

80-308 Gdańsk, ul. Wita Stwosza 63, tel. (+48 58) 523 5315, fax (+48 58) 523 5012, e-mail: joanna.makowska@ug.edu.pl

dr hab. Joanna Makowska, prof. UG

Gdańsk 06. 05. 2024

Katedra Chemii Ogólnej i Nieorganicznej

Pracownia Biologicznej Chemii Nieorganicznej

Wydział Chemii UG

ul. Wita Stwosza 63

80-308 Gdańsk

Ocena dorobku naukowego dr. Kamila K. Kamińskiego oraz jego osiągnięcia naukowego stanowiącego podstawę przewodu habilitacyjnego, przedstawionego pod tytułem:

„Badanie oddziaływań polikationów z biomakromolekułami oraz strukturami biologicznymi i ich znaczenie.”

Podstawę do opracowania recenzji stanowiło pismo Przewodniczącego Rady Dyscypliny Nauki chemiczne Uniwersytetu Jagiellońskiego z dnia 12.03.2024

I. Informacje ogólne

W 2009 roku Pan dr Kamil Kamiński ukończył studia magisterskie na kierunku chemia, na Wydziale Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego. Następnie stopień doktora nauk chemicznych w zakresie chemii został mu nadany uchwałą Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego w 2012 roku. Rozprawa doktorska została wyróżniona przez Radę Wydziału Chemii UJ. W tymże samym roku dr Kamil Kamiński zostaje zatrudniony na etacie najpierw asystenta (10/2012), a następnie, w październiku 2015 roku, adiunkta naukowo-dydaktycznego w Zakładzie Chemii Fizycznej i Elektrochemii na Wydziale Chemii UJ, na którym to pracuje do dnia dzisiejszego. Podsumowując należy stwierdzić, że dotychczasowa kariera akademicka Habilitanta przebiegała w sposób niezakłócony, ale tradycyjny – w macierzystym uniwersytecie. W międzyczasie Habilitant przebywa na dwóch zagranicznych stażach podoktorskich: tygodniowym w Szwecji, w Karolinska Institutet na Wydziale Medycznym pod opieką Prof. Francesco Cosentino (1-5.12.2014) i miesięcznym w Niemczech, w ramach programu Społeczeństwo - Technologie – Środowisko (SET) realizowanego na Uniwersytecie w Poczdamie pod opieką Prof. dr. André Laschewskyego oraz jednym trzymiesięcznym stażu krajowym w ramach programu Interdyscyplinarne Studia Doktoranckie

80-308 Gdańsk, ul. Wita Stwosza 63, tel. (+48 58) 523 5315, fax (+48 58) 523 5012, e-mail: joanna.makowska@ug.edu.pl

„Nauki molekularne dla medycyny” (MOL-MED) w Zakładzie Biochemii Lekarskiej CMUJ (Kraków) pod opieką Prof. dr hab. Marii Wróbel (02.10.2013-02.01.2014).

W dniu 03.11.2023 dr Kamil Kamiński złożył wniosek do Centralnej Komisji ds. Stopni i Tytułów o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych, w dyscyplinie nauki chemiczne. Podstawą postępowania jest osiągnięcie naukowe pt.: „Badanie oddziaływań polikationów z biomakromolekułami oraz strukturami biologicznymi i ich znaczenie”, na który składa się cykl 10 publikacji. Niniejsza recenzja opiera się na materiałach załączonych przez Habilitanta do wniosku oraz informacji dostępnych w internetowych bazach danych. Dla prac wieloautorskich załączono oświadczenia współautorów wskazujące na ich merytoryczny wkład w powstanie każdej pracy (załącznik 7 pt.: OświadczeniaAutorow).

II. Działalność naukowa

Zainteresowania naukowe dr. Kamila Kamińskiego od początku trwania kariery naukowej dotyczą materiałów polimerowych oraz ich zastosowania w praktyce, najpierw naturalnych materiałów chitozanowych do dezaktywacji heparyny, a następnie polimerów naturalnych i również syntetycznych do inhibicji oraz oznaczania ujemnie naładowanych biomolekuł. Podstawą osiągnięcia habilitacyjnego są natomiast polikationy i ich oddziaływania z biomakromolekułami. Tematyka badawcza Habilitanta jest niewątpliwie interdyscyplinarna, na pograniczu chemii/medycyny i fizyki, bardzo aktualna o wysokim aplikacyjnym charakterze. Narzędzia i struktury chemiczne, na których bazuje współczesna farmacja stają się powoli niewystarczające wraz z pojawiającą się u drobnoustrojów wysoką lekoopornością. Dlatego przedmiot prezentowanego dorobku Habilitanta czyli wyszukanie i zastosowanie wybranych makromolekuł o ładunku dodatnim jako niestandardowych leków wpisuje się w aktualne trendy badawcze świata nauki.

Przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora (2009-2012) dr K. Kamiński był współautorem 5 publikacji naukowych (IF~28), w trzech z nich był pierwszym autorem, co wskazuje na duży wkład Habilitanta w powstawanie w/w prac. Prace dotyczyły polisacharydów oraz syntetycznych polimerów, które po kationowej modyfikacji wykazywały działanie antyheparynowe. Z kolei po uzyskaniu stopnia naukowego doktora, z udziałem Habilitanta ukazało się 45 publikacji z listy JCR, w tym trzy prace przeglądowe, o łącznym współczynniku oddziaływania IF~195.438, w renomowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym m.in. *ACS Omega*, *Bioorganic and Medicinal Chemistry* czy *Microbiology Spectrum*. Wyniki badań naukowych prowadzonych przez dr. Kamila Kamińskiego znajdują oddźwięk w literaturze,

80-308 Gdańsk, ul. Wita Stwosza 63, tel. (+48 58) 523 5315, fax (+48 58) 523 5012, e-mail: joanna.makowska@ug.edu.pl

czego wymiernym dowodem jest liczba cytowań podana wg bazy Web of Science: 591 cytowań bez autocytowań oraz wartość indeksu Hirscha $h=16$ (dane wg bazy Web of Science z dnia 19/10/23). Warty podkreślenia jest fakt, że Habilitant jest współautorem czterech patentów (trzech krajowych: dwóch z rozszerzeniem na Europę z roku 2016 i 2017 i jednego na USA z roku 2018), a także jednego patentu europejskiego z 2018 roku. Dr. Kamińskiemu powierzono w przeszłości również funkcję edytora specjalnego wydania czasopisma *Nanomaterials* (ISSN 2079-4991) zatytułowanego "*Nano and Submicro Surface Modifications That Modulate Bacterial Growth*". W okresie po doktoracie Habilitant był współautorem sumarycznie około 14 prezentacji posterowych. Habilitant nie wykazał żadnego w swoim dorobku wykładu na zaproszenie lub plenarnego.

Zarówno całkowity dorobek naukowy jak i dane bibliometryczne dr. Kamińskiego oceniam bardzo pozytywnie. Uwaga moja jest tylko taka, że w przyszłości Habilitant powinien zastanowić się nad czynnym udziałem w rozpowszechnianiu wyników swoich badań na konferencjach tematycznych krajowych i międzynarodowych, prezentować wyniki w formie posteru, a najlepiej wykładów plenarnych.

Dr Kamil Kamiński, jak zostało wspomniane powyżej, odbył trzy krótkoterminowe staże naukowe (dwa zagraniczne oraz jeden krajowy). Staż krajowy w grupie Prof. dr hab. Marii Wróbel zaowocował powstaniem publikacji -nazywanej w załączonych dokumentach- H2. Habilitant wykazał ponadto inne ośrodki (głównie krajowe), z którymi współpracował w trakcie swojej kariery naukowej, t.j: Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk, Zakład Farmakologii Pracownia Neurofarmakologii i Epigenetyki, współpraca zaowocowała publikacją H1; Collegium Medicum UJ Katedra Biochemii Lekarskiej - wieloletnia współpraca, podczas której powstały publikacje H2, H4, P11, P13, P18; Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Zakład Farmakodynamiki – wspólne badania opisane w publikacjach P1, P5, P10, H9. Europejska Agencja Kosmiczna oraz aktualnie Centrum Technologii Kosmicznych AGH - współpraca nad syntezą i badaniem aplikacji nowych materiałów otrzymanych na bazie biosyntezy polisacharydów w aplikacjach pozaziemskich. Na podstawie tych badań powstała praca P12; Collegium Medicum UJ Zakład Kontroli Zakazań i Mykologii Katedra Mikrobiologii - współpraca, która zaowocowała pracami H9, H8 i H7. W ramach tej współpracy realizowany jest również grant OPUS NCN(UMO-2021/41/B/NZ7/00274) „Nowe polikationy o działaniu antymykotycznym – synteza, charakterystyka chemiczna, toksyczność i spektrum przeciwgrzybicze”; Uniwersytet Marii Skłodowskiej Curie w Lublinie, Wydział Biologii i Biotechnologii - współpraca, która zaowocowała pracą H7.

