



Recenzja dorobku naukowego
dr n. farm. Bartłomiej Grzegorz Kałaska
w postępowaniu awansowym o nadanie stopnia doktora habilitowanego

Pan dr Bartłomiej Grzegorz Kałaska jest absolwentem kierunku Farmacja Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (UMB). Pracę magisterską pt. *Ocena wpływu telmisartanu, agonisty receptora PPAR gamma na przeżywalność komórek raka sutka* obronił w 2011 r. Badania były prowadzone pod kierunkiem dr hab. Arkadiusza Surazyńskiego.

W latach 2010-2013, Habilitant był zatrudniony jako badacz w projekcie pt. *Śródbłonek naczyniowy w chorobach cywilizacyjnych: od badań poznawczych do oferty innowacyjnego leku o działaniu śródbłonkowym*, realizowanym w Zakładzie Farmakodynamiki w macierzystym Uniwersytecie.

Następnie, od 2013 do 2015 r., dr Bartłomiej Kałaska pracował jako badacz w kolejnym projekcie realizowanym w tej samej jednostce, zatytułowanym: *Opracowanie nowej, bezpiecznej i kontrolowanej terapii przeciwzakrzepowej z udziałem modyfikowanych kationowo polimerów w modelach indukowanej doświadczalnie zakrzepicy tętniczej i żyłnej*.

Od 2013 r., Habilitant był również słuchaczem Interdyscyplinarnych Studiów Doktoranckich w Języku Angielskim na Wydziale Farmaceutycznym, Wydziale Lekarskim z Oddziałem Stomatologii i Nauczania w Języku Angielskim, Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Stopień doktora nauk farmaceutycznych uzyskał w 2017 r. na podstawie rozprawy pt. *Kinureniny a biomechanika i geometria kości w przewlekłej chorobie nerek u szczura*.

Promotorem pracy doktorskiej był prof. dr hab. Dariusz Pawlak.

W 2015 r. dr Bartłomiej Kałaska został zatrudniony w Zakładzie Farmakodynamiki UMB na stanowisku asystent. Od 2019 r. zajmuje stanowisko adiunkta w grupie pracowników badawczo-dydaktycznych.

Wydział

Farmaceutyczny

Katedra

Technologii

Postaci Leku

i Biofarmacji

ul. Medyczna 9

PL 30-688 Kraków

tel. +48(12) 62 05 600

fax: +48(12) 62 05 619

tpl@farmacja.cm-uj.krakow.pl

Ocena osiągnięcia naukowego, stanowiącego znaczny wkład w rozwój dyscypliny nauki farmaceutyczne

Przedłożone do zaopiniowania osiągnięcie naukowe dr n. farm. Bartłomieja Kałaski stanowi spójny tematycznie cykl pięciu interdyscyplinarnych, wieloautorskich prac oryginalnych, pt. *Opracowanie skutecznej i bezpiecznej terapii przeciwzakrzepowej z udziałem modyfikowanych polimerów*. Artykuły zostały opublikowane w latach 2015-2020 w dobrych, recenzowanych czasopismach naukowych, znajdujących się w wykazach MNiSW, obowiązujących w roku ich wydania. Jest to zgodne z zapisami art. 219 ust. 1 pkt 2 lit. b ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* (Dz. U. z 2020 r. poz. 85 ze zm.).

Łączny współczynnik oddziaływania *Impact Factor* (IF) prezentowanego cyklu wynosi 20,04 (średni IF=4,01) i odpowiada 620 pkt. wg wykazu czasopism naukowych i recenzowanych materiałów z konferencji międzynarodowych z dn. 18 grudnia 2019 r. W autoreferacie, Habilitant nie podaje informacji nt. ilości ich cytowań. Według bazy danych *Web of Science Core Collection* (stan na dzień 4.01.2021) artykuły, do których w większości nie ma otwartego dostępu, były w sumie cytowane ponad 40-krotnie, bez autocytowań 20-krotnie. Artykuły H4 i H5, opublikowane w 2018 i 2019 r., zostały już dostrzeżone przez innych badaczy. Jedyne artykuł H5, opublikowany w kwietniu 2020 r., czyli tuż przed złożeniem dokumentacji habilitacyjnej, nie był cytowany.

