



INSTYTUT IMMUNOLOGII I TERAPII DOŚWIADCZALNEJ  
IM. LUDWIKA HIRSZFELDA  
POLSKIEJ AKADEMII NAUK  
Centrum Doskonałości : IMMUNE

Rudolfa Weigla 12, 53-114 Wrocław, POLSKA  
Telefon: (+48-71) 337 11 72, (+48-71) 370 99 30 Fax: (+48-71) 337 21 71  
www.hirsztfeld.pl

Wrocław 29.02.2024

Recenzja całokształtu dorobku naukowego i osiągnięcia naukowego Pana dr n med. Pawła Kwiatkowskiego pt.: „Ocena pośredniego wpływu *trans*-anetolu na wybrane mechanizmy immunologiczne na przykładzie modelu *Staphylococcus aureus*”

Recenzja dorobku habilitacyjnego Pana dr Pawła Kwiatkowskiego została wykonana w związku z Uchwałą Rady Naukowej (dyscyplina nauki farmaceutyczne) Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie (Wydziału Farmacji, Biotechnologii Medycznej i Medycyny Laboratoryjnej) oraz Rady Doskonałości Naukowej powołującą mnie na recenzenta w postępowaniu habilitacyjnym Pana dr n. med. Pawła Kwiatkowskiego, o której zostałam poinformowana pismem z dnia 8.01.2024 podpisanym przez Przewodniczącą Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne prof. dr hab. Izabelę Gutowską.

**Ocena formalna:**

Niniejszą recenzję przygotowałam na podstawie dostarczonych mi dokumentów w wersji elektronicznej, oraz w wersji papierowej wśród których znalazły się:

- (1) Wniosek Pana doktora Pawła Kwiatkowskiego do Rady Naukowej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego za pośrednictwem Rady Doskonałości Naukowej o przeprowadzenie postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne z dnia 17.09.2023
- (2) Kopia dokumentu potwierdzającego nadanie Panu dr n med. Pawłowi Kwiatkowskiemu stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w 2019 roku przez Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie na podstawie dysertacji „Charakterystyka fenotypowa i genotypowa szczepów *Staphylococcus aureus* w populacji studentów kierunków medycznych, której promotorem była prof. dr hab. n. med. Stefania Giedryś-Kalemba.
- (3) Autoreferat zawierający: opis przebiegu kariery zawodowej Habilitanta; omówienie artykułów naukowych wchodzących w skład przedstawionego do oceny osiągnięcia habilitacyjnego wraz z informacją na temat wkładu Habilitanta w ich powstanie; informacje na temat aktywności naukowej Habilitanta realizowanej poza jednostką macierzystą; informacje dodatkowe dotyczące osiągnięć dydaktycznych, organizatorskich, popularyzujących naukę i innych dotyczących kariery naukowej; a także plany na przyszłość
- (4) Wykaz osiągnięć stanowiących znaczny wkład w rozwój dyscypliny nauk farmaceutycznych, w

tym: informacja o osiągnięciach naukowych o których mowa w artykule 219 Ust. 1 Pkt 2 Ustawy; informacja o aktywności naukowej, informacja o współpracy z otoczeniem społecznym i gospodarczym oraz informacje naukometryczne.

- (5) Kopie prac naukowych stanowiących osiągnięcie habilitacyjne
- (6) Oświadczenia współautorów o ich indywidualnym wkładzie w publikacje wchodzące w skład osiągnięcia,
- (7) Analiza bibliometryczna dorobku naukowego
- (8) Kopie dokumentów potwierdzających udział w stażach naukowych, kursach i projektach badawczych
- (9) Kopie dokumentów potwierdzających istotną aktywność naukową realizowaną na więcej niż jednej uczelni oraz współpracę z sektorem gospodarczym

Po przeanalizowaniu otrzymanych przeze mnie materiałów stwierdzam, iż zawierają one informacje niezbędne do dokonania oceny osiągnięć Pana dr Pawła Kwiatkowskiego i Jego aktywności naukowej. Jednocześnie złożone przez współautorów oświadczenia określają ich udział w poddanych ocenie publikacjach naukowych Habilitanta. Według mnie przedstawione dokumenty spełniają wymogi formalne określone w art. 220 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1668 ze zm.) oraz punkcie nr 8 *Szczegółowego trybu postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego* przyjętego przez Rady Naukową Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie.

### **Przebieg kariery zawodowej i naukowej kandydata do stopnia doktora habilitowanego**

Habilitant dr Paweł Kwiatkowski jest absolwentem Zachodniopomorskiego Uniwersytetu Technologicznego w Szczecinie, gdzie uzyskał tytuł inżyniera biotechnologii na podstawie pracy inżynierskiej: *„Częstość występowania przeciwciał IgM i IgG przeciwko Yersinia enterocolitica i Yersinia pseudo-tuberculosis w surowicy mieszkańców Szczecina w latach 2011-2012”*, której promotorem była Pani dr hab. inż. Wiera Michalcewicz, prof. n f. nadzw. oraz tytuł magistra na podstawie pracy wykonanej pod kierunkiem prof. dr hab. inż. Artura Bartkowiaka zatytułowanej *„Próba modyfikacji folii PLA z wykorzystaniem wybranych olejków eterycznych w kierunku uzyskania powłok o właściwościach antymikrobiologicznych”*.