Habilitant podaje również informacje na temat współpracy na polu syntezy innowacyjnych polielektrolitów metodami kontrolowanej polimeryzacji rodnikowej z Prof. Shin-Ichy Yusa, z Japonii (Uniwersytet w Hyogo

80-308 Gdańsk, ul. Wita Stwosza 63, tel. (+48 58) 523 5315, fax (+48 58) 523 5012, e-mail: joanna.makowska@ug.edu.pl

Department of Materials Science and Chemistry). W ramach tej współpracy powstały prace P7 i P8 oraz realizowany jest również grant OPUS NCN(UMO-2021/41/B/NZ7/00274) „Nowe polikationy o działaniu antymykotycznym – synteza, charakterystyka chemiczna, toksyczność i spektrum przeciwgrzybicze”. Niewątpliwie, wyżej wymienione informacje świadczą o zdolności współpracy dr. Kamińskiego z innymi zespołami badawczymi, tak istotnej w interdyscyplinarnej pracy naukowej.

Wartym podkreślenia jest fakt, że po uzyskaniu stopnia naukowego doktora Habilitant samodzielnie kierował czterema projektami badawczymi: w ramach programu „Sonata NCN” (2014-2017), dwa razy w ramach programu: dotacja celowa dla młodych naukowców ze środków MNiSW (2017-2020, 2018-2020) oraz w „Opus NCN” (2022-obecnie). Był też wykonawcą w czterech innych zewnętrznych grantach: Preludium NCN, Sonata NCN, StartegMed NCBiR oraz Opus NCN.

Dalszym wyrazem rozpoznawalności i uznania Habilitanta jako naukowca są zaproszenia do wykonywania recenzji dla renomowanych międzynarodowych czasopism naukowych np. *Nanomaterials*, *Materials*, *Coatings*. Habilitant w swoim dorobku ma zrecenzowanie ponad 70 manuskryptów artykułów naukowych. Działalność badawcza Habilitanta była kilkakrotnie wyróżniana nagrodami: indywidualne wyróżnienie za pracę doktorską w 2012, stypendium Start (FNP) oraz trzy zespołowe nagrody Rektora III. stopnia, za osiągnięcia w pracy naukowej (2015, 2017 i 2020).

III. Działalność dydaktyczna, organizacyjna oraz popularyzujących naukę

Przedstawiona dokumentacja jednoznacznie dowodzi, że dr Kamil Kamiński jest doświadczonym dydaktykiem. Prowadził lub koordynował zajęcia dydaktyczne z wielu przedmiotów, w tym wykłady: *Mikrobiologiczne ogniwa paliwowe oraz inne układy bioelektryczne i bioelektroniczne w aplikacjach przemysłowych i analitycznych*, *Zastosowanie metod elektrochemicznych w badaniach biologicznych i medycznych* (wykład fakultatywny opracowany we współpracy z dr. hab. Leszkiem Zaraską, prof. UJ), ćwiczenia laboratoryjne - *Chemia fizyczna*, *Eksperymentalne metody fizykochemiczne w nanotechnologii* (4 autorskie ćwiczenia), *Funkcjonalne materiały polimerowe i hybrydowe dla potrzeb biomedycznych* (2 autorskie ćwiczenia), *Kontrolowane dostarczanie leków oraz Polimery naturalne i syntetyczne* (po jednym ćwiczeniu autorskim). Habilitant w swojej karierze był opiekunem 9 prac licencjackich oraz 6 prac magisterskich. Od 2019 roku jest promotorem pomocniczym w postępowaniu o nadanie stopnia doktora mgr Joanny Grudzień. W latach 2015-2020 Habilitant był reprezentantem nauczycieli akademickich bez tytułu naukowego i stopnia dr hab. do Rady Wydziału Chemii UJ oraz w 2017 pełnił rolę zastępcy koordynatora

80-308 Gdańsk, ul. Wita Stwosza 63, tel. (+48 58) 523 5315, fax (+48 58) 523 5012, e-mail: joanna.makowska@ug.edu.pl

przeprowadzki Zakładu Chemii Fizycznej i Elektrochemii podczas przenosin Wydziału Chemii UJ z siedziby na ul. Ingardena do nowej na ul. Gronostajowej. Dr Kamil Kamiński jest również współautorem jednej publikacji spoza zakresu chemii i zawodowej działalności naukowej opublikowanej w 2021 roku w czasopiśmie *Classical and Quantum Gravity*