We wszystkich pięciu pracach (H1-H5), Habilitant jest autorem pierwszym. Wskazuje to na znaczący wkład Habilitanta w przygotowanie części doświadczalnej artykułu, analizę danych i pisanie manuskryptu. Jest to zgodne z deklaracjami Habilitanta i współautorów zamieszczonymi w artykułach (H1 i H5) na etapie ich składania do druku, jak również z oświadczeniami współautorów przedłożonymi do zaopiniowania w załączniku nr 5.

Jednak tylko w jednej publikacji (H5), dr Bartłomiej Kałaska łączy funkcję autora pierwszego i korespondującego, będąc jednym z dwóch autorów korespondujących, wymienionych w tej pracy. W pozostałych publikacjach (H1-H4), autorami korespondującymi są autorzy ostatni (tzw. *senior authors*). Zgodnie z rekomendacjami *International Committee of Medical Journal Editors*, autorem korespondującym powinien być pomysłodawca projektu, osoba która zaplanowała eksperyment, tematykę i układ manuskryptu. Mimo, że w odniesieniu do wszystkich prac składających się na opiniowany cykl Habilitant deklaruje, że uczestniczył w tworzeniu hipotezy badawczej oraz pomagał w odpowiedziach na zarzuty recenzentów, w czterech na pięć artykułów nie pełnił funkcji autora korespondującego. W aspekcie wykazania gotowości do rozpoczęcia samodzielnej pracy naukowej, jest to słaba strona opiniowanego osiągnięcia. W mojej opinii, na tym etapie postępowania awansowego, Habilitant powinien być autorem korespondującym w większości lub co najmniej w połowie ocenianych prac.

Mocną stroną osiągnięcia naukowego, dr Bartłomieja Kałaski, jest wysoki poziom merytoryczny eksperymentu, jego nowatorstwo, interdyscyplinarny oraz wysoce aplikacyjny charakter. Wszystkie prace oryginalne, stanowiące cykl tematyczny, powstały w ramach współpracy z co najmniej jednym krajowym

środkiem zewnętrznym. Należy podkreślić, że cztery z pięciu ocenianych publikacji były dodatkowo wynikiem współpracy międzynarodowej (H2-H5).

Dwie pierwsze publikacje zostały wydane odpowiednio w 2015 r. (H1) oraz w 2016 r. (H2), tj. przed uzyskaniem przez Habilitanta stopnia doktora nauk farmaceutycznych. Ich tematyka, dotyczy oceny właściwości nowych polimerów w warunkach *in vitro* i *in vivo* pod kątem możliwości odwrócenia działania przeciwzkrzepowego i antykoagulacyjnego po podaniu heparyny niefrakcjonowanej. Jest to zatem kierunek badań inny, niż temat rozprawy doktorskiej obronionej przez Habilitanta w 2017 r. Pozostałe trzy prace oryginalne (H3-H5) zostały opublikowane w latach 2018-2020, czyli już po nadaniu dr Bartłomiejowi Kałasce stopnia doktora.

W publikacji H1, dr Bartłomiej Kałaska przedstawia wyniki analizy porównawczej kilkunastu nowych modyfikowanych kationowo pochodnych polisacharydów, tj. dekstranu, pullulanu, hydroksypropylocelulozy i γ -cyklodekstryny w celu wyselekcjonowania związków, które mogłyby stanowić skuteczny i bezpieczny zamiennik dla protaminy, stosowanej jako *antidotum* dla niefrakcjonowanej heparyny. Modyfikowane polimery zostały opracowane przez naukowców z Wydziału Chemii UJ. Ocenę ich aktywności, bezpieczeństwa oraz immunogenności prowadzono w modelu zwierzęcym - indukowanej prądem zakrzepicy tętniczej i żylniej oraz przy użyciu testów *in vitro* np. testu wiązania niefrakcjonowanej heparyny z detekcją kolorymetryczną, testu aPPT lub biochemicznych testów ELISA. Analizy wykonano we współpracy z Wydziałem Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii UJ. Habilitant stwierdził, że spośród kilkunastu analizowanych związków, jedna kationowa pochodna dekstranu, oznaczona symbolem Dex40-GTMAC3, skutecznie neutralizuje przeciwzkrzepowe i antykoagulacyjne działanie niefrakcjonowanej heparyny oraz ma mniejszą immunogenność niż obecnie stosowany siarczan protaminy.