Po uzyskaniu stopnia magistra w 2014 r. Habilitant został przyjęty na stacjonarne studia doktoranckie w Katedrze i Zakładzie Mikrobiologii i Immunologii PUM w Szczecinie, gdzie pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Stefanii Giedryś-Kalemby realizował pracę doktorską *„Charakterystyka fenotypowa i genotypowa szczepów Staphylococcus aureus w populacji studentów kierunków medycznych”* w ramach projektu „Młody Badacz”, finansowanego przez PUM w Szczecinie.

Po uzyskaniu stopnia doktora Habilitant został zatrudniony Katedrze Mikrobiologii, Immunologii i Medycyny Laboratoryjnej PUM w Szczecinie, początkowo w ramach projektu MNiSW „Regionalna Inicjatywa Doskonałości” pt. „Wpływ czynników biologicznych i środowiskowych na rozwój wybranych chorób, ze szczególnym uwzględnieniem chorób cywilizacyjnych, oraz metody ich zapobiegania i leczenia”, a następnie na etacie asystenta badawczo-dydaktycznego. W lutym 2023 Habilitant awansował na stanowisko adiunkta

badawczo-dydaktycznego i na tym stanowisku pracuje w chwili złożenia wniosku. Habilitant jest również zatrudniony w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej, w Pracowni Immunologicznej i HLA, Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego nr2 PUM w Szczecinie.

### **Ocena dorobku Habilitanta pod kątem uzyskania osiągnięć naukowych stanowiących znaczny wkład w rozwój dyscypliny: nauki farmaceutyczne**

W ramach postępowania habilitacyjnego dr Pawła Kwiatkowskiego, jako osiągnięcie naukowe (w rozumieniu obecnie obowiązujących przepisów - monografia opublikowana w całości lub cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach naukowych) poddano ocenie cykl pięciu prac:

1. Kwiatkowski P, Wojciuk B, Wojciechowska-Koszko I, Łopusiewicz Ł, Grygorcewicz B, Pruss A, Sienkiewicz M, Fijałkowski K, Kowalczyk E, Dołęgowska B. Innate immune response against *Staphylococcus aureus* preincubated with subinhibitory concentration of *trans*-anethole. *International Journal of Molecular Sciences* 2020, 21 (11): 4178.
2. Kwiatkowski P, Kurzawski M, Kukuła -Koch W, Pruss A, Sienkiewicz M, Płaziński W, Dołęgowska B, Wojciechowska -Koszko I. Staphyloxanthin inhibitory potential of *trans*-anethole: A preliminary study. *Biomedicine & Pharmacotherapy* , 2023, 158: 114153.
3. Kwiatkowski P, Kurzawski M, Łopusiewicz Ł, Pruss A, Sienkiewicz M, Wojciechowska -Koszko I, Dołęgowska B. Preliminary evaluation of selected inflammatory cytokine gene expression in lymphocytes isolated from whole human blood infected with *trans*-anethole- treated *Staphylococcus aureus* Newman strain. *Letter in Applied Microbiology* 2022, 74 (4); 513-518.
4. Kwiatkowski P, Tabiś A, Sobolewski P, Płaziński W, Pruss A, Sienkiewicz M, Dołęgowska B, Wojciechowska-Koszko I. Enhancement of neutrophil chemotaxis by *trans*-anethole-treated *Staphylococcus aureus* strains. *PLoS One* 2023, 18(4): e0284042.
5. Kwiatkowski P, Rogulska I, Pruss A, Sienkiewicz M, Dołęgowska B, Wojciechowska-Koszko I. Immunomodulatory effects of *trans*-anethole-treated *Staphylococcus aureus* Newman strain. *Scientific Reports* 2023, 13(1): 6881.

Przedstawiony cykl 5 prac oryginalnych jest zbiorem powiązanych ze sobą tematycznie publikacji (cyklu), w którym Habilitant przedstawia argumenty wskazujące na możliwość potencjalnego wykorzystania *trans*-anetolu jako fitozwiązku pośrednio wpływającego na wybrane mechanizmy immunologiczne zaangażowane w zwalczanie *Staphylococcus aureus*. Sumaryczny współczynnik wpływu (IF) prac wchodzących w skład osiągnięcia habilitacyjnego wyniósł **24,123**, a liczba punktów ministerialnych 630.

Podjęty przez Habilitanta temat badawczy ma istotne znaczenia zarówno badawcze jak i praktyczne. Badania nad związkami wspomagającymi zwalczanie gronkowca złocistego (*Staphylococcus aureus*) są istotne z kilku powodów. Przede wszystkim gronkowiec złocisty jest jednym z głównych czynników etiologicznych infekcji szpitalnych i pozaszpitalnych. Jego zdolność do wywoływania zarówno lokalnych, narządowych, jak i uogólnionych zakażeń sprawia, że jest poważnym zagrożeniem dla zdrowia publicznego. Jednocześnie gronkowiec złocisty wykazuje oporności na wiele konwencjonalnych antybiotyków, dlatego badania nad

alternatywnymi metodami leczenia, takimi jak min. związki fitoterapeutyczne, mogą prowadzić do identyfikacji nowych środków terapeutycznych skutecznych w zwalczaniu tej bakterii.