IV. Ocena rozprawy habilitacyjnej

Przedstawione do oceny materiały związane z postępowaniem habilitacyjnym dr. Kamila Kamińskiego zawierają dokonania Habilitanta w latach 2015-2023. Osiągnięcie naukowe Habilitanta obejmuje 10 publikacji opublikowanych w renomowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Zgodnie z deklaracjami Kandydata oraz oświadczeniami pozostałych współautorów należy uznać, iż w powstawaniu każdej z prac, udział dr. Kamińskiego był dominujący (w ośmiu pracach Habilitant deklaruje swój udział na ponad 50%), bądź znaczący (dwie prace – ok. 40%). Na 10 prac stanowiących osiągnięcie naukowe dr. Kamińskiego (H1-H10) w dziewięciu pracach jest On autorem korespondencyjnym, natomiast w pięciu jest pierwszym autorem. Wskazuje to na bardzo dobre rozeznanie w tematyce badawczej oraz dużą dojrzałość naukową Kandydata.

Lekooporność, czyli oporność bakterii na działanie antybiotyków, stanowi obecnie ogromny problem zdrowotny na całym świecie. W miarę jak bakterie stają się odporne na coraz więcej rodzajów antybiotyków, leczenie infekcji staje się coraz trudniejsze, a niekiedy nawet niemożliwe. Jest to kwestia priorytetowa dla wielu instytucji zdrowia publicznego i organizacji medycznych oraz stanowi na pewno niezwykle ambitne zadanie badawcze dla świata nauki. Przywołując przykłady nowych kierunków w poszukiwaniu niestandardowych leków w świetle Reguły Pięciu Lipińskiego (*Asher Mullard "Re-assessing the rule of 5, two decades on" Nature Reviews Drug Discovery vol 17, strony 777 (2018)*) znajdujemy grupę związków zaklasyfikowanych do tzw. leków polimerowych. Stanowią one przedmiot niniejszej rozprawy habilitacyjnej, a ściślej ujmując dotyczą zastosowania jako leków wybranych makromolekuł polimerowych o ładunku dodatnim.

Jak wynika z przedstawionych oświadczeń współautorów, we wszystkich pracach składających się na cykl habilitacyjny, Habilitant brał udział w planowaniu pracy badawczej oraz odpowiadał za syntezy związków, a także wykonywał charakterystykę fizykochemiczną otrzymanych przez siebie materiałów.

W pracy **H1** opisana jest synteza dwóch kationowych pochodnych gamma-cyklodekstryny poprzez funkcjonalizację chlorku glicydylotrimetyloamoniowego (GTMAC) i etylenodiaminy (EDA). Obydwie te

80-308 Gdańsk, ul. Wita Stwosza 63, tel. (+48 58) 523 5315, fax (+48 58) 523 5012, e-mail: joanna.makowska@ug.edu.pl

pochodne (GCDGTMAC i GCD-EDA) silnie oddziałują z niefrakcjonowanymi biopolimerami anionowymi heparyną (UFH) oraz mucyną (właściwości mukoadhezyjne). W tej pracy udowodniono powstawanie kompleksów inkluzyjnych z daidzeiną (antyoksydant naturalny występujący w soi). Wykorzystując te nowe kompleksy badacze mieli nadzieję zwiększyć przyswajalność daidzeiny przez fibroblasty i komórki neuronalne, precyzyjną modulację poziomu i dystrybucji glikozoaminoglikanów tzw. GAGów w komórkach oraz minimalizację ewentualnych skutków ubocznych i toksyczności.

W pracy **H2** został podjęty ważny temat ograniczeń polikationów w medycynie, gdzie interakcja pomiędzy przeciwnie naładowanymi membranami i polikationami powoduje agregację komórek oraz bardzo często degenerację błony powodując wzrost jej przepuszczalności. Dodatkowo naładowane makrocząsteczki zwykle wykazują wysoką toksyczność we wszystkich typach komórek *in vitro*. Jednak, na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że np. zmodyfikowany dekstran Dex40-GTMAC nie wpływa na adhezję komórek fibroblastów i cykl komórkowy, wręcz wywiera pozytywny wpływ na proliferację komórek nienabłonkowych *in vitro*. Zjawisko to zaobserwowano w przypadku fibroblastów ludzkich i mysich oraz kilku innych linii komórek nienabłonkowych. Przedstawione badania pozwoliły na zbadanie wpływu struktury polimeru i metod jego kationowej modyfikacji na to nowo obserwowane zjawisko.