W realizacji prac doświadczalnych opisanych w publikacji H2, uczestniczyli badacze z Uniwersytetu w Hyogo w Japonii, Uniwersytetu Jagiellońskiego oraz Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN. We współpracy z tymi zespołami, dr Bartłomiej Kałaska dokonał analizy bezpieczeństwa pięciu nowych blokowych polimerów syntetycznych. Polimery były zbudowane z jednostek glikolu polietylenowego [PEG] lub poli-2-metakryloiloksyetylofosforylocholinylu [PMPC] oraz poli(chloroku 3- metakryloilaminopropylotrimetyloamoniowego) [PMAPTAC]. Fragment PEG i PMPC zapewniał zmniejszenie toksyczności, immunogenności oraz zmniejszenie klirensu nerkowego. Kationowa jednostka PMAPTAC odpowiadała za wiązanie i neutralizowanie ujemnie naładowanych heparyn. Polimer oznaczony symbolem HBC, zbudowany z jednostek PEG oraz PMAPTAC, został zakwalifikowany do badań, oceniających skuteczność względem neutralizacji działania heparyny niefrakcjonowanej, enoksaparyny i fondaparynuksu. Habilitant wykazał, że neutralizuje on działanie antykoagulacyjne heparyny niefrakcjonowanej i enoksaparyny, nie wykazując przy tym ani toksyczności ostrej, ani przewlekłej.

Z kolei, ocena właściwości nowych syntetycznych kopolimerów typu polielektrolitów jako potencjalnych antykoagulantów, których działanie może być neutralizowane przez kationowy polimer blokowy HBC, była przedmiotem publikacji H3. Jeden polimer trójblokowy oraz dwa polimery

dwublokowe zostały zsyntetyzowane we współpracy z partnerem japońskim. Dr Bartłomiej Kałaska wykazał, że spośród nich najlepsze właściwości miał polimer dwublokowy (PEG47-PAMPS108), tj. działanie antykoagulacyjne o innym mechanizmie niż ten typowy dla niefrakcjonowanej heparyny oraz brak toksyczności stwierdzony w modelu szczurzym. Efekt antykoagulacyjny tego polimeru można było zneutralizować, stosując jako *antidotum* kationowy polimer HBC.

W pracy H4, dr Bartłomiej Kałaska analizował potencjalne właściwości lecznicze polimeru HBC pod kątem terapii chorób, związanych z nadprodukcją siarczanu heparanu, np. powikłań infekcji bakteryjnych i wirusowych. Habilitant potwierdził możliwość odwrócenia działania siarczanu heparanu (*i.v.*, 6 mg kg⁻¹) przez dożylne podanie polimeru HBC w dawce 4,5 mg kg⁻¹. Co istotne, polimer nie miał negatywnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy, parametry biochemiczne, ani morfologię krwi szczurów.

Ocena przydatności i bezpieczeństwa HBC do neutralizacji czterech heparyn drobnocząsteczkowych podawanych dożylnie, tj. enoksaparyny, dalteparyny, nadroparyny i tinzaparyny została opisana w publikacji H5. Polimer HBC tworzył kompleksy o średnicy poniżej 5 μm ze wszystkimi analizowanymi związkami, neutralizując w pełni ich działanie. Dożylne podanie polimeru HBC szczurom w dawce 20 mg kg⁻¹, nie powodowało wystąpienia zmian patologicznych w narządach ani nie miało negatywnego wpływu na wartość parametrów biochemicznych krwi.

Po zapoznaniu się artykułami, zawartymi w opiniowanym cyklu tematycznym stwierdzam, że wyniki badań przedklinicznych, dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa nowych modyfikowanych polimerów opracowanych z myślą o optymalizacji terapii przeciwzakrzepowej, wnoszą znaczny wkład w rozwój dyscypliny nauki farmaceutycznej. W przyszłości, mogą one w wymierny sposób przyczynić się do zmniejszenia ryzyka powikłań, towarzyszących tej terapii.

Ocena istotnej aktywności naukowej realizowanej w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej

W całościowym dorobku naukowym Habilitanta, oprócz zagadnień związanych z osiągnięciem naukowym, można wyróżnić pięć zasadniczych kierunków badań. Przed doktoratem były to: badania nad rozwojem nowego leku przeciwzakrzepowego o działaniu śródbłonkowym (2009-2014), ocena profilu metabolomicznego surowicy szczura po chronicznej ekspozycji na kwas chinolinowy (2013-2015) oraz próba wyjaśnienia mechanizmów odpowiedzialnych za zaburzenia gospodarki mineralnej i metabolizmu kostnego w przewlekłej chorobie nerek (2013-2017).