Fitoterapia, czyli leczenie z wykorzystaniem substancji pochodzenia roślinnego, odgrywa istotną rolę w wielu tradycyjnych systemach medycznych na całym świecie. Fitoterapeutyki, takie jak olejki eteryczne, flawonoidy, alkaloidy, glikozydy roślinne i inne, posiadają różnorodne właściwości, w tym przeciwbakteryjne. Szeroko znane są właściwości przeciwbakteryjne wielu substancji naturalnych np.: alicyny zawartej w czosnku (*Allium sativum*); aloiny i emodyny występującej w aloesie (*Aloe vera*); czy olejki eteryczne z szałwi (*Salvia officinalis*): tujon i kamfora.

W swoich badaniach doktor Paweł Kwiatkowski skupił się na *trans*-anetolu (*trans*-1-metoksy-4-(1-propenylo)benzen), który jest produktem ubocznym syntezy terpenów. Ten fitozwiązek jest głównym składnikiem, m.in. olejku z kopru włoskiego (*Foeniculum vulgare* Mill.), olejku anyżowego (*Pimpinella anisum* L.) lub olejku z anyżu gwiazdzistego (*Illicium verum* Hook. f.). *Trans*-anetol znany ze swojego charakterystycznego aromatu anyżowego znajduje zastosowanie w przemyśle spożywczym. Jest używany do wytwarzania aromatów, wykorzystywanych do produkcji min. lodów, gum do żucia, oraz napojów alkoholowych, takich jak absynt. W medycynie naturalnej, olejek anyżowy z *trans*-anetolem jest czasem wykorzystywany ze względu na swoje potencjalne właściwości przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe, immunomodulujące, przeciwnowotworowe, przeciwzakrzepowe i przeciwcukrzycowe. Jednocześnie nadany *trans*-anetolowi status GRAS (ang. Generally Recognized as Safe) czyni go atrakcyjnym obiektem potencjalnego wykorzystania w terapii np. antybakteryjnej.

W cyklu prac objętych wspólnym tytułem: „Ocena pośredniego wpływu *trans*-anetolu na wybrane mechanizmy immunologiczne na przykładzie modelu *Staphylococcus aureus*” zgodnie z tytułem Osiągnięcia Pan dr Paweł Kwiatkowski skupił się na badaniu znaczenia *trans*-anetolu w regulacji odpowiedzi immunologicznej w zakażeniach gronkowcem złocistym.

Celem pierwszej pracy z przedstawionego cyklu stanowiącego Osiągnięcie była analiza zmian morfologicznych i funkcjonalnych komórek gronkowca złocistego w wyniku ekspozycji na subinhibujące stężenie *trans*-anetolu. Badanie obejmowało ocenę zmian zachodzących w kulturach *S. aureus*, tj. produkcję stafyloksantyny, aktywność przeciwutleniającą, rozkład wielkości komórek i skład komórek w wyniku inkubacji z *trans*-anetolem. Ponadto, zbadano konsekwencje wpływu *trans*-anetolu na poszczególne etapy fagocytozy (tj. pochłanianie oraz zabijanie wewnątrzkomórkowe, w tym wybuch tlenowy) oraz produkcję IL-8.

W wyniku przeprowadzonych badań wykazano, że obecność *trans*-anetolu w pożywce hodowlanej obniżyła poziom produkcji stafyloksantyny, zmniejszyła jej aktywność przeciwutleniającą. Ponadto, dodanie *trans*-anetolu powodowało zwiększenie rozmiaru komórek i tendencję do ich dyfuzji, a także podwyższenie stężenie składników komórkowych, takich jak fosfolipidy i peptydoglikany. W wyniku tych zmian komórkowych, bakterie były fagocytowane przez neutrofile bardziej efektywnie (pochłanianie i parametry związane z aktywnością zabijania były na wyższym poziomie w porównaniu do systemu kontrolnego). Dodatkowo, bakterie traktowane *trans*-anetolem wydzielały więcej IL-8.

Jako najważniejsze osiągnięcia tej pracy Habilitant wskazuje: „udowodnienie, że *trans*-anetol zmniejsza poziom stafyloksantyny oraz właściwości przeciwutleniające komórek bakteryjnych, a także zwiększa średnicę bakterii, w tym zawartość fosfolipidów i peptydoglikanu oraz

wykazanie wpływu bakterii traktowanych *trans*-anetolem na aktywację wybranych etapów procesu fagocytozy (pochłanianie i zabijanie wewnątrzkomórkowe, w tym wybuch tlenowy) oraz produkcję IL-8

Celem drugiej pracy, wskazanej jako przedmiot osiągnięcia, była ocena wpływu subinhibicyjnego stężenia *trans*-anetolu na względny poziom ekspresji genów kodujących enzymy szlaku biosyntezy stafyloksantyny (crtM, crtN, crtO, crtP, crtQ, aldH). Ponadto, Autorzy publikacji skupili się na analizie jakościowej i ilościowej stafyloksantyny, związków pośrednich powstałych w trakcie jej tworzenia, oraz na sprawdzeniu *in silico* możliwej interakcji *trans*-anetolu z wybranymi enzymami szlaku.

