kierunku zaawansowanej oceny skuteczności i bezpieczeństwa HBC jako potencjalnego leku neutralizującego 4 dostępne na rynku HDCz. Nadrzędnym celem było opracowanie uniwersalnego antidotum na wszystkie antykoagulanty stosowane parenteralnie, które mogłyby zostać doprowadzone do pierwszej fazy badań klinicznych wraz z oceną ich bezpieczeństwa, również przy użyciu szczurów szczepu Wistar. Najważniejszym osiągnięciem kolejnej 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. HBC zatrzymał również 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 lecznictwie.

W podsumowaniu: do najważniejszych osiągnięć prac stanowiących cykl habilitacyjny należy zaliczyć:

1. Wyselekcjonowanie modyfikowanego polimeru naturalnego, dekstranu modyfikowanego grupami kationowymi GTMAC (Dex40-GTMAC3), skutecznie neutralizującego działanie przeciwzkrzepowe i antykoagulacyjne HNF w warunkach *in vitro* oraz *in vivo* w modelach zakrzepicy tętniczej i żyłnej, o mniejszej, w porównaniu do siarczanu protaminy, immunogenności.

2. Wykazanie zdolności kationowego kopolimeru blokowego złożonego z jednostek PEG i PMAPTAC (HBC) do neutralizacji działania antykoagulacyjnego HNF i enoksaparyny oraz braku niekorzystnych efektów podania HBC w badaniach toksyczności ostrej i przewlekłej.
3. Wyselekcjonowanie syntetycznego kopolimeru blokowego złożonego z jednostek PEG i PAMPS (PEG47-PAMPS108) o właściwościach antykoagulacyjnych, neutralnym wpływie na agregację płytek krwi i układ krążeniowo-oddechowy oraz posiadającego zdolność do wiązania i neutralizacji przez HBC.
4. Wykazanie zdolności HBC do neutralizacji siarczanu heparanu, co może stanowić farmakologiczne narzędzie do leczenia nowotworów, infekcji bakteryjnych i wirusowych oraz ich powikłań krwotocznych.
5. Wykazanie uniwersalnych zdolności HBC do bezpiecznej neutralizacji 4 HDCz (enoksaparyny, dalteparyny, nadroparyny i tinzaparyny) w warunkach *in vitro* i *in vivo*, w dawkach do 20 mg/kg.

Na podstawie powyższej analizy uważam, że Kandydat osiągnął wszystkie założone cele badawcze, a opublikowanie wyników w czasopismach indeksowanych oraz nagrodzone prezentacje na konferencjach międzynarodowych wskazują na ich dużą wartość naukową. Wyniki tych badań umożliwić mogą pełne wyeliminowanie niebezpieczeństwa wystąpienia zagrażających życiu krwawień, które towarzyszą terapii lekami przeciwkrzepliwymi. Stwierdzić należy, iż przedstawione powyżej wyniki i wnioski dotyczą próby opracowania kontrolowanej terapii przeciwzakrzepowej z wykorzystaniem modyfikowanych polimerów naturalnych i syntetycznych. Podjęte badania są niezwykle cenne z uwagi na istotność tematyki badawczej i klinicznej związanej z częstym obecnie stosowanej samej heparyny niefrakcjonowanej oraz heparyn małocząsteczkowych oraz potrzebą neutralizacji lub usunięcia heparyn z krwioobiegu po uzyskaniu pożądanego działania antykoagulacyjnego,

obecnie osiąganą przez dożylne wstrzyknięcie siarczanu protaminy, co jest obarczone wieloma działaniami niepożądanymi.

Omówienie badań stanowiących podstawę cyklu habilitacyjnego przygotowane zostało przez Habilitanta bardzo starannie. Wykazał On dobrą znajomość prezentowanych zagadnień oraz swój duży wkład w przedstawione zadania badawcze (jako wiodący autor we wszystkich pracach w cyklu). Na uwagę zasługuje spójność i oryginalność wyselekcjonowanych prac, konsekwencja w zakładaniu i realizowaniu kolejnych etapów badań i podjęcie przez Habilitanta aktualnej tematyki badawczej oraz zaawansowane i adekwatne techniki badawcze. Przedstawiony w osiągnięciu cykl publikacji wnosi elementy nowości naukowych i przyczynia się do rozwoju uprawianej przez Habilitanta dyscypliny naukowej – farmakologii. Metodyka badań i zastosowane techniki badawcze, wraz z testami z użyciem zwierząt doświadczalnych, nie budzą zastrzeżeń, a wyniki są bardzo interesujące i obiecujące,

Inne osiągnięcia

Wartymi podkreślenia osiągnięciami Habilitanta są także, wg mojej oceny:

1. Zagraniczne staże naukowe, m.in. w Center for Metabolomics and Bioanalysis (CEMBIO), University San Pablo CEU, Madryt, Hiszpania w ramach Program Unii Europejskiej Erasmus+.

2. Osiągnięcia dydaktyczne, w tym prowadzenie wykładów, seminariów dla studentów farmacji, prowadzenie wykładów na szkoleniach specjalizacyjnych w dziedzinie farmacji aptecznej, opieka naukowa nad studentami kierunku Farmacja w ramach Studenckiego Koła Naukowego przy Zakładzie Farmakodynamiki, pełnienie funkcji promotora i recenzenta prac magisterskich, udział w kursach podnoszących kompetencje dydaktyczne z farmakologii, farmakoterapii oraz opieki farmaceutycznej. Warto zaznaczyć, iż praca dydaktyczna

Habilitanta została doceniona przez studentów i wyróżniona Nagrodą Dydaktyczną I stopnia Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku za uzyskanie pierwszego miejsca w konkursie przeprowadzonym przez Kapitułę Studencką na „Najlepszego Nauczyciela Akademickiego”.