Po doktoracie, zainteresowania naukowe Habilitanta dotyczyły: poszukiwania nowego leku poprawiającego stan tkanki kostnej w przewlekłej chorobie nerek (2017-2020) i opracowania metody analitycznej pomiaru oksydowanych lipidów do obrazowania statusu oksydacyjnego w cukrzycy (2018-2019). W realizację tych badań były zaangażowane jednostki naukowe w kraju i zagranicą.

Według analizy bibliometrycznej, opracowanej przez Bibliotekę Główną Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, na całościowy dorobek Habilitanta składa się współautorstwo w 19 pracach (15 prac oryginalnych, 2 prace poglądowe z IF, 2 prace poglądowe bez IF) o sumarycznym IF=57,722 i 1770 pkt. MNiSW. Średni IF prac oryginalnych wynosi 3,477, natomiast średni IF prac poglądowych wynosi 2,786. W odniesieniu do prac, opublikowanych w czasopismach z listy JCR przed doktoratem, dr Bartłomiej Kałaska był współautorem 9 prac oryginalnych, 1 poglądowej oraz przetłumaczył 4 rozdziały w monografii. Po doktoracie (2017 r.), dorobek Habilitanta powiększył się o 6 prac oryginalnych i 1 pracę poglądową. Całkowita liczba cytowań wg bazy *Web of Science Core Collection* wynosi 155 (109 bez autocytowań), co przekłada się na współczynnik Hirscha równy 7.

Bardzo ważnym osiągnięciem w dorobku Habilitanta, po doktoracie, jest współautorstwo (drugi autor) w jednym udzielonym patencie międzynarodowym, tematycznie związanym z osiągnięciem naukowym.

Habilitant potrafi skutecznie pozyskiwać finansowanie ze źródeł zewnętrznych dla swoich projektów badawczych, a podczas ich realizacji owocnie współpracować z jednostkami naukowymi w kraju i zagranicą.

Dr Bartłomiej Kałaska był kierownikiem zakończonego grantu Preludium, pt. *Produkty degradacji tryptofanu szlakiem kinureninowym, a biomechanika i metabolizm kości w przewlekłej chorobie nerek*, który był finansowany przez Narodowe Centrum Nauki w latach 2016-2019. Przed doktoratem, Habilitant był wykonawcą w jednym projekcie Opus (2012-2015) realizowanym w macierzystej jednostce i kierowanym przez dr hab. Andrzeja Mogielnickiego. Obecnie jest wykonawcą w dwóch projektach Opus, z których jeden jest realizowany w ramach konsorcjum utworzonego przez Uniwersytet Medyczny w Białymstoku z Uniwersytetem Jagiellońskim (Opus 11: 2017-2021); a drugi, kierowany przez prof. dr hab. Dariusza Pawlaka, jest w trakcie realizacji w Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku (Opus 16: 2019-2022). Po doktoracie (2017-2018), Habilitant był również wykonawcą w projekcie Tango 2, finansowanym przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju. W ramach tego projektu, uczestniczył w prestiżowych targach o zasięgu międzynarodowym, m.in. *Bioconvention* w Stanach Zjednoczonych, *Bio-Europe* w Niemczech oraz krajowym *Bioinnovation International Summit* (Gdańsk, 2017).

W okresie przed doktoratem (2013-2017), Habilitant wykazał się dużą aktywnością w pozyskiwaniu środków finansowych na badania naukowe w ramach dotacji projakościowej Krajowego Naukowego Ośrodka Wiodącego (KNOW). Pod opieką naukową promotora pracy doktorskiej, prof. dr hab. Dariusza Pawlaka, był autorem dwóch projektów dydaktyczno-badawczych oraz wykonawcą w dwóch takich projektach. Habilitant był ponadto wykonawcą w sześciu (czterech po doktoracie) projektach finansowanych z dotacji statutowej lub subwencji.

W sumie od 2010 r., dr Bartłomiej Kałaska uczestniczył jako wykonawca lub kierownik w realizacji 18 projektów badawczych. Dodatkowo w latach 2012-2015, pomagał w realizacji projektów: Ventures (FNP), Team (FNP), Atomina (POIG), Sonata 5 (NCN).