Podobnie jak w **H1**, w pracy **H5** opisano wyniki badań dla kolejnej kationowej pochodnej gamma-cyklodekstryny. Tutaj syntetyzowano kationową pochodną γ -cyklodekstryny (GCD) modyfikowaną propylenodiaminą (PDA). Wykazano, że pochodna (GCD-PDA) jest mukoadhezyjna i odporna na trawienie α -amylazą, co rokuje dobrze jako wykorzystanie systemu do podawania doustnego. Otrzymano kompleks inkluzyjny GCD-PDA z berberyną (BBR), alkaloidem wykazującym szereg korzystnych efektów fizjologicznych. Udowodniono, że skompleksowana BBR penetruje błona lipidową łatwiej niż w stanie wolnym. Dostarczono zarówno nieskompleksowaną BBR, jak i tą skompleksowaną z GCD-PDA do zdrowych (NMuMG) i nowotworowych (4T1) komórek mysiego gruczołu sutkowego. W zdrowych komórkach zarówno wolna, jak i skompleksowana BBR była jednorodnie zdyspergowana w cytoplazmie i była nietoksyczna do 131 μ M. W komórkach nowotworowych nieskompleksowana BBR była również jednorodnie rozproszona, ale okazała się być toksyczna dla około 25% komórek przy bardzo niskim stężeniu, podczas gdy kompleks GCD-PDA/BBR był korzystnie zlokalizowany w lizosomach, a jego toksyczność przy tym stężeniu była dwukrotnie większa w porównaniu z wolną berberyną.

Uzyskane dane i obserwacje z pracy **H4** można wykorzystać do opracowania nowych lub udoskonalenia istniejących już preparatów insuliny o przedłużonym działaniu. Motywacją do pracy był fakt wysoce immunogennego działania protaminy zwykle występującej w długo działających produktach insulinowych.

Zjawiska zachodzące pomiędzy insuliną a czterema różnymi dodatnio naładowanymi polimerami (protamina, kationowy dekstran, chitozan i pochodne polialliloaminy) zbadano metodą dynamicznego rozpraszania światła i fluorescencji (pomiarzy przy użyciu polimerów znakowanych fluoresceiną). Procesy te porównano z reakcją polikationów z heparyną, która odpowiada za neutralizację działania przeciwwązkowego w krwiobiegu. Jednak charakter interakcji polikationów z heparyną jest elektrostatyczny, natomiast interakcja z insuliną jest bardziej skomplikowana. Wskazano w pracy **H4**, że obecność atomów cynku ma kluczowe znaczenie dla tworzenia i stabilności zawiesin insuliny w badanych układach.

W publikacji **H3** zaproponowany został nowatorski pomysł rozwoju bioanod. *Lactobacillus rhamnosus* GG to przyjazna środowisku i człowiekowi bakteria występująca m.in. w probiotykach, która nie jest w stanie tworzyć biofilmu na powierzchniach metali, co ogranicza możliwość wykorzystanie jej w systemach bioelektrochemicznych (BES). Zaproponowano prostą i tanią modyfikację powierzchni metalu przy zastosowaniu kationowej pochodnej dekstranu (DEX-G) poprzez zastosowanie procedury samoorganizacji napędzania elektrostatycznego, w wyniku której powstaje polimerowa monowarstwa. Modyfikację elektrod metalowych potwierdzono za pomocą spektroskopii w podczerwieni (IR) i siły atomowej mikroskopii (AFM). Pokazano, że kolonizacja powierzchni złota zależy od topografii monowarstwy polimerowej; jednak w przeciwieństwie do większości badań, lepiej jest, gdy zwiększa się chropowatość powierzchni. Ponadto, zmieniając skład chemiczny powierzchni, tj. pokrycie złotą monowarstwą pochodnych kationowego dekstranu zaobserwowano adhezję i namnażanie się bakterii. Należy podkreślić, że w pracy **H3** po raz pierwszy w literaturze pojawia się zastosowanie szczepów bakterii kwasu mlekowego *L. rhamnosus* GG do budowy bioanod (Cu/Au/DEX-G). Ten rodzaj bakterii nigdy wcześniej nie był pomyślnie hodowany na podłożach metalowych. Kontynuacja powyższych badań ma swoje odzwierciedlenie także w pracy oznaczonej jako **H6** w cyklu. Tam w celu zwiększenia biokompatybilności, zmodyfikowano złote podłoża monowarstwami polimerowymi, tj. kationowymi pochodnymi dekstranu o różnych masach molowych. Przetestowane zostały trzy mlekowe szczepy bakterii kwasowych (LAB) (tj. *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus acidophilus* i *Lactobacillus plantarum* 299v). Wykazano, że chropowatość powierzchni wpływa na kolonizację powierzchni bakterii, przy czym największy wpływ na wzrost zaobserwowano dla szczepu *Lactobacillus rhamnosus* GG. Pokrycie powierzchni złota molekularnym filmem polimerowym metodą warstwa po warstwie (LbL) wskazało na dodatkowe zmiany we wzroście bakterii, niezależnie od użytego szczepu. Potwierdzono, że adhezja bakterii do powierzchni metalicznej zależy od składu chemicznego i topografii metalu powierzchni, a także konkretnego szczepu bakterii.