Autorzy stwierdzili brak wpływu *trans*-anetolu na poziom ekspresji badanych genów. Na tej podstawie wysnuli hipotezę, że aktywność hamująca *trans*-anetolu na stafyloksantynę wynika z bezpośredniej interakcji związku z enzymami katalizującymi określone etapy szlaku biosyntezy stafyloksantyny. Hipotezę tę uprawdopodobnia przeprowadzona w ramach tej pracy analiza dokowania molekularnego, która wykazała, że *trans*-anetol jest zdolny do tworzenia silnych interakcji zarówno z CrtM, jak i CrtN, blokując ich kieszenie enzymatyczne.

Wyniki pomiarów mas o wysokiej rozdzielczości potwierdziły, że zawartość stafyloksantyny w badanych próbkach zmniejsza się pod wpływem działania *trans*-anetolem. Dodatkowo, analiza chromatogramów sugeruje, że *trans*-anetol może zakłócić tworzenie stafyloksantyny na różnych etapach szlaku jej biosyntezy.

Najważniejsze osiągnięcia omawianej publikacji to wykazanie hamującego wpływu *trans*-anetolu na biosyntezę stafyloksantyny, jednakże nie na etapie ekspresji genów operonu crtOPQMN oraz genu aldH, a raczej jako efekt bezpośredniej interakcji z enzymem. Co więcej pokazano, że redukcja dotyczy większości produktów pośrednich szlaku biosyntezy stafyloksantyny w bakteriach stymulowanych *trans*-anetolem.

W trzeciej publikacji cyklu oceniano jak *trans*-anetol wpływa na ekspresję wybranych genów w limfocytach krwi obwodowej zdrowych dawców zakażonych *ex vivo* bakteriami gronkowca złocistego. Badania wykazały, że limfocyty izolowane z próbek krwi zakażonych bakteriami wyhodowanymi na podłożu z dodatkiem *trans*-anetolu charakteryzowały się zwiększoną ekspresją genów *TLR2* oraz genów kodujących cytokiny (IL1B, IL6, IL10, TNF) w porównaniu do modelu niezakażonego. Najważniejszymi osiągnięciami tej publikacji jest wykazanie wpływu *trans*-anetolu na reakcję immunologiczną.

Kolejna publikacja cyklu miała na celu analizę odpowiedzi chemotaktycznej komórek dHL-60 wobec szczepów *S. aureus* stymulowanych *trans*-anetolem. Badania obejmowały ocenę wpływu *trans*-anetolu na ekspresję genu *chp*, kodującego białko ewazyjne CHIPS a także analizę dokowania molekularnego i analizę symulacji dynamiki molekularnej interakcji *trans*-anetolu z białkiem CHIPS.

Po ustaleniu subinhibicyjnego stężenia *trans*-anetolu, badano wpływ tego związku na poziom ekspresji genu *chp* u *chp*-dodatnich szczepów *S. aureus*. Wyniki reakcji PCR w czasie rzeczywistym wskazały, że ekspresja badanego genu była negatywna lub istotnie niższa w przypadku szczepów hodowanych na podłożu z *trans*-anetolem w porównaniu do podłoża kontrolnego.

Na podstawie badania chemotaksji stwierdzono, że bakterie stymulowane *trans*-anetolem wywoływały zwiększoną aktywność chemotaktyczną komórek dHL-60 w porównaniu do bakterii niestymulowanych, przy czym efekt ten był niezależny od ekspresji genu *chp* co sugeruje, że

obecność genu *chp* nie jest czynnikiem wpływającym na zwiększoną chemotaksję.

Analiza molekularnego dokowania potwierdziła zdolność *trans*-anetolu do wiązania się z różnymi regionami białka CHIPS. Ponadto, badanie symulacji dynamiki molekularnej interakcji *trans*-anetolu z białkiem CHIPS wykazało, że badany fitozwiązek wiąże się preferencyjnie w regionie rowka CHIPS odpowiedzialnego za interakcję z receptorem C5a i może zakłócać wszelkie procesy wykorzystujące to miejsce wiązania.

Celem publikacji H5 było zbadanie wpływu szczepu *S. aureus* stymulowanego *trans*-anetolem na stężenia cytokin, chemokin, receptorów PRR i MMP w osoczu zdrowych ochotników. Analizowano IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-12, IL-17, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , G-CSF, C5a, CCL1, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CXCL1, CXCL2, CXCL9, CXCL10, CXCL11, MMP-8, TLR2 oraz PGLYRP1.

W wyniku badań stwierdzono, że obecność *trans*-anetolu w pożywce na której hodowane są bakterie *S. aureus* istotnie zwiększa stężenia niektórych cytokin (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$ , G-CSF) i chemokin (C5a, CCL2, CCL3, CCL4, CXCL1, CXCL2) w porównaniu z modelem kontrolnym w osoczu zdrowych dawców których krew była zakażana bakteriami *S. aureus*. Ponadto, średnie stężenia MMP-8 i PGLYRP1 były również statystycznie istotnie wyższe w obecności *trans*-anetolu. Dodatkowo, zaobserwowano silną korelację między TNF- $\alpha$  a CCL4 w osoczu krwi zakażonej *S. aureus* traktowanej *trans*-anetolem. Podsumowując, badania wskazały, że zakażenie krwi szczepem *S. aureus* stymulowanym *trans*-anetolem prowadzi do wzrostu stężenia wybranych cytokin, chemokin, MMP-8 i PGLYRP1, co może świadczyć o pobudzeniu reakcji immunologicznej.