Habilitant odbył jeden trzymiesięczny zagraniczny staż podoktorski (2018 r.) w zespole prof. Coral Barbas w Centre for Metabolomics and Bioanalysis (CEMBIO) w Uniwersytecie San Pablo w Hiszpanii. Wyniki tej współpracy są przedmiotem jednego wieloautorskiego artykułu oryginalnego (*J. Chromatogr. B*, 2019, Wyd. Elsevier).

Za swoje osiągnięcia naukowe przed doktoratem, dr Bartłomiej Kałaska otrzymał kilka nagród krajowych i międzynarodowych, m.in. *Young Investigator Award Thrombosis* (Londyn 2015), *Merit Award* (Montreal, 2016). Po doktoracie, dokonania naukowe Habilitanta zostały uhonorowane stypendium Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego dla wybitnych młodych naukowców (2018 r.). Od roku 2015, dr Bartłomiej Kałaska był corocznie laureatem nagrody naukowej Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Ocena osiągnięć dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę

Dr Bartłomiej Kałaska jest cenionym przez studentów dydaktykiem. W ramach kształcenia przeddyplomowego, od 2013 r. prowadzi zajęcia z przedmiotu *Farmakologia i farmakodynamika*. Za swoją pracę dydaktyczną w 2019 r. otrzymał Nagrodę Dydaktyczną I stopnia Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Od 2019 r., Habilitant pełni rolę opiekuna studenckiego Koła Naukowego przy Zakładzie Farmakodynamiki UMB. Do tej pory był opiekunem jednej pracy magisterskiej, promotorem czterech prac magisterskich oraz recenzentem dwóch prac magisterskich. Uczestniczył w prowadzeniu szkoleń specjalizacyjnych z farmacji aptecznej.

Wyniki swoich prac doświadczalnych, dr Bartłomiej Kałaska rozpowszechniał w formie 27 współautorskich streszczeń zaprezentowanych na zjazdach międzynarodowych oraz 18 współautorskich streszczeń przedstawionych na zjazdach krajowych. W tym, Habilitant wygłosił po dwa komunikaty ustne na konferencjach krajowych i międzynarodowych. Kilukrotnie aktywnie brał udział w akcjach promujących UMB w mediach regionalnych. Przed doktoratem, Habilitant był aktywnie zaangażowany w organizację trzech konferencji (w tym dwa międzynarodowe kongresy dla młodych naukowców). Po doktoracie, był organizatorem sympozjum naukowego, podsumowującego projekt Opus 11.

Dr Bartłomiej Kałaska jest członkiem trzech towarzystw naukowych, tj. Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (od 2015), Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (od 2015) oraz Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy (2020).


W zakresie działalności eksperckiej po doktoracie, dr Bartłomiej Kałaska był autorem pojedynczych recenzji dla *ASC Biomaterials Science & Engineering*, *Analytica Chimica Acta*, *Bio-Algorithms and Med-Systems* oraz pięciu recenzji dla *Acta Poloniae Pharmaceutica*.

Podsumowanie

Po dokładnym zapoznaniu się dokumentacją habilitacyjną przedłożoną do zaopiniowania przez dr n. farm. Bartłomieja Kałaskę uważam, że osiągnięcie naukowe pt. *Opracowanie skutecznej i bezpiecznej terapii przeciwzakrzepowej z udziałem modyfikowanych polimerów* wnosi znaczny wkład w rozwój dyscypliny nauki farmaceutyczne. Habilitant wykazał się istotną aktywnością naukową w realizacji różnych tematów badawczych z zakresu farmakodynamiki. Potrafi owocnie współpracować z krajowymi i zagranicznymi jednostkami naukowymi, jak również pozyskiwać fundusze niezbędne do realizacji projektów naukowych. Habilitant odbył jeden krótkoterminowy, zagraniczny staż podoktorski.

Na tej podstawie stwierdzam, że Pan dr Bartłomiej Kałaska spełnia wymogi stawiane kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego, określone w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dn. 20 lipca 2018 *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* (Dz. U. z 2020 r. poz. 85 z późn. zm.).

Do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku składam wniosek o nadanie Panu dr n. farm. Bartłomiejowi Kałasce stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w *dyscyplinie nauki farmaceutyczne*.

Katedra Technologii Postaci Leku
i Biofarmacji UJCM

dr hab. Anna Krupa
Adiunkt

Kraków, 7 styczeń 2021