80-308 Gdańsk, ul. Wita Stwosza 63, tel. (+48 58) 523 5315, fax (+48 58) 523 5012, e-mail: joanna.makowska@ug.edu.pl

Według Recenzenta należy podkreślić znaczenie w/w wyników. Interakcja między powierzchniami metalowymi a mikroorganizmami może być krytycznym problemem w wielu zastosowaniach, np. w układach bioelektrochemicznych. Dlatego tak ważne jest określenie warunków pod którymi kolonizacja bakterii na pożądanej powierzchni jest optymalna.

W pracach **H7**, **H8** i **H9** tematyka badań Habilitanta została skierowana w stronę chorób grzybiczych, które stanowią istotny problem medyczny i społeczno-ekonomiczny. Możliwości zwalczania grzybów są obecnie bardzo ograniczone, a poszukiwanie skutecznych i niedrogich metod ich eliminacji, to bardzo aktualna potrzeba w medycynie. Choroby grzybicze szczególnie dotyczą kraje o niskich dochodach, stąd nacisk na prostotę syntezy takich leków, aby można je było wytwarzać bez pomocy z zewnątrz.

W pracy **H7** wykorzystano kationowe pochodne naturalnych polimerów β -glukanu otrzymywane w wyniku reakcji polisacharydu wyizolowanego z *Saccharomyces boulardii* (SB) i *Cetraria Islandica* (CI) z chlorkiem GTMAC. Zastosowano dwie strategie syntezy w celu optymalizacji wydajności produktu. Uzyskane trzy struktury wykazywały selektywne działanie przeciwgrzybicze (wobec m.in. *Scopulariopsis brevicaulis*, *Aspergillus brasiliensis*, i *Fusarium solani*), a ich toksyczność ustalona na podstawie linii komórkowej fibroblastów 3T3-L1 była znikoma w szerokim zakresie stężeń. Dla jednego z polimerów (pochodna SB), stosując model *in vivo* (zakażenie *Aspergillus brasiliensis* w modelu owada *Galleria mellonella*) potwierdzono (w badaniu wstępnym) obiecujące wyniki. W pracy **H8** przedstawiono syntezę również kationowych pochodnych β -glukanu które wykazują selektywne działanie przeciwgrzybicze i jednocześnie niską toksyczność wobec komórek zwierzęcych i ludzkich. Wyizolowano dwa β -glukany z owsa i jęczmienia i zmodyfikowano GTMA otrzymując chlorki i zbadano pod kątem właściwości biobójczych na komórkach ssaków oraz patogennych grzybów i bakterii. Stwierdzono, że związki te są nietoksyczne dla fibroblastów i bakterii komórek, ale wykazują selektywną toksyczność wobec niektórych gatunków grzybów strzępkowych (*Scopulariopsis brevicaulis*) i drożdży (*Cryptococcus neoformans*). Najważniejszym aspektem tej pracy według Recenzenta jest próba wyjaśnienia mechanizmów działania tych związków poprzez badanie ich interakcji z błonami biologicznymi. Osiągnięto to poprzez zbadanie interakcji z modelem biologicznym membrany reprezentatywnym dla danych rodzin mikroorganizmów wykorzystujących monowarstwę Langmuira. Uzyskane dane częściowo pokazały korelacje pomiędzy wynikami układów modelowych i eksperymentów biologicznych i pozwoliły na wykazanie, że aktywność kationowych β -glukanów jest związana z ich oddziaływaniem z błonami biologicznymi grzybów, a częściowo z brakiem takiego oddziaływania w kierunku komórek innych organizmów.