Tematyka przedstawionych badań jest ważna i budzi szerokie zainteresowanie wśród badaczy co znalazło odzwierciedlenie w fakcie, że prace opisane jako Osiągnięcie habilitacyjne zostały opublikowane w czasopiśmie o stosunkowo wysokim współczynniku wpływu co skutkuje wysokim sumarycznym IF 24,123 całego cyklu. Ponieważ przedstawione publikacje pochodzą z lat 2020-2023 prace te nie były często cytowane. Wyjątkiem jest praca pierwsza wskazana w osiągnięciu, dla której liczba cytowań (bez autocytowań) w czasie sporządzania recenzji wynosiła 11.

Wszystkie pięć prac zgłoszonych w cyklu to prace wieloautorskie prezentujące oryginalne wyniki badań. We wszystkich pięciu artykułach Pan dr Paweł Kwiatkowski jest pierwszym autorem pracy i autorem korespondencyjnym. W opisie swojego udziału w powstaniu powyższych publikacji autor wskazuje na swój wyłączny udział w: sformułowaniu problemu badawczego i koncepcji badań; zarządzaniu projektem; przeglądzie literatury; zaplanowaniu eksperymentu; przeprowadzeniu analiz statystycznych danych, natomiast wiodący lub częściowy udział w: opracowaniu metodyki badań i zebraniu danych, przeprowadzeniu badań, opracowaniu i interpretacji wyników, wizualizacji, napisaniu manuskryptu i jego edycji. Załączone do dokumentów oświadczenia współautorów potwierdzają ich udział w elementach, które Habilitant wskazał jako współwykonawstwo. Jednakże zarówno w oświadczeniu Habilitanta jak i współpracowników brakuje mi konkretnych tzn. bardziej precyzyjnego opisu jaką część badań, którą metodykę i opracowanie jakich wyników wykonał każdy z wymienionych autorów.

We wszystkich pracach oryginalnych schemat metodologiczny postępowania był dość podobny tzn. wykorzystując podłoża mikrobiologiczne: podłoże A – kontrolne (Mueller-Hinton agar, MHA); podłoże B - MHA z dodatkiem 1% Tween 80 (które było podłożem również

kontrolnym dla stosowania Tween 80); oraz podłoże C – podłoże „badawcze” MHA z dodatkiem 1% Tween 80 i *trans*-anetolu w stężeniu subinhibicyjnym (MIC50) przeprowadzono hodowlę *S. aureus*, a zebraną masę bakteryjną poddawano w publikacjach 2 i (częściowo) 4 badaniom wpływu *trans*-anetolu na zmiany zachodzące w bakteriach *per se*, natomiast w publikacjach 1, 3 oraz 5 wykorzystując dodatkowo model sepsy gronkowcowej wykonywano badania immunologiczne. W tym kontekście warto byłoby w oświadczeniu Habilitanta oraz w oświadczeniach współautorów dokładniej sprecyzować udział w przeprowadzanych badaniach.

Podsumowując, przedstawiony cykl publikacji jest spójny tematycznie a zawarte w nim badania przyczyniają się do rozszerzenia naszej wiedzy na temat działania fitozwiązku *trans*-anetolu na bakterie w szczególności gronkowca złocistego i wpływu zmian wywoływanych przez ten związek na odpowiedź immunologiczną. W mojej opinii przedstawiony cykl publikacji stanowi istotne osiągnięcie naukowe, a udział dr Pawła Kwiatkowskiego w powstaniu tego osiągnięcia, szczególnie w kontekście koncepcji badań jest znaczący.

### **Ocena pozostałego opublikowanego dorobku naukowego, aktywności badawczej i innych aktywności zawodowych**

Dorobek naukowy dr Pawła Kwiatkowskiego (z wyłączeniem zaliczonych do osiągnięcia habilitacyjnego) jest imponujący szczególnie wzięwszy pod uwagę młody wiek Habilitanta i niewielki okres czasu jaki upłynął pomiędzy uzyskaniem stopnia doktora a złożeniem wniosku o wszczęcie postępowania o nadanie stopnia doktora habilitowanego. Dr Paweł Kwiatkowski jest współautorem 54 prac oryginalnych, 10 prac przeglądowych, 4 monografii i 40 komunikatów zjazdowych. Spośród wszystkich publikacji, 46 zostało opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych z listy JCR (w tym 5 stanowi cykl wskazany jako Osiągnięcie w postępowaniu habilitacyjnym). Sumaryczny IF (łącznie z osiągnięciem naukowym) wynosi 170,336 (w tym 146,213 bez osiągnięcia). Zwraca uwagę duży wzrost aktywności naukowej po uzyskaniu stopnia doktora wyrażający się w znaczącym wzroście publikacji oryginalnych (z 3 do 43). Wartość punktowa wszystkich publikacji według wykazów czasopism naukowych zgodnie z rokiem opublikowania wynosi 4791 punktów MEiN, w tym po uzyskaniu stopnia naukowego doktora - 4610 punktów. Jednak moją uwagę zwróciła bardzo duża liczba prac opublikowanych w czasopismach należących do MDPI. Jest ich aż 27 na 44 prace opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora (z wyłączeniem osiągnięcia). W mojej opinii, mając na względzie szeroką dyskusję środowiska naukowego na temat publikowania w tzw. czasopismach drapieżnych i pojawiające się doniesienia o zahamowaniu finansowego wspierania potencjalnie drapieżnych czasopism i ich wydawców w niektórych uczelniach w Polsce, warto byłoby w przyszłości rozważyć dywersyfikację dorobku naukowego i starania o publikacje prac w innych uznanych wydawnictwach jak Elsevier, Willey, Springer ect.