3. Tłumaczenie 4 rozdziałów w monografii Wydawnictwa Czelej Sp. z o.o. pt. „Farmakologia ogólna i kliniczna” autorstwa Bertram G. Katzung, Susan B. Masters i Anthony J. Trevor, wydanie I, Lublin, 2012.

4. Działalność organizacyjna, w tym m.in. prowadzenie sesji naukowych podczas dziesiątego i jedenastego międzynarodowego kongresu dla młodych naukowców (*Bialystok International Medical Congress for Young Scientists*), udział w organizacji dziesiątego Światowego Kongresu Biomateriałów (*World Biomaterials Congress*) odbywającego się w Montrealu w 2016 oraz członkostwo w Polskim Towarzystwie Kardiologicznym, Europejskim Towarzystwie Kardiologicznym, Międzynarodowym Towarzystwie Zakrzepicy i Hemostazy, Okręgowej Izbie Aptekarskiej w Białymstoku oraz Okręgowej Izby Aptekarskiej w Warszawie.

5. Wygłoszone referaty na międzynarodowych i krajowych konferencjach oraz działalność popularyzująca naukę, w tym m.in. wygłoszenie 2 referatów w języku angielskim na międzynarodowych konferencjach tematycznych (1. ESC Congress, Londyn; 2. World Biomaterials Congress, Montreal) oraz 2 referatów w języku polskim na krajowych konferencjach tematycznych.

6. Interdyscyplinarność badań i podjęcie współpracy z jednostkami w kraju i za granicą oraz firmami farmaceutycznymi. Dzięki wystąpieniom na dwóch największych na świecie medyczno-farmaceutycznych meetingach networkingowych typu biznes-nauka (2017 BIO International Convention, San Diego, USA i 2017 BIO Europe, Berlin, Niemcy) Habilitant

poznał lepiej przemysł farmaceutyczny oraz nawiązał liczne kontakty z polskimi (Adamed Pharma S.A.) i zagranicznymi firmami farmaceutycznymi i funduszami inwestycyjnymi.

7. Udział w kursach i szkoleniach podnoszących kompetencje zawodowe w kraju i za granicą.

8. Nagrody i wyróżnienia, w tym nagroda Młodych Odkrywców (Young Investigator Award Thrombosis) za wybitną pracę naukową pt. „Dex40-GTMAC3, a new tool to reverse unfractionated heparin effects during intravascular or cardiac interventions” przyznana przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne w Londynie, 2015; nagroda Travel Award 2015 przyznana przez Radę European Society of Cardiology Council on Basic Cardiovascular Science w Londynie, 2015 nagroda Wysokiej Wartości (Marit Award) za wybitną pracę naukową pt. „Reversal of parenteral anticoagulants by PEG41-PMAPTAC53: characteristics, efficacy and toxicity studies in rodents” przyznana podczas Światowego Kongresu Biomateriałów w Montrealu, 2016.

Wymienić także warto stypendium Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego dla wybitnych młodych naukowców, stypendium Ministra Zdrowia za wybitne osiągnięcia w roku akademickim 2016/2017 dla doktorantów uczelni medycznych oraz 6 nagród naukowych Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku za osiągnięcia naukowe.

9. Udział w 18 projektach badawczych finansowanych przez Europejski Fundusz Rozwoju Regionalnego, Narodowe Centrum Nauki (Preludium, Opus), Narodowe Centrum Badań i Rozwoju (TANGO); dotacja podmiotowa Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego na dofinansowanie zadań projakościowych realizowanych w ramach Statusu Krajowego Naukowego Ośrodka Wiodącego; w 5 z nich pełnił funkcję kierownika. Dane te wskazują na umiejętność pozyskiwania finansowania i realizacji grantów w zespole badawczym.

10. Wykonanie 10 recenzji prac naukowych.

Nie ma informacji o uczestnictwie w zespołach eksperckich oceniających wnioski o finansowanie badań, wnioski o przyznanie nagród naukowych, wnioski w innych konkursach mających charakter naukowy lub dydaktyczny .

Wnioski końcowe

Przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe dr n. farm. Bartłomieja Grzegorza Kałaski dobrze łączy ze sobą przedstawione oryginalne publikacje w jeden logiczny cykl tematyczny i spełnia ustawowy wymóg wniesienia znaczącego wkładu i nowych elementów do uprawianej przez Kandydata dyscypliny naukowej. W obowiązującym obecnie systemie awansu naukowego i dydaktycznego nadanie stopnia doktora habilitowanego jest swoistym uhonorowaniem dotychczasowych osiągnięć. Uważam, że dr Bartłomiej Grzegorz Kałaska w pełni zasługuje na ten stopień. Wiedza i umiejętności jakie posiada i znaczący dorobek naukowy potwierdzają zdolność do współpracy i prowadzenia samodzielnych, interdyscyplinarnych badań naukowych.

Zarówno osiągnięcie habilitacyjne dr B.G. Kałaski, jak i przebieg dotychczasowej kariery naukowej oraz działalność dydaktyczno-organizacyjna, spełniają wymogi stawiane kandydatom ubiegającym się o stopień doktora habilitowanego, zawarte w stosownej Ustawie. Wnoszę zatem do Wysokiego Kolegium Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie dr n. farm. Bartłomieja Grzegorza Kałaski do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

Prof. dr hab. Grażyna Biała

Kierownik Katedry i Zakładu Farmakologii z Farmakodynamiką

Uniwersytet Medyczny w Lublinie