80-308 Gdańsk, ul. Wita Stwosza 63, tel. (+48 58) 523 5315, fax (+48 58) 523 5012, e-mail: joanna.makowska@ug.edu.pl

W pracy **H9** opisano badania nad właściwościami przeciwwgrzybiczymi polikationów chlorku metakryloamido-propylo-trimetyloamonu (MAPTAC) i ich toksyczność *in vitro*. Ich właściwości antybakteryjne są dobrze znane, ale w tej pracy obserwacje dotyczące przeciwwgrzybiczych właściwości makrocząsteczek. Wyniki, które nie były wcześniej zgłaszane, umożliwiają korelację właściwości przeciwwgrzybiczych bezpośrednio ze strukturą makrocząsteczki, w szczególności z masą cząsteczkową. Otrzymane przez autorów polimery wykazały działanie przeciwwgrzybicze przeciwko niektórym grzybom nitkowatym. Najsilniejszy efekt zaobserwowano dla polimerów o masie około 0,5 mDa, co zostało potwierdzone: przeciwko wielolekoopornemu gatunkowi *Scopulariopsis brevicaulis*, *Fusarium oxysporum* i *Fusarium solani*, a także dermatofitom *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton interdigitale* i *Trichophyton tonsurarie*. Co ważne, w publikacji tej opisano działanie otrzymanych makrocząsteczek na surowicę i składniki krwi oraz przedstawiono wstępną ocenę toksyczności na linii komórkowe komórek tworzących skórę, tj. fibroblastów i keratynocytów. Wykazano działanie aktywnego polimeru przez skórę, co jest efektem pożądanym gdy leki przeciwwgrzybicze stosowane są zewnętrznie.

W ostatniej pracy z cyklu oznaczonej **H10**, autorzy zsyntezowali i scharakteryzowali trzy dobrze zdefiniowane kationowe pochodne beta-glukanów pochodzących z jęczmienia, otrzymywane w reakcji z chlorkiem glicydylotrimetyloamoniowym (BBGGTMAC) o różnym stopniu zjonizowania (50, 70 i 100% na jedną jednostkę glukozy) i ładunku elektrostatycznym. Badania dotyczyły interakcji tych polimerów z białkiem (albuminą surowicy bydłowej), kwasami nukleinowymi (DNA), glikozaminoglikanem (heparyna) i błoną biologiczną. Wyniki opisane w pracy **H10** wskazują najsilniejszą toksyczność w wyniku interakcji polimerów z błonami biologicznymi (wynik jest ściśle powiązany z ładunkiem elektrostatyczny makrocząsteczki). Różnice w masach polimerów były stosunkowo niewielkie, a w przypadku obu polimerów o najwyższym stopniu modyfikacji były praktycznie pomijalne. Stosując te polimery, zbadano wpływ polikationów na żywotność komórek stosując 3T3-L1 i linie komórkowe A549. Wykazano, że ta właściwość biologiczna silnie zależy od stopnia „kationowej modyfikacji” makrocząsteczek, a tym samym ładunku polimeru.

Podsumowując, większość makromolekuł zaprezentowanych w pracach H1-H10, po raz pierwszy zostało otrzymanych i opisanych w literaturze właśnie przez Habilitanta. Materiały te poddano starannej charakterystyce, a właściwości fizykochemiczne oraz aktywność biologiczną starano się powiązać z budową strukturalną polimeru. Osiągnięcie opisanego celu badawczego Habilitanta, jakim jest przebadanie metodami fizykochemicznymi oddziaływań polikation - wybrane struktury biologiczne, nie byłoby możliwe bez

80-308 Gdańsk, ul. Wita Stwosza 63, tel. (+48 58) 523 5315, fax (+48 58) 523 5012, e-mail: joanna.makowska@ug.edu.pl