Warto nadmienić, że Pan dr Paweł Kwiatkowski jest pierwszym autorem w 21 publikacjach (sumaryczny IF wg roku opublikowania = 60,749; sumaryczna liczba punktów MEiN = 1605). Zgodnie z punktem Art. 219. 1. stopień doktora habilitowanego może być nadany osobie która „.....2) posiada w dorobku osiągnięcia naukowe albo artystyczne, stanowiące znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny, w tym co najmniej: a) 1 monografię naukową wydaną przez wydawnictwo, które w roku opublikowania monografii w ostatecznej formie było ujęte w wykazie sporządzonym zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 ust. 2 pkt 2 lit. a, lub b) 1 cykl

powiązanych tematycznie artykułów naukowych opublikowanych w czasopiśmie naukowych lub w recenzowanych materiałach z konferencji międzynarodowych, które w roku opublikowania artykułu w ostatecznej formie były ujęte w wykazie sporządzonym zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 ust. 2 pkt 2 lit. b, lub c) 1 zrealizowane oryginalne osiągnięcie projektowe, konstrukcyjne, technologiczne lub artystyczne”. Przedstawiony przez Habilitanta cykl publikacji, jak najbardziej w mojej opinii można uznać za osiągnięcie naukowe stanowiące znaczny w rozwój dyscypliny: nauki farmaceutyczne. Jednakże, w wytycznych dla Habilitantów zwraca się uwagę na liczbę mnogą osiągnięcia, a nie osiągnięcie.

W Autoreferacie dr Paweł Kwiatkowski przedstawił również szereg tematów badawczych realizowanych w interdyscyplinarnym zespole w skład, którego wchodzi naukowcy z: Katedry Mikrobiologii, Immunologii i Medycyny Laboratoryjnej PUM; Centrum Bioimmobilizacji i Innowacyjnych Materiałów Opakowaniowych Zachodniopomorskiego Uniwersytetu w Szczecinie; Instytutu Surowców Naturalnych i Kosmetyków, Politechniki Łódzkiej; Zakładu Toksykologii UMED w Łodzi; Instytutu Nauk Biologicznych, Uniwersytetu Przyrodniczo-Humanistycznego w Siedlcach. Jako najważniejsze badania tego zespołu Habilitant wymienia: (i) aktywność mupirocyny (antybiotyku stosowanego w dekolonizacji pacjentów) w połączeniu z olejkami z kopru włoskiego oraz wybranymi składnikami olejków eterycznych (w tym *trans*-anetolem) wobec szczepów *S. aureus* izolowanych z przypadków nosicielstwa oraz ran (P16 - P18), (ii) aktywność synergistyczną pomiędzy olejkami lawendowym a dichlorowodorkiem oktenidyny wobec szczepu MRSA (P23, P47, K30), (iii) aktywność synergistyczną pomiędzy olejkami z kopru włoskiego a wodą utlenioną wobec biofilmu produkowanego przez *S. aureus* (P24), (iv) aktywność przeciwbakteryjną wybranych składników olejków eterycznych osobno oraz w połączeniu z antybiotykami  $\beta$ -laktamowymi wobec szczepów MRSA (P26); (v) aktywność przeciwgrzybiczą składników olejków eterycznych (w tym *trans*-anetolu) w połączeniu z mykotozynami (P32) lub antyseptykami (P54); (vi) właściwości przeciwmikrobiologiczne ekstraktów roślinnych wobec patogenom bakteryjnym i grzybiczym (P35, P37, P56, K29, K34); (vii) właściwości przeciwbakteryjne oraz przeciwbiofilmowe wybranych składników olejków eterycznych wobec uropatogennym szczepom *K. pneumoniae* New Delhi (P50); oraz (viii) aktywność przeciwbakteryjną i przeciwgrzybiczą olejków eterycznych i ich składników w połączeniach z antybiotykami lub mykotozynami (M3, K37, K38).

Powyżej przedstawiony dorobek naukowy moim zdaniem spełnia wymóg ustawy posiadania więcej niż jednego osiągnięcia stanowiącego znaczny wkład w rozwój dyscypliny nauki farmaceutyczne.