nowych struktur zsyntezowanych na potrzeby tych eksperymentów, dlatego wszystkie przeprowadzone z sukcesem syntezy uważam za spore osiągnięcie dr. Kamińskiego. Szczególnie ważne było tu otrzymanie serii struktur, o zmieniających się w sposób systematyczny i uporządkowany parametrach fizykochemicznych, najlepiej opisujących makromolekuły takich jak: masy cząsteczkowe (H9) czy stopnie modyfikacji czy różne ładunki (H10). Potwierdzono, że im większy ładunek makromolekuły (wyrażony jako potencjał zeta roztworów polimerów w wodzie), tym większa toksyczność wobec komórek ssaczych, grzybowych oraz częściowo bakteryjnych (kolejne osiągnięcie Habilitanta). Wartością ładunku w przypadku rodzin makromolekuł o podobnej strukturze można manipulować zmieniając masę cząsteczkową bądź stopień modyfikacji kationowej (czyli w praktyce ilość grup kationowych na mer). Wzrost wartości obydwu tych parametrów zwiększa ładunek systemu. Za trzecie osiągnięcie uznaję wskazanie wybranych i najważniejszych zjawisk biologicznych, indukowanych przez polikationy i próbę wytłumaczenia ich natury pozwalających na analizę odpowiedzialnych za nie oddziaływań z endogennymi makromolekułami i strukturami.

Według Recenzenta zdobyta wiedza w trakcie przeprowadzonych przez Habilitanta studiów jest bardzo cenna z punktu widzenia aplikacyjnego, ponieważ wyniki badań mogą pomagać w projektowaniu nowych rozwiązań terapeutycznych i diagnostycznych. Oceniając osiągnięcie habilitacyjne dr. Kamila Kamińskiego Recenzent stwierdza, że przeprowadzone badania należy uznać za mające elementy nowości naukowej, które wnoszą istotny wkład do rozwoju chemii nanomateriałów: polimerów oraz biomateriałów o zastosowaniu medycznym.

Uwaga

Niestety w autoreferacie występują w dość dużej ilości pomyłki i błędy literowe (od razu na wstępie „Imie” zamiast Imię, podrozdział 7.4 Współauto(...)???; „jej antagoniste” powinno być jej antagonistę”; „po konferencyjnych” powinno być pokonferencyjnych; „z poza” zamiast spoza itp.). Autoreferat w opinii recenzenta został przygotowany trochę chaotycznie, co nie umniejsza wartości prezentowanych wyników, ale wszystkie błędy znacznie utrudniały lekturę. Uważam, że na tym etapie kariery naukowej Autor powinien z większą starannością przygotować rozdział: „Omówienie celu naukowego i uzyskanych wyników w cyklu prac stanowiących osiągnięcie”.

Wniosek końcowy

Analiza dokumentacji przedstawionej przez dr. Kamila Kamińskiego pozwala mi stwierdzić, że Habilitant posiada udokumentowane kompetencje i doświadczenie umożliwiające prowadzenie samodzielnej i twórczej pracy naukowej oraz kierowanie swoim zespołem badawczym, jako samodzielny pracownik naukowy. Jego osiągnięcia naukowe spełniają warunki nowości naukowej i wnoszą istotny wkład w rozwój dziedziny naukowej nauk chemicznych.

Przekonywujący jest sumaryczny dorobek Habilitanta, wszystkich publikacji przed i po uzyskaniu stopnia doktora o łącznej wartości współczynnika oddziaływania $IF = 107.504$, w tym IF publikacji z cyklu po uzyskaniu stopnia doktora (H1-H10) włączonych do cyklu zgodnie z rokiem opublikowania: 43.4, co można uznać za bardzo dobry wynik. Dotychczasowa łączna liczba cytowań według Scopus, to 827 cytowania, w tym: 591 cytowań bez autocytowań wnioskodawcy. Świadczy to o dużym oddźwięku świata naukowego na prowadzoną tematykę badawczą Habilitanta. Potwierdza ten fakt także wartość współczynnika Hirsha prac, których autorem lub współautorem jest Habilitant wynoszący $h=16$ (dane wg bazy Scopus z dnia 21.09.2023). Należy podkreślić, iż dla prac składających się na osiągnięcie habilitacyjne liczba cytowań wynosi aktualnie 54, bez autocytowań wnioskodawcy 39.

Biorąc powyższe pod uwagę stwierdzam, że w świetle art. 219 *warunki stopnia doktora habilitowanego* ust. 1 pkt 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j.: Dz.U. z 2023 r. poz. 742), w przypadku dr. Kamila Kamińskiego spełnione zostały zwyczajowe i formalne wymogi stawiane pracom habilitacyjnym. W związku z tym uważam, że nadanie Panu dr. Kamilowi Kamińskiemu stopnia doktora habilitowanego jest w pełni uzasadnione.

KIEROWNIK
Katedra Biologicznej Chemii Nieorganicznej
Wydział Chemii Uniwersytetu Gdańskiego
Joanna Makowska
dr hab. Joanna Makowska, prof. UG