### **Ocena istotnej aktywności naukowej albo artystycznej realizowana w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej**

Omówienie tego zagadnienie Habilitant rozpoczyna od realizacji pracy inżynierskiej i magisterskiej oraz odbycia wymaganych obowiązkowych praktyk studenckich w instytucji naukowej (PUM w Szczecinie) i w Wojewódzkiej Stacji Sanitarnej-Epidemiologicznej w Szczecinie. W mojej opinii te elementy nie powinny być brane pod uwagę w ocenie dorobku Habilitanta jako istotna aktywność naukowa realizowana w więcej niż jednej uczelni, gdyż gdyby była brana pod uwagę, to każda osoba z tytułem magistra spełniałaby ten wymóg ustawodawcy.

Analizując aktywność naukową Habilitanta na innych uczelniach najwyżej oceniam pobyt naukowy, który Habilitant odbył w Zakładzie Farmakologii i Toksykologii UMED w Łodzi



kierowanej przez prof. dr hab. n. med. Edwarda Kowalczyka, u którego odbył 2020 r. kilkudniowy staż naukowy. W ramach tego stażu Pan Dr Paweł Kwiatkowski zapoznawał się techniką hodowli linii komórkowych i brał udział w badaniach cytotoksyczności związków izolowanych z materiału roślinnego. Nawiązał również współpracę z Panią dr hab. Moniką Sienkiewicz z Katedry Otolaryngologii UMED w Łodzi. Efektem pracy badawczej i współpracy realizowanej z tą jednostką naukową jest większość publikacji Habilitanta.

Drugim ośrodkiem, gdzie przebywał Pan dr Paweł Kwiatkowski i realizował badania naukowe był Instytut Farmacji w Greifswaldzie (Niemcy) kierowanym przez prof. Sebastiana Guenthera. Efektem badań naukowych prowadzonych wspólnie z tym ośrodkiem jest publikacja w *Curr Microbiol.* 2022 Mar 24;79(5):144 (P46).

Na szczególne podkreślenie zasługuje bardzo szeroka współpraca Pana dr Pawła Kwiatkowskiego ze środowiskiem naukowym miasta Szczecina (liczne Zakłady i Katedry w ramach Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego oraz Zachodniopomorskiego Uniwersytetu Technicznego) a także z wieloma ośrodkami naukowymi w Polsce wśród których znalazły się: Zakład Alergologii i Rehabilitacji Oddechowej (UMED Łódź), Zakład Farmakologii i Toksykologii (UMED Łódź), Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej i Diagnostyki Mikrobiologicznej (UMED Łódź), Katedra Higieny Żywności i Ochrony Zdrowia Konsumenta Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu, Zakład Farmakognozji z Ogrodem Roślin Leczniczych oraz Zakład Biofarmacji Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Instytut Katalizy i Fizykochemii Powierzchni PAN w Krakowie.

Warta odnotowania jest również współpraca Habilitanta ze środowiskiem społeczno-gospodarczym. Tu Habilitant wymienia współpracę z: „Polleną-Aroma” Sp. z o.o. w Nowym Dworze Mazowieckim (pozyskiwanie próbek olejków eterycznych); redakcją czasopisma *Kosmetyki i Detergenty* oraz czasopisma *Biznes. Rynek Kosmetyczny i Chemii Gospodarczej* (Habilitant dzieli się swoją wiedzą merytoryczną z czytelnikami) oraz z firmami PBC Pharma oraz Medipan GmbH/GA Generic Assay GmbH (gdzie ocenia i opiniuje praktyczne zastosowania analizatorów medycznych).

## **Ocena innych osiągnięć naukowych, dydaktycznych, i popularyzatorskich**

### **Realizacja badań naukowych finansowanych w ramach konkursów:**

W swoim Autoreferacie Pan dr Paweł Kwiatkowski wskazuje, że brał udział w realizacji dziewięciu projektów badawczych przy czym kierował grantami: projekt „Młody Badacz” w PUM w Szczecinie pt. „Charakterystyka Fenotypowa i genotypowa szczepów *Staphylococcus aureus* w populacji studentów kierunków medycznych” (nr projektu: MB : MB-134-162/2016); projekt „Fundusz Stymulacji Nauki” w ramach subwencji badawczo-rozwojowej w PUM w Szczecinie pt. „Ocena stężenia wybranych cytokin w odpowiedzi na zakażenie szczepem *Staphylococcus aureus* traktowanym *trans*-anetolem” (nr projektu: FSN-01.2021- 01.2023) oraz projekt MINIATURA 5 NCN pt. „Wpływ *trans*-anetolu na szlak biosyntezy stafyloksantyny” (nr projektu: 2021/05/X/NZ6/00077, 08.2021 - 08.2022). Analizując powyższe zwróciło moją uwagę, że mimo bardzo bogatego dorobku naukowego po uzyskaniu stopnia doktora, jak deklaruje w swoim Autoreferacie Habilitant wyniki badań uzyskanych w ramach projektu „Młody Badacz” nie zostały jeszcze opublikowane. Natomiast pozostałe projekty Miniatura i projekt „Funduszu Stymulacji Nauki” został dobrze rozliczony publikacjami min. stanowiącymi osiągnięcie habilitacyjne.

Pan dr Paweł Kwiatkowski był również wykonawcą w sześciu projektach w tym 2 projektach MNiSW „Regionalna Inicjatywa Doskonałości”, jednym grantem NCBIR, jednym projekcie finansowanym przez UE, oraz dwóch krótkich projektów w ramach „Inkubator innowacyjności 2.0”.

Podsumowując, moja ocena realizacji przez Habilitanta projektów finansowanych ze źródeł zewnętrznych oceniam jako dobry.

#### **Działalność dydaktyczna:**

Habilitant w ramach studiów doktoranckich prowadził liczne ćwiczenia laboratoryjne dla studentów PUM w zakresie mikrobiologii i diagnostyki mikrobiologicznej a po uzyskaniu stopnia doktora prowadzi także wykłady, ćwiczenia laboratoryjne i seminaria z zakresu immunologii. Działalność dydaktyczna Habilitanta jest bardzo szeroka.

Ponadto doktor Kwiatkowski opracowywał treści programowe, sylabusy i pytania egzaminacyjne z zakresu „Mikrobiologii i immunologii”, „Podstaw funkcjonowania układu immunologicznego. Odporność przeciwwzakaźna” dla studentów kierunków analityka medyczna, biotechnologia medyczna i farmacja. Habilitant jest także współautorem rozdziału „Immunologia rozrodu” w podręczniku akademickim pt. „Immunologia. Teoretyczny i praktyczny przewodnik” (tom I, ISBN: 978-83-64906-38-1) pod redakcją Iwony Wojciechowskiej-Koszko i Barbary Dołęgowskiej, Wydawnictwo PUM w Szczecinie (2020).

Pan dr Paweł Kwiatkowski był promotorem 6 prac magisterskich, z których praca pt. „Analiza wybranych olejków eterycznych z dichlorowodorkiem oktenidyny wobec szczepów *Staphylococcus aureus*” Pana Mateusza Kostka została nagrodzona jako najlepsza praca magisterska w konkursie Aromaterapia i Nauka 2020, a praca pt. „Ocena *in vitro* całkowitej aktywności przeciwutleniającej osocza w ludzkim modelu zakażonej krwi szczepem *Staphylococcus aureus* traktowanym subinhibicyjnym stężeniem *trans*-anetolu” studentki Natalii Lewandowskiej została wskazana jako najlepsza praca magisterska obroniona w roku akademickim 2021/2022 na Wydziale Farmacji, Biotechnologii Medycznej i Medycyny Laboratoryjnej PUM. I tu zrodziła mi się jako recenzentowi pewna wątpliwość. Tytuł pracy magisterskiej wskazuje na podobieństwo do badań zawartych w jednej z publikacji cyklu stanowiącego osiągnięcie, a nazwiska Pani Magistrantki nie ma na liście współautorów. Dorobek dydaktyczny Pana doktora Kwiatkowskiego oceniam wysoko.

#### **Ocena pozostałej aktywności naukowej i organizacyjnej:**

Pan dr Paweł Kwiatkowski był członkiem komitetu organizacyjnego dwóch konferencji krajowych. W czasie dotychczasowej pracy naukowej jako autor i współautor doniesień i komunikatów konferencyjnych brał czynny udział w wielu (ponad 30) konferencjach krajowych i kilku międzynarodowych. Zwraca uwagę dysproporcja w uczestnictwie w konferencjach międzynarodowych, co może skutkować mniejszą rozpoznawalnością międzynarodową (mimo dużego dorobku publikacyjnego).

Habilitant jest członkiem czterech Polskich Towarzystw, a w dwóch z nich czynnie działa w Komisjach Rewizyjnych Terenowych Oddziałów tych Towarzystw.

W latach 2021-2023 pełnił funkcję Edytora dwóch zeszytów specjalnych pt. „Plant-Based Fermented Foods and Civilization Diseases” oraz „Biotransformation of Plant Materials by Molds and Higher Fungi” w czasopiśmie *Fermentation*”. Od 2022 r. do chwili obecnej pełni funkcję

Edytora zeszytu specjalnego pt. „Immunomodulatory Potential of Essential Oils and Their Compounds” w czasopiśmie Biomedicines (IF = 4,700).

Habilitant jest wykazuje dużą aktywność w zakresie recenzowania prac naukowych: zarówno publikacji dla zagranicznych czasopism jak i polskich monografii uniwersyteckich.

### **Wniosek końcowy**

Podsumowując, przedstawione mi do oceny Osiągnięcia Pana dr n. med. Pawła Kwiatkowskiego stwierdzam, że:

- uzyskał on stopień doktora nauk biologicznych w 2019 roku,
- posiada w swoim dorobku osiągnięcia naukowe stanowiące znaczny wkład w rozwój dyscypliny nauki farmaceutyczne, z których główne stanowi cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych, opublikowanych w czasopismach naukowych ujętych w wykazie sporządzonym zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 ust. 2 pkt 2 lit. b, ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1668 ze zm.),
- wykazał się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej.

Biorąc powyższe pod uwagę uznaję, że przedstawione osiągnięcia Habilitanta spełniają kryteria określone w art. 219 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1668 ze zm.), oceniam je pozytywnie i **popieram wniosek** o nadanie Panu dr n. med. Pawłowi Kwiatkowskiemu stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne

Z wyrazami szacunku

Dr hab. Lidia Karabon prof. instytutu